

ФИЛИАЛ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО ВОЕННОГО  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«ВОЕННО-МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМ. С.М. КИРОВА» МО РФ

НА ПРАВАХ РУКОПИСИ

МОСКАЛЕНКО  
ВАДИМ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ

ЛИМФОТРОПНАЯ И NO-ТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-  
ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В  
АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКИХ УСЛОВИЯХ

(КЛИНИКО-ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

14.01.17 – ХИРУРГИЯ

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
В.К. Зув.

Москва - 2018

## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР .....	9
1.1. Современный взгляд на лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей .....	9
1.2. Принцип действия экзогенного монооксида азота.....	15
1.3. Роль лимфатической системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Лимфотропная терапия .....	19
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	26
2.1. Общая характеристика клинических наблюдений .....	26
2.1.1. Методика лечения больных в контрольной группе .....	29
2.1.2. Методика лечения больных в основной группе .....	29
2.1.3. Методика введения антибактериального препарата и способ дренирования ран .....	31
2.2. Характеристика экспериментальных исследований .....	32
2.3. Воздушно-плазменная установка «Плазон - ВП». Режимы работы и возможности ее использования в хирургической практике. ....	33
2.4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.4.1. Определение концентрации антибиотика в раневом отделяемом .....	39
2.4.2. Лабораторные исследования.....	42
2.4.3 Морфологические методы исследования.....	44
2.4.4. Микробиологические исследования.....	46
2.5. Математическая обработка результатов .....	46
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	48
3.1. Результаты лечения экспериментальных животных .....	48

3.2. Результаты лечения больных в группе с традиционным методом лечения (контрольная группа) .....	53
3.3. Результаты лечения группы больных с использованием экзогенного монооксида азота и лимфотропной терапии (основная группа) .....	62
3.4. Сравнительный анализ результатов лечения больных в основной и контрольной группах .....	72
ГЛАВА 4. ПРИМЕНЕНИЕ NO И ЛИМФОТРОПНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ В УСЛОВИЯХ ЧРЕЗВЫЧАЙНОЙ СИТУАЦИИ .....	88
ВЫВОДЫ.....	100
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ. ....	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ: .....	102

## **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БСА- бычий сывороточный альбумин

ВПП- воздушно-плазменные потоки

МПК- малая подавляющая концентрация

ОЦК- объем циркулирующей крови

ППУ- пенополиуритановый дренаж

СЭМ- сканирующая электронная микроскопия

ФЭУ- фотоэлектронный умножитель

ЭЛАТ- эндолимфатическая антибиотикотерапия

NO- монооксид азота

NOS- NO-синтазы

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы:**

По данным отечественной и зарубежной литературы, около 70% заболеваний в амбулаторной практике хирурга составляют гнойно-воспалительные процессы мягких тканей. (Засорина М.А., 2005, Блатун Л.А., 2007; Michael A. 2008; Parvizi J. et. al. 2012). Чаще всего в поликлинической практике среди гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей встречаются: инфицированные раны (в том числе - послеоперационные), фурункулы, карбункулы, абсцессы и флегмоны различных локализаций (Кавалерский Г.М., Выренков Ю.Е., 2005; Баулин А.А. и соавт. 2012; Минаков О.Е. и соавт 2015).

В настоящее время в амбулаторной хирургии лечение гнойно-воспалительных процессов проводится комплексно с использованием нескольких методов. Одним из них является метод лечения ран с применением экзогенного монооксида азота. (Кротовский Г.С. 2001 г., Гостищев В.К., 2002; Халилов М.А., 2007; Шаманаев С.В. и соавт., 2009; Ларичев А.Б. и соавт., 2012). Актуальность применения экзогенного монооксида азота обусловлена доказанным положительным воздействием на процесс заживления раны, антисептическим эффектом и стимуляцией регенеративных процессов (Луцевич О.Э. и соавт., 2011; Шулутко А.М. и соавт. 2012).

Одним из компонентов комплексного лечения гнойно - воспалительных процессов является антибактериальная терапия. Традиционно используются различные методы введения антибиотиков – пероральный, внутримышечный, внутривенный. Однако патогенетически обоснованное введение антибиотика в лимфатическое русло применяется достаточно редко (Ахмедов А.В. и соавт., 2004; Ю.Е. Выренков с соавт. 2009; Хачатрян Н.Н. и соавт., 2011; Абдувосидов Х.А. и соавт. 2015; Пшеничникова- Пеленева И.М. и соавт., 2017). При этом существует разработанная методика введения антибиотика лимфотропно, положительно зарекомендовавшая себя при лечении гнойно- воспалительных процессов. (И.В. Ярема и соавт.,1999; Уртаев Б.М., Керимова Г.М., 2004). Сочетание лимфотропной антибиотикотерапии с обработкой раны монооксидом

азота позволяет лечить гнойно- воспалительные процессы мягких тканей более эффективно. Лимфотропная терапия в сочетании с эффектом экзогенного монооксида азота стимулировать реакции репаративной регенерации, позволяет оптимально управлять раневым процессом, что способствует снижению сроков лечения (Гурьев Г.С., 2010).

Таким образом, методика комплексного воздействия монооксида азота и лимфотропной терапии на течение раневого процесса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей дает положительный эффект, но требует дальнейшего изучения и широкого внедрения в хирургическую практику.

#### **Цель исследования:**

Повысить эффективность лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, используя комбинацию NO - и лимфотропной антибиотикотерапии в амбулаторно-поликлинических условиях.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить в условиях экспериментального воспаления влияние монооксида азота и лимфотропной терапии на процессы репаративной регенерации тканей.
2. Изучить динамику концентрации цефотаксима в раневом экссудате при его лимфотропном введении на фоне NO-терапии.
3. Оценить влияние комплексного лечения на иммунологическую реактивность больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.
4. Определить влияние содержания гистамина и уровня оксида азота в клетках крови на процесс воспаления.
5. Разработать и применить на практике патогенетически обоснованные схемы лимфотропной и NO-терапии у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в амбулаторно-поликлинических условиях.

#### **Научная новизна исследования:**

1. Выявлена эффективность сочетанного применения монооксида азота и лимфотропной терапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей.
2. Определены особенности воздействия экзогенного монооксида азота на иммунный аппарат организма человека и процессы репаративной регенерации.
3. В эксперименте определены критерии, позволяющие достоверно оценивать характер изменений эпителиоцитов и клеток соединительной ткани при воздействии NO-терапии.
4. Впервые изучено влияние монооксида азота и лимфотропной терапии на уровень оксида азота и уровень гистамина в клетках крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей.
5. В сравнительном аспекте изучены результаты комбинированного применения монооксида азота с лимфотропной терапией и традиционных методов лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в амбулаторно-поликлинических условиях.

#### **Практическая значимость:**

Полученные данные позволили расширить возможности и улучшить результаты лечения больных с гнойно - воспалительными заболеваниями мягких тканей с помощью монооксида азота и лимфотропной терапии. Разработана и апробирована на практике методика комбинации NO- терапии и лимфотропной терапии при гнойно- воспалительных заболеваниях мягких тканей в амбулаторно-поликлинической практике. Полученные результаты лечения позволяют рекомендовать внедрение лимфотропной и NO-терапии в поликлиническую хирургическую практику как эффективный и экономически обоснованный способ лечения гнойно - воспалительных заболеваний мягких тканей.

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

1. Лечение больных с гнойно- воспалительными заболеваниями мягких тканей с применением экзогенного монооксида азота и лимфотропного введения антибиотика позволяет снизить сроки лечения и количество осложнений.

2. Сочетанное воздействие NO - терапии и лимфотропной терапии усиливает иммунную защиту и стимулирует процессы репаративной регенерации тканей.

3. Применение NO-содержащих воздушно-плазменных потоков при лечении больных с гнойно- воспалительными заболеваниями мягких тканей способствует существенному снижению бактериальной обсемененности тканей, эффективно дополняя и усиливая эффект антибактериальной терапии.

4. Сочетанное применение NO - терапии и лимфотропной терапии позволяет сократить сроки амбулаторного лечения.

#### **Реализация результатов исследования и апробация работы:**

Результаты исследования используются в лечебной деятельности хирургических отделений и поликлиники Федерального Бюджетного Учреждения «3 Центрального Военного Клинического Госпиталя им. А.А. Вишневого» МО РФ, Федерального Государственного Казенного Учреждения «1586 Военный Клинический Госпиталь» Западного Военного Округа МО РФ. Работа выполнена на кафедре хирургии неотложных состояний и онкологии Филиала ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ. Фармакокинетическое и морфологическое исследование выполнено в клинико-экспериментальной лаборатории научного отдела оперативной хирургии и клинической лимфологии Российской медицинской академии последипломного образования (руководитель – д.м.н., профессор Выренков Ю.Е.).

По материалам работы опубликовано 18 научных работ, из них - 4 в журналах из перечня ВАК Минобрнауки РФ. Основные положения диссертации доложены на научно-практических конференциях «III съезд хирургов юга России» (2013), «V съезд Лимфологов России» (2014), «VI съезд Лимфологов России» (2017).

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 114 страницах машинописного текста, иллюстрирована 52 рисунками, 20 таблицами, состоит из введения, обзора литературы, глав собственных исследований, заключения, выводов, практических

рекомендаций, библиографического указателя, включающего 163 источник, в том числе 127 отечественных и 36 зарубежных авторов.

## **ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР**

### **1.1. Современный взгляд на лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей**

Несмотря на значительные успехи в совершенствовании методов лечения и профилактики гнойно- воспалительных заболеваний мягких тканей, в последние годы отмечается тенденция к росту числа таких пациентов, увеличению частоты и тяжести осложнений (Луцевич О.Э. и соавт., 2011; Лещин Я.М. и соавт. 2012 Pulgar S., Mehra M., Quintana A. et al, 2008). Кроме того, растет количество нетипично развивающихся, вялотекущих форм воспалительных заболеваний мягких тканей, которые склонны к хронизации и рецидивированию (Шандуренко И.Н. 1995; Агапов И.Л. и соавт. 2015; Смирнова Е.С. и соавт., 2015; Plowman R. et al, 2001; Laube S. 2004; David J.Leaper 2004).

В настоящее время существует четкая тактика в лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, где ведущая роль принадлежит активному хирургическому лечению с комплексным воздействием на гнойный процесс, направленным на санацию очага воспаления и подавление роста бактериальной флоры (Студеникин А.В. и соавт. 2015, Leaper D. et al. 2004.).

Хирургическая обработка гнойного очага заключается в следующем:

- радикальное иссечение всех нежизнеспособных тканей;
- дренирование раны и эвакуация гнойного содержимого;
- раннее закрытие ран швами или кожной пластикой;
- профилактика ауто - и реинфицирования;
- адекватная антибактериальная и иммунотерапия;
- лечение сопутствующих заболеваний (Владимирова Е.С. и соавт., 2014).

В России гнойно- воспалительные заболевания мягких тканей в структуре первичной обращаемости к хирургу являются ведущей патологией (Уртаев Б.М. и

соавт. 2004; Толстых М.П., 2007; Гостищев В.К., 2007;). По данным Росстата (2015 г.) гнойно-воспалительные заболевания составили примерно 700000 пациентов в год (около 70 % всей обращаемости за хирургической помощью) (Лазаренко В.А. и соавт., 2015). Длительное лечение, значительные материальные затраты, частые осложнения, косметические дефекты - все это требует поиска новых путей совершенствования имеющихся способов лечения данной группы больных (Толстых М.П., 2002; Шабловская Т.А. и соавт. 2015). Существуют многочисленные современные методы лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей как в стационаре, так и в амбулаторных условиях. Многие эти методы основаны на новых технологиях, позволяющих последовательно воздействовать на разные фазы процесса воспаления.

В основе лечения любой гнойной хирургической патологии лежит активная хирургическая тактика. Она предусматривает осуществление комплекса мероприятий, направленных на ликвидацию воспалительного процесса и скорейшее заживление раневого дефекта (Блатун Л.А. 1998; Степанов Е.В. 2014). Методики, связанные с применением потоков воздушной плазмы, являются существенным подспорьем в ходе лечения этой категории больных (Гололобов А.М. и соавт., 2015). Критериями оценки эффективности хирургической обработки могут являться качественные и количественные микробиологические исследования, анализ раневых отпечатков, исследование микроциркуляции тканей раневой зоны методами чрескожной оксигенометрии, лазерной доплеровской флоуметрии и локальной кожной термометрии, визуальная оценка очага поражения и др (Луцевич О.Э. и соавт. 2011; Жуков А.О., Земляной А.Б. и соавт. 2012 г). Существует множество методов локального физического воздействия на гнойную рану. Рассмотрим самые современные из них, которые целесообразно использовать в амбулаторно – поликлинических условиях.

В лечении как острых, так и хронических гнойных ран, применяют вакуум-терапию (Завацкий В.В. и соавт., 2012; Кожевников В.Б., Сингаевский А.Б., 2012; Оболенский В.Н. и соавт., 2012). Этот метод основан на создании в ране

отрицательного давления. Вакуум-терапия улучшает течение раневого процесса: удаляет избыточный экссудат, уменьшает локальный отек, способствует усилению местного кровообращения. Однако недостатком данного метода является высокая стоимость как самого аппарата, так и расходных материалов, что препятствует его широкому использованию (Давыдов Ю.А., Ларичев А.Б., 1999; Блатун Л.А., 2007; Кутовой А.Б. и соавт., 2012; Липин А.Н. и соавт., 2012).

Не меньший интерес представляет применение местной оксигенации-озонотерапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в амбулаторно – поликлинических условиях.

Местную оксигенацию с положительным эффектом используют в лечении длительно незаживающих ран, трофических язв и гнойно - воспалительных заболеваний мягких тканей (Белокуров Ю. Н., 1992; Шулаков В. В. И соавт. 2004; Дробушевская А.И., 2012). По мнению авторов, под влиянием оксигенации нормализуется капиллярный кровоток, снижается местная температура кожи, купируется боль (Засорин А.А., Гусев Е.Ю., 2012). При цитологическом исследовании раневого экссудата доказано ускорение смены фаз воспалительного процесса (Амирасланов Ю.А., Борисов И.В., 2014). Но недостатком применения этого метода в амбулаторно – поликлинических условиях является довольно большая продолжительность одного сеанса озонотерапии, что значительно снижает возможности его использования.

Широкое применение в лечении гнойно - воспалительных заболеваний мягких тканей находят диадинамические токи (Насыров М.В. и соавт., 2012). Экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют, что применение постоянного электрического тока с использованием серебряных электродов в лечении гнойных процессов мягких тканей, способствует бактериостатическому эффекту, ускорению очищения раны от некротических масс и фибрина, активной регенерации, снижению сроков лечения (Азимшоев А.М., 2008).

Перспективной является и возможность применения внутритканевого электрофореза лекарственных препаратов в комплексном лечении гнойных

процессов мягких тканей. Под внутритканевым электрофорезом понимают электрофорез лекарственных веществ, предварительно введенных в организм одним из известных фармакотерапевтических способов (внутривенно, подкожно, внутримышечно, ингаляционно и др.). Постоянный электрический ток обладает элиминирующей способностью, за счет чего циркулирующее в крови лекарственное вещество вводится в ткани - «мишени» (Бояринцев В.В., Калинин В.В. и соавт., 2014).

Одним из нововведений в лечении гнойных заболеваний мягких тканей, как в стационаре, так и в поликлинической практике является метод ультразвуковой кавитации (Храмин В.Н. 2004; Зинченко А.В. 2014). Этот метод позволяет совместить процесс механической очистки раны и антибактериальное действие ультразвука (Макарошкин А.Г. и соавт. 2012; Кисляков В.А. и соавт. 2012; Будкевич Л.И. и соавт. 2014), что обеспечивает очищение раны от нежизнеспособных тканей и проведение ее санации. При воздействии на раневую поверхность ультразвуковых волн происходит расслоение и отторжение некротических масс без повреждения неизмененных окружающих тканей (Макарошкин А.Г. и соавт., 2012; Зинченко А.В., 2014; Степанов Е.В., Чеканов А.С. и соавт., 2014).

Из современных методов лечения ран можно отметить использование лазерных установок. При этом на рану оказываются различные эффекты - физические, гуморальные, нейрофункциональные. Механизм взаимодействия лазерного излучения с биологическими объектами представляется комплексом различных эффектов, возникающих в месте приложения луча, таких как: увеличение количества функционирующих сосудов и их расширение, ускорение кровотока в капиллярах, улучшение условий циркуляции лимфы, стимуляция фагоцитарной активности макрофагов, возрастание функциональной активности фибробластов и эпителиальных клеток (С.Н. Пятаков и соавт., 2014; И.Ю. Кулешов., 2014).

Большинство авторов, применявших низкоинтенсивные лазеры в лечении гнойно - воспалительных заболеваний, отмечают благоприятное влияние на

трофические и репаративные процессы в облучаемых тканях (Воробьев А.А., Миронова И.С., 2014 Ancri R.R., 2010).

Широкое применение в научных исследованиях и медицинской практике нашли установки на основе полупроводниковых лазеров (Буйлин В.А., 2000; Fernandez-Guarino M. 2007). Данные экспериментальных и клинических исследований по результатам ответной реакции организма на воздействие низкоинтенсивного полупроводникового лазерного излучения, свидетельствуют об изменении структуры клеточных мембран и активности ядерного аппарата, системы ДНК-РНК-белок, биосинтетических процессов, основных ферментативных систем (Гульмурадова Н.Т., 2011). На фоне стимуляции функций повышается митотическая активность клеток, активируются процессы деления, а также внутри- и внеклеточной физиологической и репаративной регенерации. При применении полупроводниковых лазеров в лечении больных с гнойно - воспалительными заболеваниями мягких тканей отмечаются бактерицидный и бактериостатический эффекты, быстрая нормализация показателей периферической крови и температуры тела, ускорение процесса очищения раны, купирование воспалительных явлений (Плескановская С.А. и соавт., 2011). Лазер непрерывного действия на основе  $CO_2$  при использовании малых мощностей стимулирует регенерацию, а при больших мощностях - обладает выраженным режущим эффектом и применяется как хирургический скальпель (Толстых П.И. и соавт., 1999). Изменения в тканях, возникающие под действием излучения высокоэнергетического лазера, основаны в основном на термическом эффекте и связаны с быстрым испарением тканевых структур и денатурацией белка в зоне воздействия (Плескановская С.А., Бабаев Х., 2011). При использовании лазерного излучения (СО) наблюдаются стерилизация обрабатываемой поверхности, меньшая травматизация окружающих тканей, снижение частоты послеоперационных осложнений, сокращение сроков лечения больных (Сибилев А.В., 2000; Pereira, 2012). Недостатками применения методов ультразвуковой кавитации и лазера являются дороговизна самих аппаратов и продолжительные сроки лечения.

Накоплен большой опыт использования воздушно - плазменных аппаратов в лечении гнойно - воспалительных заболеваний мягких тканей в условиях стационара и амбулаторной практике (Лукомский Г.И. и соавт. 1990; Липатов К.В. и соавт., 2002; Лукьяненко Е.В. 2006; Луцевич О.Э. и соавт., 2011, Жуков Ю.В. и соавт., 2014; Оболенский В.Н. и соавт., 2015; Vulgrin J.P. 1995; Efron D.T., 2004). С 1995 по 1997 г.г. для лечения больных применялся аппарат "Гемоплаз-ВП", а с 1997 г. стал использоваться разработанный на базе НИИ ЭМ МГТУ им. Н. Э. Баумана аппарат "Плазон", вырабатывающий помимо высокотемпературных воздушно-плазменных потоков, потоки низкотемпературной холодной плазмы с повышенным содержанием монооксида азота (NO-терапия).

Анализ результатов лечения больных показал, что применение ВПП в гнойной хирургии обладает целым рядом положительных клинических эффектов (Гостищев В.К. и соавт., 2002; Ефименко Н.А. и соавт., 2004). Хирургическая обработка с помощью ВПП обеспечивает дополнительное освещение подвергшихся воздействию участков операционного поля, а элиминация некротического детрита и раневого детрита осуществляется быстрее, чем при использовании соответствующих традиционных средств. В результате деструкции биологических тканей образуется незначительное количество дыма, не нуждающегося в дополнительном удалении, а раневая поверхность приобретает темно-коричневый оттенок и становится сухой (Кудрявцев Б.П., 1991; Марахонич Л.А., 2004; Шаманаев С.В., 2010). Однако хирургическая обработка аппаратом «Плазон» больших массивов тканей с развитой и отечной подкожно-жировой клетчаткой сопровождается ее расплавлением по ходу воздействия воздушно-плазменного факела (Османов Э.Г. и соавт., 2014). Это в определенной мере ограничивает возможность воздушно-плазменной диссекции и сплошной коагуляции подкожно-жировой клетчатки у пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (Ефименко Н.А., 2003).

Наряду с несомненными гемостатическими свойствами, наблюдается и выраженный стерилизующий эффект от обработки аппаратом «Плазон». Уровень микробной обсемененности ран часто уже после первой обработки не превышает

критического значения ( $10^5$  микробных тел в грамме ткани) (Ю.Е. Выренков, 2011; Луцевич О.Э.и соавт., 2014). Зона коагуляции за счет относительной своей плотности, специфической морфологической структуры, первоначальной стерильности и прочной связи с окружающими жизнеспособными тканями, предохраняет последние от реинфицирования и резорбции токсичных продуктов раневого экссудата. Полная изоляция раневой поверхности препятствует непосредственному раздражению нервных окончаний (Молочников А.Ю. и соавт., 2014).

## **1.2. Принцип действия экзогенного монооксида азота**

В 1978 году американский учёный Роберт Фрэнсис Ферчготт открыл вещество в эндотелиальных клетках, которое вызывает релаксацию кровеносных сосудов, или эндотелиальный фактор релаксации. К 1986 году он изучил природу этого агента и механизм его действия, и обнаружил, что открытый им фактор релаксации это оксид азота (NO). Данное событие стало своеобразной точкой отсчёта для нового раздела биологической науки. Много лет спустя было установлено, что в основе этого явления лежит регуляторное влияние монооксида азота. За разработку данной проблемы, в том числе, за серию исследований "Монооксид азота как сигнальная молекула в сердечно - сосудистой системе" Ф. Мюррада, Л. Игнарро и Р. Ферчготт удостоены Нобелевской премии по физиологии и медицине за 1998 год.

В нашей стране пионером научных разработок использования монооксида азота в медицине считается А.Ф.Ванин. Начиная с 70-х годов XX столетия, комплексные работы, проводимые им в этом направлении, позволили создать научную базу для объяснения тех биологических явлений, при которых универсальная регуляторная функция принадлежит монооксиду азота (Банин В.В., 2000). В начале XXI века было установлено, что в организме человека и животных ферментативным путем при участии NO-синтаз (NOS) непрерывно продуцируется химическое соединение монооксид азота (NO). Оно выполняет регуляторную функцию, вследствие чего получило название «сигнальной молекулы». Монооксид азота, например, участвует в поддержании тонуса

кровеносных сосудов, выступая в роли вазодилатирующего фактора, подавляет агрегацию тромбоцитов и их адгезию на стенках сосудов (Владимиров Ю.А., 1973; Липатов К.В. и др., 2001; Muller B. et. al. 2002; Janero D.R., 2000; Ignarro, 2001). Установленное действие монооксида азота проявляется при его концентрации до нескольких пикомолей ( $10^{-12}$ ) на 1 кг ткани. Этот уровень обеспечивается функционированием NOS-эндотелиальной и нейрональных изоформ, представленных в эндотелии сосудов и нервной ткани. При генерации монооксида азота в более высоком количестве (при стационарной концентрации до 100 мкМ/кг), он проявляет цитотоксическую или цитостатическую активность, выступая в качестве одного из эффекторов системы клеточного иммунитета, таким образом, обеспечивая защиту организма от инфекционной и злокачественной инвазии (Kroncke K. et. al. 1990; Muscara M. et. al. 1999). Синтез монооксида азота в таком количестве связан с индуцибельной изоформой NOS, которая синтезируется в иммунокомпетентных клетках (Т- и В- лимфоцитах) и тканях под действием цитокинов и иных биологически активных веществ (Кузин М.И., 2000; Stepien A. 1999; Attri P., 2014). Эндогенный монооксид азота так же оказывает существенное влияние на развитие воспалительных реакций. Это достигается антимикробным эффектом NO, в первую очередь за счёт стимуляции макрофагов, индукции цитокинов, Т -, В - лимфоцитов и ряда иммуноглобулинов. За счёт взаимодействия оксида азота с кислородными радикалами, оказывается регуляторное влияние на микроциркуляторное русло, обеспечивая таким образом цитопротекторный эффект в зависимости от конкретных условий (Григорьян А.С. и соавт., 2001;).

Значительное количество работ посвящено роли эндогенного оксида азота в заживлении раны (Thronton F.G., 1998; Schwentker A. et al, 2002; Mittermayr R., 2011). В этих работах показано, что в тканях раневой зоны увеличивается активность индуцибельной и эндотелиальной NOS. С уровнем активности NOS связана активация макрофагов в ране, синтез цитокинов, пролиферация фибробластов, что приводит к эпителизации и заживлению ран (Witte M. 2002). При осложненном течении раневого процесса, трофических язвах и других видах

хронических ран, снижается активность NOS и выработка NO, что замедляет заживление (Грачев С.В., 2001; Ванин А.Ф., 2001 Schaffer M.R. 1996).

Результаты экспериментальных исследований и анализ данных о роли эндогенного оксида азота при лечении ран и раневых инфекций, выявили ряд основных механизмов и путей влияния монооксида азота на эти патологические процессы:

1. Прямое или опосредованное (через образование пероксинитрита) бактерицидное действие;
2. Индукция фагоцитоза бактерий и раневого детрита нейтрофилами и макрофагами;
3. Угнетение свободных кислородных радикалов, оказывающих патогенное воздействие, а также возможная активация антиоксидантной защиты;
4. Нормализация микроциркуляции за счет вазодилатации, антиагрегантных и антикоагулянтных свойств NO, что улучшает сосудистую трофику и тканевой обмен;
5. Улучшение нервной проводимости;
6. Регуляция иммунных нарушений, характерных для раневой патологии;
7. Прямая индукция пролиферации фибробластов и синтеза ими белка;
8. Усиление синтеза коллагена;
9. Регуляция апоптоза при ремоделировании грануляционно-фиброзной ткани;
10. Воздействие на пролиферацию кератиноцитов и, как следствие, эпителизацию раневого дефекта (Кротовский Г.С. и соавт., 2001; Грачев С.В., 2001; Марахонич Л.А. и соавт., 2005; Carter E.A., 1994; Fossier P. etc. 1999 Hai-feing Z. etc., 2007).

Выдвинута и подтверждена в дальнейшем гипотеза о доминирующей роли монооксида азота в обнаруженном эффекте биостимуляции. Вслед за этим был предложен принципиально новый способ лечения раневой патологии, острых и хронических воспалительных, а также склеротических процессов, который

получил название экзогенной NO-терапии (Ефименко Н.А. и соавт., 2003).

В настоящее время применение монооксида азота в хирургии осуществляется с помощью специального аппарата «Плазон», который вырабатывает высокотемпературные ВПП и потоки низкой температуры с повышенным содержанием монооксида азота. Преимуществом экзогенной NO-терапии с использованием воздушно-плазменного аппарата является возможность осуществлять локальное воздействие путем подведения необходимой концентрации монооксида азота непосредственно к пораженному участку тканей и органов (Пекшев А.В. и соавт. 1987; Ванин А.Ф., 2001; Li H. etc., 2000; Aldertone W., 2001). При этом монооксид азота диффундирует не только через раневую поверхность, но и через неповрежденную кожу и слизистые оболочки. Все это позволяет воздействовать ВПП на глубоко расположенные пораженные ткани при сосудистой и нервной патологии, хронических воспалительных и склеротических процессах (Толстых М.П. 2002).

Полная изоляция раневой поверхности препятствует непосредственному механическому и биохимическому раздражению нервных окончаний. Наличие в спектре воздушно-плазменного факела активных химических продуктов, обладающих высокой проникающей способностью в биологические ткани, уплотнение тканевых и клеточных структур, демиелинизация нервных окончаний – всё это видоизменяет и снижает интенсивность обменных процессов в пораженных тканях, включая образование гистаминоподобных веществ, способствующих возбуждению периферических холинореактивных систем. Это, в известной степени, объясняет достаточно ощутимый анальгезирующий эффект применения воздушно-плазменных потоков (Ванин А.Ф., 2001; Марахонич Л.А. и др., 2005; Грушко В.И., 2008; Выренков Ю.Е. и соавт. 2011).

Клиническим итогом применения NO-терапии при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей является:

- значительное уменьшение болевых ощущений;
- ускорение очищения раневой поверхности от гнойно-некротического экссудата и девитализированных тканей;

- нормализация микроциркуляции и усиление кровообращения пораженной области;

- оказание выраженного антисептического эффекта за счет купирования воспаления и активизации фагоцитарной функции нейтрофилов и макрофагов, синтеза цитокинов, антиоксидантной защиты, пролиферации фибробластов, неоангиогенеза. Благодаря вышеуказанным свойствам применение экзогенного монооксида азота ведет к ускорению роста и созревания грануляционной ткани, эпителизации раны (Сибилев А.В., 2000; Canty J. 2000; Schwentker A. etc. 2002). Также имеются многочисленные клинические и экспериментальные данные о влиянии монооксида азота в сочетании с лимфатической терапией на гемореологические показатели и систему микроциркуляции (Торгашова О.Е., 2005; Халилов М.А., 2010; Есипов А.В. и соавт., 2014).

### **1.3. Роль лимфатической системы в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Лимфотропная терапия**

Лимфатическая система играет огромную роль в патогенезе гнойно-воспалительных процессов (Ефименко Н.А. и соавт. 2001). Доказано, что лимфатический узел выполняет барьерную функцию при возникновении гнойного процесса, способствует локализации микробного фактора, препятствуя его распространению (Панченков Р.Т., и соавт. 1984; Ярема И.В. и соавт., 1999 Grundmann E. etc. 1990).

Первичным звеном развития воспалительного процесса являются нарушения в функционировании гемоциркуляторного русла, структура которого складывается из трех звеньев – звено притока и распределения, звено обмена и дренажно-депонирующее звено. Все обменные процессы между капиллярами и тканями осуществляется через перикапиллярное пространство – буфер между кровью и тканями, где достигается оптимальное онкотическое давление (Куприянов В.В. и соавт., 1983). Принцип транскапиллярного обмена базируется на законе Старлинга, по которому транспорт воды через стенку капилляра определяется соотношением гидростатического и онкотического давления между кровью и тканевой жидкостью. Если гидростатическое давление

выше онкотического, имеет место фильтрация жидкости, если ниже, то абсорбция. В норме абсорбционное давление в венозном отделе кровеносных капилляров выше аналогичного давления в лимфатических капиллярах, поэтому абсорбирующаяся из тканей жидкость направлена, в основном, в кровеносное русло (Банин В.В., 2000).

Дренажно-депонирующую функцию в тканях выполняет венолярно-лимфатическое звено. Венозная система обеспечивает отток крови из микроциркуляторной сети и удаление метаболитов из тканей, а также депонирование крови с целью ее адекватного распределения по кровеносной системе. Этот факт основывается на данных, что вместимость венозного бассейна в 20 раз превосходит вместимость артериол, и в каждый момент кровообращения в венах находится до 70% от общего объема циркулирующей крови (Борисова Р. П. и соавт., 2012). Дренажная функция лимфатических капилляров базируется на ультраструктурных особенностях их стенки, заключающихся в полном или почти полном отсутствии базальной мембраны, что указывает на высокую проницаемость лимфатических капилляров (Петренко В.М., 2012).

Известно, что резорбция веществ с молекулярным весом свыше 20000 дальтон происходит исключительно в лимфатических капиллярах. Токсины бактерий, в свою очередь, представляют собой устойчивые биохимические соединения с молекулярной массой от 30000 до 1000000 дальтон. Высокая пластичность микроциркуляторного русла, большое количество звеньев саморегуляции обеспечивают поддержание гомеостаза тканей в норме, даже при быстром изменении функционального состояния организма (Панченков Р.Т. и соавт. 1984).

При патологических состояниях, возникших в результате выброса в кровь вазоактивных веществ, токсинов, ферментов и других продуктов нарушенного метаболизма, происходят нарушения микрогемолимфоциркуляции, которые зачастую становятся пусковым механизмом развития серьезных расстройств гемодинамики, усугубляющих микроциркуляторные расстройства. Нарушения гемодинамики в условиях, например, травмы взаимосвязаны с развитием

гиповолемии, гипопроотеинемии, снижением ОЦК и электролитными изменениями (Ефименко Н.А. и соавт., 2001; Кавалерский Г.М. и соавт., 2005).

Развитие патологического процесса на начальном этапе приводит к компенсаторной вазоконстрикторной реакции, которая проявляется спазмом посткапиллярных сосудов, что сопровождается снижением онкотического давления в интерстиции, выходом жидкостной фракции крови в перикапиллярное пространство. Недостаточная элиминация продуктов метаболизма и их накопление в интерстиции выражается в развитии гипоксии и ацидоза, что приводит к дилатации прекапиллярных сосудов. Повышенный приток крови наряду с недостаточным оттоком приводит к секвестрации жидкости в межклеточное пространство, увеличению давления в нем и отеку тканей. Отек, в свою очередь, влечет за собой сдавление капиллярного русла, увеличение давления в терминальном отделе сосудистого русла и вовлечение в процесс артериоло-венулярных анастомозов. Это явление рассматривается как необходимый компенсаторный механизм, направленный на обеспечение централизации кровообращения (Ярема И.В., Уртаев Б.М., 1995).

При гемодинамической централизации отток жидкости из интерстиции осуществляется исключительно за счет лимфатической системы. Вместе с жидкой фазой из интерстиции уходит большое количество белков, липидов, токсинов, метаболитов, бактерий, при этом уровень токсичности лимфы возрастает. Массивная лимфопродукция, резкое увеличение лимфооттока начинают превосходить транспортные возможности лимфатического русла. Создаются условия для развития функциональной недостаточности лимфатических сосудов, расширения их просвета и формирования недостаточности клапанного аппарата. Это обусловлено морфофункциональными особенностями стенки лимфокапилляров, а конкретно - наличием филаментов, связывающих эндотелиоциты лимфатических капилляров с интерстициальной соединительной тканью, которые обуславливают «зияние» капилляра при отеке. Все это в совокупности приводит к застою лимфы на периферии. Указанные изменения усугубляются тем, что токсические продукты, накопившиеся в застойной лимфе,

воздействуют на сосудистую стенку, подавляя ее сократительную активность (Выренков Ю.Е. и соавт., 2011).

По мере усиления тяжести воспалительного процесса значительно повышается вязкость лимфы. Это происходит за счет массивного поступления в нее грубодисперсных, высокомолекулярных белков. Также существенно возрастает количество форменных элементов крови, повышается содержание липидов, концентрация фибриногена, и коагулирующие свойства лимфы увеличиваются при прогрессировании процесса. Можно сказать, что имеют место значительные нарушения реологических свойств лимфы, степень выраженности которых находится в прямой зависимости от изменений процессов тканевого межучного обмена и определяется тяжестью состояния больного (Черняховская Н.Е. и соавт., 2011).

Кроме того, вследствие активации дренажной функции лимфатической системы происходит массивное поступление в лимфу крупных белковых молекул, форменных элементов, токсинов, клеточных остатков, бактерий, что приводит к блоку лимфатической системы (Козаченко Н.В. и соавт., 1985). Наряду с возрастанием функциональной нагрузки на лимфатическую систему, увеличивается нагрузка и на региональные лимфатические узлы. В норме, основная часть лимфы проходит через маргинальные синусы лимфатического узла. Но при патологических, например, воспалительных процессах, сопровождающихся нарастанием в лимфе количества антигенного материала и продуктов распада собственных клеток, происходит перераспределение потоков лимфы. При этом большая ее часть проходит через промежуточные мозговые синусы и через паренхиму лимфатического узла. Все это создает оптимальные условия для осуществления барьерно-защитной функции лимфатических узлов. Однако при быстром прогрессировании процесса функциональные возможности лимфатических узлов истощаются. Более того, сам лимфатический узел может стать местом для размножения микроорганизмов и очагом абсцедирования (Бородин В.В., 1983; Nopper G. etc. 2012).

На фоне прогрессирующих гемолимфомикроциркуляторных расстройств, усиленного роста бактерий, сопровождающегося выходом их и продуцируемых ими токсинов в кровяное русло, развивается и прогрессирует синдром эндогенной интоксикации. Многообразие патогенетических механизмов эндотоксикоза заключается в нарушении практически всех звеньев обмена веществ. Генерализованные микрососудистые нарушения приводят к отеку тканей с нарушением оттока по лимфатическим капиллярам, в результате чего происходит массивное поступление токсических метаболитов в лимфатическую систему и, как следствие, сброс их в общий кровоток. Таким образом, прогрессирование гнойно-воспалительного процесса вызывает функциональную декомпенсацию системы микроциркуляции, вовлечение лимфатической системы в транспорт токсических продуктов, что, в значительной мере способствует увеличению тяжести эндогенной интоксикации.

Впервые введение лекарственных препаратов в лимфатические пути внедрили И. Кинмонт (1952, 1954), П. Малек (1962), используя данный способ для лимфоангиографии в онкологии, как метод регионарной цитостатической терапии с целью прямого воздействия на клетки метастазирующих опухолей. У нас в стране разработками по лимфатической терапии занимался Б.Я. Лукьянченко (1966).

В своих работах П.И. Малек и соавт. (1962) пытались создать лимфотропные антибиотики или «антибиолимфины», представляющих собой комплекс антибактериальных препаратов с высокомолекулярными веществами, обладающих пролонгированным действием и способностью длительного сохранения концентрации в лимфатической системе.

Ведущее место в разработке методики лимфотропной антибактериальной терапии в нашей стране принадлежит И.В. Яреме и соавт., которые в 1979 году обобщили сведения о применении данного метода при лечении хирургической инфекции. Основоположником разработки лимфатической антибиотикотерапии была клиника, руководимая Р.Т. Панченковым и кафедра оперативной хирургии и клинической лимфологии, руководимая Ю.Е. Выренковым. Наиболее

эффективными антибиотиками для введения в лимфатические сосуды явились гентамицин и цефалоспорины. В работе Ю.Е. Выренкова и соавт. (1986) отмечено, что при введении в экспериментальных условиях гентамицина и цефалоспоринов в дозах 1 мг/кг и 15 мг/кг в лимфатической системе создается максимальная концентрация препаратов, что позволяет им длительное время циркулировать в тканях и клетках организма. В работах С.В. Лохвицкого и соавт. (1983, 1986, 1991), помимо доказанной высокой концентрации антибиотиков в лимфатических узлах, возникает предположение о вероятности повышенной концентрации данных препаратов в очаге воспаления. В.Г. Клепацкий и соавт. (1985) сообщают, что при введении лекарственных препаратов в лимфатические сосуды конечности в несколько раз повышается малая подавляющая концентрация (МПК) данного антибиотика для большинства микроорганизмов и концентрация сохраняется в течение 26-48 часов. В настоящее время прямая эндолимфатическая антибиотикотерапия широко применяется для борьбы с хирургической инфекцией. По данным С.В. Лохвицкого С.В. (1986) и Б.М. Уртаева (2004), длительная концентрация антибиотиков при эндолимфатическом введении обусловлена накоплением их в лимфатических узлах, а также участием макрофагов и других клеточных элементов в их транспортировке. Эти авторы считают, что при эндолимфатическом введении антибиотик депонируется в лимфатическом узле лимфоцитами, которые транспортируют их к очагу, создавая большую концентрацию, чем в сыворотке крови в 3-5 раз. Эндолимфатическая антибиотикотерапия (ЭЛАТ) в значительной степени интенсифицирует лечебный процесс, позволяет снизить курсовые дозы антибиотиков, сокращает сроки лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (Ярема И.В. и соавт. 1987; Хакимов В.А. и соавт., 2009; Джумабаев Э.С. и соавт., 2017).

В настоящее время в практической медицине помимо эндолимфатического используют в основном 2 методики введения лекарственных препаратов:

1 – модификация лимфотропного (непрямого) введения,

2 – региональная лимфатическая терапия, например, введение лекарственных веществ в претрахеальную или параперитонеальную клетчатку. Наиболее часто в клинической практике указанными выше методами вводят антибактериальные препараты. Исследования их концентрации показало, что при введении разовой терапевтической дозы наблюдается длительное сохранение рабочей концентрации в сыворотке крови (до 24 часов), сыворотке лимфы (до 48 часов) и региональных лимфатических узлах, в некоторых случаях до 72 часов. Исследования проведены на кафедре оперативной хирургии и клинической лимфологии РМАПО. Эти данные опубликованы в статьях и монографиях по вопросам клинической лимфологии (Ярема И.В. и соавт. 1989). На сегодняшний день исследована фармакокинетика большинства антибактериальных препаратов различных групп: пенициллинов, аминогликозидов, цефалоспоринов, тетрациклинов и др. (Выренков Ю.Е. и соавт., 2011).

Преимуществами лимфатической терапии являются:

- санация лимфатической системы и более интенсивное восстановление ее иммунологических и защитных функций;
- накопление и депонирование антибиотика в регионарных лимфоузлах, стимуляция иммунного ответа, снижение числа побочных эффектов антибактериальной терапии (Панченков Р.Т. и соавт., 1984; Шевхужев З.А., 2002; Самохин Г.Г. и соавт., 2017).

Одновременное использование NO-терапии и лимфотропной терапии приводит к взаимному усилению эффектов (Крайнюков П.Е. и соавт., 2017). При сочетании лимфотропного введения антибиотика и серийной NO-обработки очага воспаления наблюдается максимально достижимый уровень концентрации препарата в тканях очага с пролонгированием площади его фармакокинетической кривой, что позволяет добиться существенного увеличения продолжительности антибактериального эффекта используемых препаратов (Выренков Ю.Е. и соавт., 2006; Москаленко В.И. 2006; Вторенко Д.В., 2012). Благодаря подобному «тандему», NO-обработки раны и лимфотропной антибактериальной терапии, в совокупности со способностью экзогенного монооксида азота стимулировать

реакции репаративной регенерации, становится возможным оптимизация процесса лечения гнойных ран (Марахонич Л.А. и соавт. 2004; Выренков Ю.Е. и соавт, 2011).

Методы NO-терапии и лимфотропной терапии довольно широко применяются в клинической практике, в основном - в стационарах. Комбинирование этих методик еще не нашло широкого применения. В амбулаторной практике эти методы применяются довольно редко и не до конца ясны возможности их применения в амбулаторно-поликлинических условиях, не просчитана экономическая эффективность подобной практики.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Общая характеристика клинических наблюдений**

Для решения поставленных в работе задач нами было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование и лечение 196 больных (39 больных лечились стационарно, остальные- 157 человек, амбулаторно) с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, находившихся на лечении в хирургических отделениях, в возрасте от 18 до 83 лет. Из них 142 (72.4%) были мужчины и 54 (27.6%) женщины. Исследование проводилось на базе ФГУ «1586 ВКГ» МО РФ г. Подольск, ФГКУ «3 ЦВКГ им. А.А. Вишневого» МО РФ г. Красногорск, медицинского отряда специального назначения ФГУ «1586 ВКГ» МО РФ (в период участия автора в ликвидации последствий наводнения в Амурской области в августе-сентябре 2013 года) с 2011 по 2015 г. Возраст больных колебался от 18 до 86 лет. На момент обращения хирургу у всех больных наблюдалась вторая стадия воспаления, характеризующаяся гнойным

расплавлением тканей и некрозом. По возрастным группам наблюдаемые больные были распределены в соответствии с классификацией ВОЗ. Средний возраст больных составил 31 год (табл. 1).

Таблица 1

**Распределение больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей по возрасту и полу**

Возрастные группы	мужчины		Женщины		всего	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
18-25 лет	38	19,4	4	2.1	42	21.5
25-45 лет	71	36,2	28	14.3	99	50.5
45-59 лет	21	10.7	13	6.6	34	17.3
60 лет и старше	12	6.1	9	4.6	21	10.7
всего	142	72.4	54	27.6	196	100%

Чаще обращались больные с абсцедирующими формами фурункулов- 78 (39.8%) человек, с карбункулами было 28 (14.3%) человек, с абсцессами различной локализации- 38 (19.4%) человек, с инфицированными ранами, в том числе после хирургических вмешательств, 22(11.2%) человека, с инфицированными ранами при «вросших ногтях»- 20(10.2%) человек, с другими флегмонами- 10 (5.1%) человек (табл. 2).

Таблица 2

**Распределение больных по нозологическим формам**

Нозологическая форма	Число больных	
	Абс	%
Фурункул	78	39.8

Карбункул	28	14.3
Абсцесс	38	19.4
Инфицированные раны	22	11.2
Флегмона	10	5.1
Инфицированный «вросший ноготь»	20	10.2
Итого	196	100

Часть больных страдали сопутствующими соматическими заболеваниями такими как: сахарный диабет- 20 человек (10.2%), сердечно - сосудистые заболевания- 32 человека (16.3 %) и хронические заболевания кожи- 28 человек (14.3 %).

В соответствии с клинической классификацией все наблюдаемые пациенты по локализации воспалительного процесса были распределены следующим образом (табл. 3).

### Распределение пациентов по пораженным анатомическим областям

Анатомические области тела	Число наблюдаемых больных					
	мужчин		женщин		всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Голова	4	2.0	2	1.0	6	3
Шея	8	4.1	3	1.5	11	5.6
Нижняя конечность	68	34.7	24	12.4	96	47.1
Верхняя конечность	31	15.8	13	6.7	44	22.5
Грудная клетка	8	4.1	4	2.0	12	6.1
Передняя брюшная стенка	7	3.6	4	2.0	11	5.6
Ягодичная область	16	8.1	4	2.0	20	10.1
Всего	142	72.4	54	27.6	196	100

Все больные обращались к хирургу в среднем на четвертый день от начала заболевания, в результате ухудшения самочувствия, нарастания симптомов интоксикации, усиление болевого синдрома и прогрессирования симптомов заболевания после самостоятельного лечения.

Все поступившие больные были обследованы при поступлении до оперативного вмешательства, через сутки после поступления, на 3-и, 5-е сутки от начала лечения, а также в последний день амбулаторного лечения.

В зависимости от применяемого метода лечения больные были разделены на две группы (контрольная и основная).

Кроме того, были обследованы и пролечены 52 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей в условиях чрезвычайной

ситуации на Дальнем Востоке (наводнение) в составе медицинского отряда (специального назначения) Западного военного округа. Все 52 человека лечились амбулаторно. Методики лечения были аналогичны таковым в условиях стационарного и амбулаторного лечения. Результаты лечения данной группы больных изложены отдельно в 4 главе.

### **2.1.1. Методика лечения больных в контрольной группе**

Первую группу (n=82) составили больные, которым проводилось традиционное лечение - контрольная группа (из них 17 человек лечились стационарно).

В данную группу вошли больные, которым лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей проводилось традиционным способом. Традиционный метод включал в себя местное лечение - вскрытие и хирургическая обработка гнойного очага под местной или проводниковой анестезией, адекватное дренирование очага, ежедневный туалет раны растворами антисептиков (3 % раствор перекиси водорода, 1% раствор борной кислоты), наложением повязки с водорастворимыми мазями («Левомеколь», «Левосин»). Медикаментозное лечение состояло из применения антибиотиков широкого спектра действия (цефотаксим) в средние терапевтические дозы, внутримышечно в течение 5-7 дней, назначение анальгетиков и противовоспалительных препаратов, физиотерапевтическое лечение.

### **2.1.2. Методика лечения больных в основной группе**

Основную группу (n=114,) составили больные, которым проводилось лечение с использованием воздушно-плазменных потоков и лимфотропной терапии. Данную группу (из них 22 лечились стационарно) составили больные с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, которым проводилась комплексная NO- и лимфотропная терапия. Всем больным этой группы была выполнена операция по неотложным показаниям под местной инфильтрационной анестезией, а также под проводниковой или, в ряде случаев под спинномозговой анестезией. Оперативное пособие заключалась в проведении хирургической

обработки очага воспаления, эвакуации гнойного содержимого, тщательной ревизии раны, иссечении и удалении всех видимых нежизнеспособных тканей. Гемостаз производился по ходу операции. Полость очага санировали растворами антисептиков. На заключительном этапе для улучшения качества хирургической обработки выполнялась обработка раны воздушно-плазменными потоками с применением аппарата «Плазон» в щадящем режиме коагуляции или в режиме NO-терапии, с фиксацией уровня микробной обсемененности и посевом микрофлоры на определение чувствительности к антибиотикам. Рана обязательно дренировалась пенополиуритановым дренажем. Операцию на конечностях при необходимости завершали иммобилизацией.

### **2.1.3. Методика введения антибактериального препарата и способ дренирования ран**

Мы использовали методику лимфотропной терапии в модификации И.В. Яремы и соавт., (1999), и осуществляли следующим образом. Под кожу бедра больного на границе нижней и средней ее трети по передней поверхности вводили подогретый до 40°C физиологический раствор с избранным лекарственным препаратом (цефотаксим в дозе 1,0 г) с помощью набора разового использования. После введения иглы (длина 3-4 см, диаметр просвета 1 мм) в подкожную клетчатку, убеждались, что проколота кожа и из иглы не выделяется кровь. Иглу фиксировали лейкопластырем и соединяли с заполненной системой для переливания жидкостей. Сосуд, содержащий переливаемую жидкость, укрепляли на стойке, на высоте 70-90 см. По окончании подкожного введения жидкости приступали ко второму этапу. На всю конечность надевали чистый хлопчатобумажный чулок (колготки, пеленки), а на него 8-ми секционную манжету (сапог) от автоматической пневмокомпрессионной установки типа «ЛИМФА-Э». Пневмокомпрессию осуществляли в режиме «нарастающая волна», при котором давление в манжетах создается последовательно, начиная с дистальной и заканчивая проксимальной секцией. Параметры работы задавали следующие: давление в манжетах 40-80 мм рт. ст., длительность цикла 15-20 секунд, продолжительность сеанса 20-30 минут.

Противопоказаниями к использованию вышеописанного способа введения лекарственных препаратов являются тромбозы нижних конечностей, кожные заболевания нижних конечностей, лимфедема, сердечная декомпенсация, индивидуальная непереносимость антибиотиков.

Послеоперационные раны у больных из обеих групп дренировались с помощью пенополиуританового дренажа (ППУ). Преимуществом использования такого вида дренирования являются:

1. Упругость, хорошая фиксация, прочность.
2. Пролонгированное действие антисептика.
3. Хорошая адсорбционная способность.
4. Содержание лекарственных веществ.
5. Ограничение процесса воспаления за счет выстилания всей поверхности раны.
6. Обеспечение адекватного оттока раневого содержимого.

Для приготовления ППУ дренажей используется поролон. Методика его подготовки для использования включает:

1. Подготовка дренажей нужного размера.
2. Обработка их в теплом мыльном растворе.
3. Просушка дренажей.
4. Кипячение в течение 1 часа в дистиллированной воде.
5. Замачивание в 0,5 % растворе хлоргексидина с экспозицией 12 часов.

## **2.2. Характеристика экспериментальных исследований**

С целью изучения возможностей воздействия комплексного лечения на течение гнойно-воспалительного процесса, нами применена модель воспаления, которая разработана в отделе клинической лимфологии РМАПО.

Воспроизведение модели достигалось следующим образом. Животным, белым крысам линии Vistar (самцы), подкожно в средней трети бедра вводили раствор, содержащий  $60 \times 10^9$  тел золотистого стафилококка и для ускорения процесса воспаления - подкожно вводился 0,05 мкл альфа-токсин. Через 36-48

часов от начала эксперимента в зоне введения микробного раствора в подкожно-жировой клетчатке формировался гнойно-воспалительный очаг. У животных в месте формирования воспалительного инфильтрата проводили повреждение эпидермиса, предварительно очистив кожу от шерсти. Затем, путем скарификации моделировали гнойную рану. В серии опытов белые крысы линии Vistar возрастом 6-8 месяцев и весом 120-150 г. (самцы) были разделены на 3 группы:

1) интактные (6 особей.);

2) животные с моделью гнойной раны, которых лечили традиционно (12 особей.);

3) животные с моделью гнойной раны, которым ежедневно обрабатывали зону повреждения NO-содержащими воздушно-плазменными потоками (содержанием NO- 300 ppm с экспозицией 10-15 сек на 1 см<sup>2</sup> аппаратом «Плазон») на фоне лимфотропного введения антибиотика цефалоспоринового ряда - цефотаксим (12 особей). Лимфотропную терапию проводили путем введения в здоровую конечность животного раствора цефотаксима в дозе 0,01875 мг, которая соответствует рекомендациям по клиническому применению из расчета на вес животного (И.В. Ярема и соавт., 1999). Забор биоматериала из ран проводили через 1, 3, 5, 7 суток от развития гнойно-воспалительного процесса. С помощью методов гистохимии и иммуногистохимии выявлялись различные типы клеток (эпителиоциты, фибробласты).

### **2.3. Воздушно-плазменная установка «Плазон - ВП». Режимы работы и возможности ее использования в хирургической практике.**

В основу действия аппарата «Плазон» положено воздействие на ткани человеческого организма потока воздушной плазмы для получения хирургического эффекта и потока газа, образованного путем охлаждения воздушной плазмы и содержащего молекулы монооксида азота, для получения терапевтического эффекта (NO-терапия) (Пекшев А.В. и соавт., 1987).

Аппарат предназначен для коагуляции и стерилизации раневых поверхностей, испарения и деструкции нежизнеспособных тканей и патологических образований, рассечения (ограниченно) биологических тканей

плазменным потоком с температурой до 4000°C, а также для стимуляции репаративных процессов при лечении ран, трофических язв, пролежней, острых и хронических воспалительных процессов, рубцовых и склеротических изменений, других поражений наружных покровов мягких тканей, слизистых оболочек и внутренних органов газовым потоком с температурой до 40°C, содержащим монооксид азота (NO), в условиях хирургических отделений (Брехов Е.И., 2003).

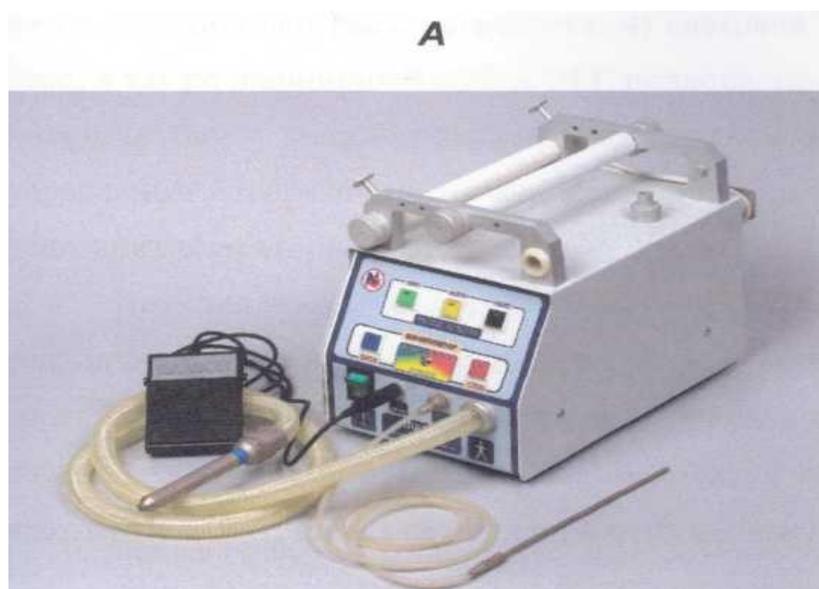
Аппарат работает со сменными манипуляторами, обеспечивающими режимы коагуляции, деструкции и лечебного воздействия (NO-терапия). Время, необходимое для замены манипулятора – не более 1 мин. Перемещение аппарата производится в транспортировочном полужестком чемодане. Аппарат компактен и удобен для применения как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлинических условиях, в том числе и при развертывании медицинских учреждений в полевых условиях.

Таблица 4

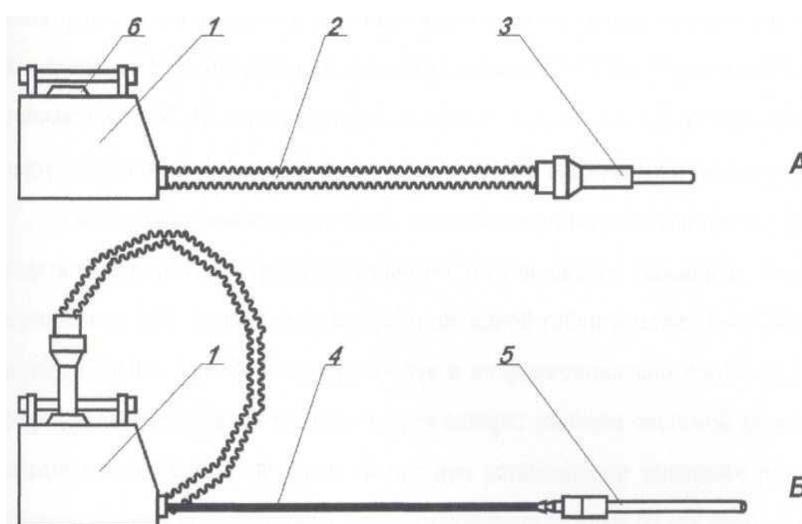
#### Габаритные размеры и маркировка манипуляторов

Манипулятор	Длина мм	Диаметр мм	Диаметр выходного канала мм	Маркировка
Коагулятор	130±2	14±0,1	1,2+0,05	синий
Деструктор	130±2	14±0,1	0,7+0,05	желтый
Стимулятор - коагулятор I	130±5	14±0,1	1,8+0,05	зеленый
Стимулятор - коагулятор II	180±5	14±0,1	1,8+0,05	зеленый

Аппарат состоит из сервисного блока (СБ), электро-газоголового (ЭГГ) подвода, сменных манипуляторов, силиконовой трубки с металлическим наконечником и ножной педали (рис.1,2).



**Рис. 1.** Аппарат «Плазон»

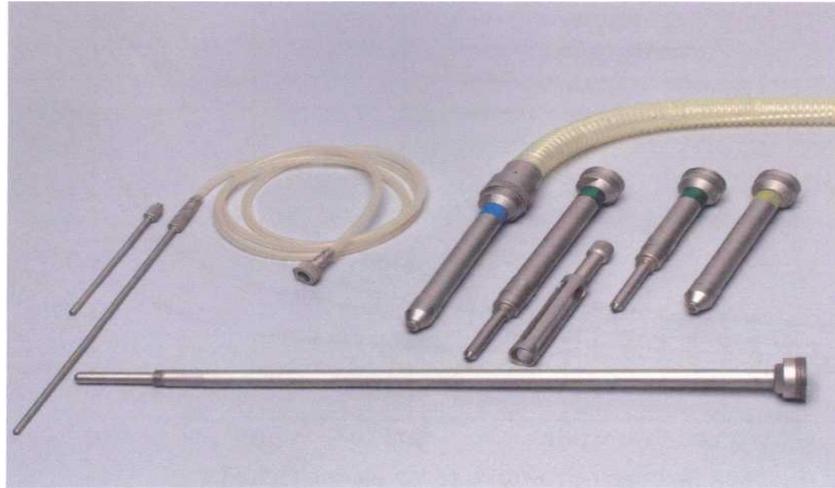


**Рис. 2.** Рабочие состояния аппарата

- 1 - сервисный блок; 2 - электрогазопровод (ЭГГ  
 подвод); 3 - манипулятор; 4 - трубка подвода NO-СГП;  
 5 - сменный наконечник; 6 - гнездо охладителя.

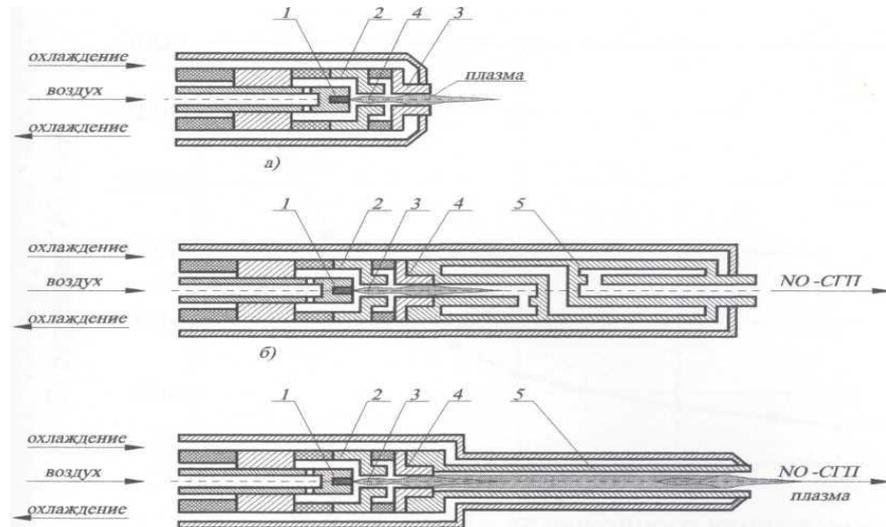
Основным элементом аппарата является медицинский манипулятор, соединенный посредством гибкого электрогазопровода (ЭГГ) подвода с сервисным блоком. Манипулятор закреплен на ЭГГ подводе посредством накидной гайки, и может быть легко заменен как на новый, так и на

функционально иной манипулятор. Аппарат комплектуется манипуляторами трех типов - коагулятором, деструктором и стимулятором - коагулятором (рис.3).



**Рис. 3.** Манипуляторы и принадлежности аппарата «ПЛАЗОН»

Манипуляторы всех трех типов представляют собой генераторы воздушной плазмы постоянного тока, выполненные по линейной трехэлектродной схеме с унифицированным генераторным узлом (рис.4) и отличающиеся друг от друга конструкцией выходного канала.



**Рис. 4.** Схема унифицированного генераторного узла манипулятора

1 - анод; 2 - электрическая дуга; 3 - межэлектродная вставка; 4 – катод

При работе манипуляторов между катодом и анодом горит электрическая дуга, стабилизированная каналом межэлектродной вставки. Атмосферный воздух подается в манипулятор встроенным в аппарат микрокомпрессором, пропускается

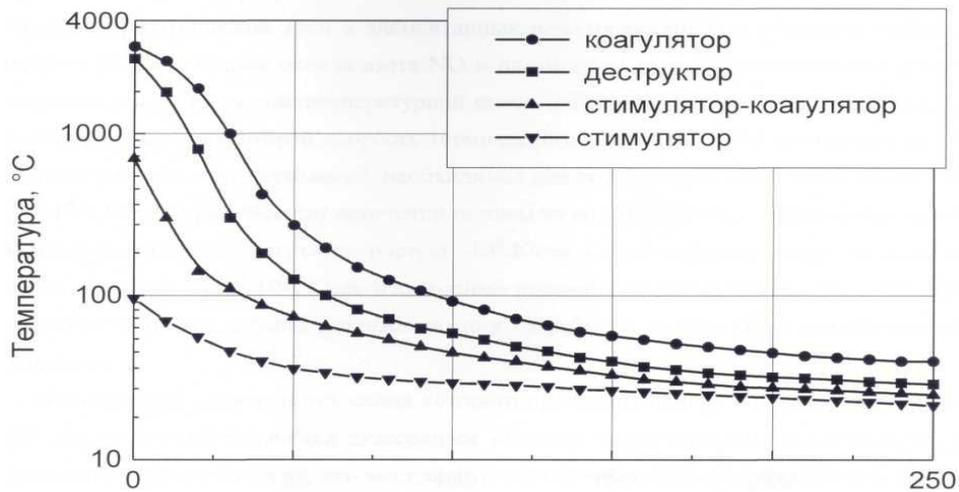
через электрическую дугу, нагревается и ускоряется, переходя в плазменное состояние, и через отверстие в аноде истекает из генераторного узла манипулятора.

Коагулятор имеет выходной канал длиной 7 мм с диаметром 1,2 мм. При работе коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется яркий светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 3000-4000°C и небольшим газодинамическим давлением.

Деструктор имеет выходной канал длиной 3 мм с диаметром 0,7 мм. При работе деструктора формируется более локализованная (по сравнению с коагулятором) плазменная струя с температурой 2500-3000°C и повышенным газодинамическим напором.

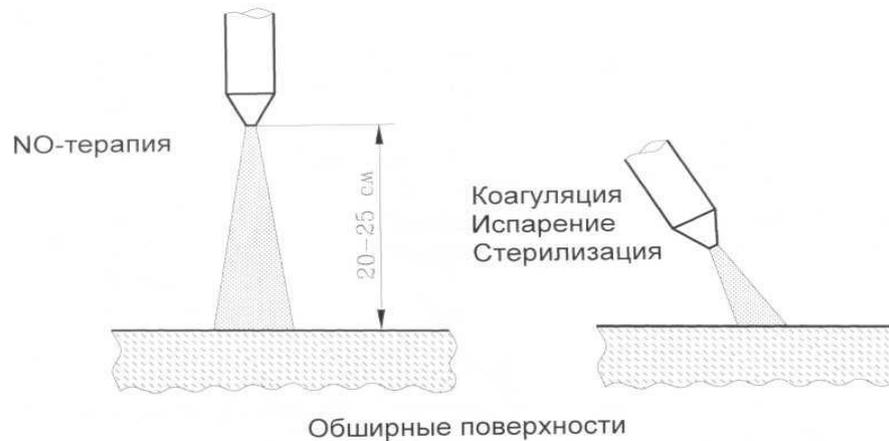
Стимулятор-коагулятор имеет выходной канал длиной 60 мм с диаметром 1,8 мм. При работе стимулятора-коагулятора с любым выбранным расходом воздуха формируется слабо светящийся плазменный поток с температурой на выходе из канала 700-800°C и малым газодинамическим напором.

Все манипуляторы являются не только источниками воздушной плазмы, но и источниками монооксида азота (NO), образующегося в воздушной плазме вследствие плазмохимической реакции. Возможные режимы работы аппарата определяются характеристиками газового потока, истекающего из манипулятора, основными параметрами которого являются его температура и содержание в нем монооксида азота. Для режимов воздействия на ткань с целью получения хирургических эффектов определяющим параметром является температура газового потока, значения которой на его оси для различных типов манипуляторов представлены на рис. 5.



**Рис. 5.** Температура на оси газового потока для различных манипуляторов

Для терапевтического воздействия (NO-терапия) определяющим параметром газового потока является содержание в нем монооксида азота. В зависимости от расположения манипуляторов, установленных на ЭГГ подводе, аппарат позволяет реализовывать две группы режимов работы (рис.6, 7).



**Рис. 6.** Режимы работы аппарата при использовании коагулятора

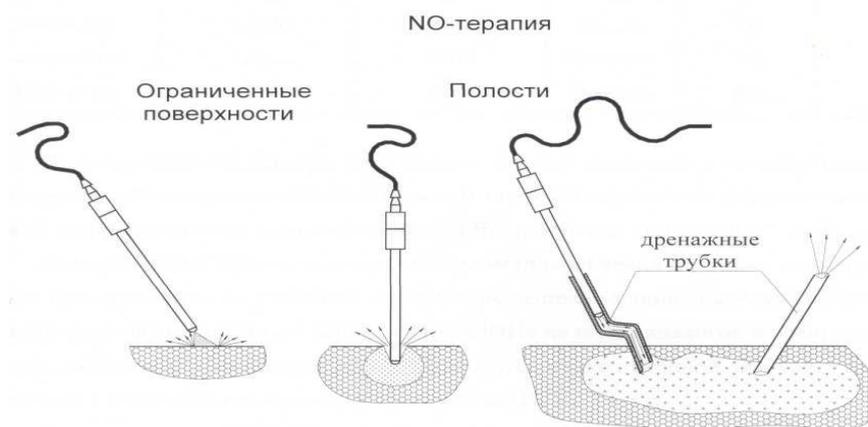


**Рис. 7.** Режимы работы аппарата при использовании стимулятора-коагулятора.

Первая группа режимов – режимы со свободным истечением из манипуляторов воздушно-плазменного потока, при этом аппарат находится в состоянии А, а манипулятор удерживается в руке пользователя. Возможные способы воздействия на биоткань при использовании манипуляторов со свободным истечением ВПП схематично показаны на рис. 8, 9.



**Рис. 8.** Режимы работы аппарата при использовании деструктора



**Рис. 9.** Режимы работы аппарата при использовании любого манипулятора с встроенным охладителем NO-СГП.

Вторая группа режимов - режимы воздействия на биоткань полностью охлажденным (до комнатной температуры) NO-содержащим газовым потоком. Для получения такого потока любой манипулятор вставляется в гнездо встроенного охладителя, а подача NO-СГП к биоткани осуществляется через силиконовую трубку с установленным на ней металлическим наконечником длиной 100 или 200 мм, с диаметром выходного канала 0,7 мм (состояние аппарата Б). Для контроля функционирования манипуляторов аппарат снабжен системой звуковой сигнализации. Для контроля за тепловым состоянием манипулятора, аппарат снабжен встроенной системой световой индикации и звуковой сигнализации, начинающей функционировать при длительной работе аппарата в повторно-кратковременном или непрерывном режимах.

Конструкция аппарата обеспечивает мобильность, автономность, надежность и простоту эксплуатации.

## 2.4. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.4.1. Определение концентрации антибиотика в раневом отделяемом

Рациональная антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей заключается в выборе препарата, к которому чувствительны соответствующие микроорганизмы и способностью его проникать через гистогематические барьеры (Justinger С., 2009). Спектр микроорганизмов,

способных вызывать заболевание, достаточно велик, что диктует выбор антибиотиков широкого спектра действия. Именно поэтому в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в качестве стартового антибиотика зачастую применяют препарат с широким спектром действия (грамположительные, грамотрицательные, аэробные и анаэробные микроорганизмы). Учитывая рекомендации по клинической лимфологии и исследования фармакокинетики лекарственных препаратов (Левин Ю.М. и соавт. 1987; Выренков Ю.Е. и соавт., 2011), мы применяли лекарственное насыщение лимфатической системы цефотаксимом.

Лимфотропное введение антибактериального препарата позволяет увеличить продолжительность его терапевтической концентрации непосредственно в очаге воспаления, так как созревающие в лимфатических узлах лимфоциты способны адсорбировать на своей поверхности действующее вещество и доставлять его в зону лимфоцитарной инфильтрации воспалительного очага. (Ефименко Н.А. и соавт., 2001). Нашей задачей было сопоставление содержания препарата в гнойном отделяемом из раны в разное время после его внутримышечного и лимфотропного введения. Цефотаксим вводили в дозе 1000 мг 1 раз в сутки. При внутримышечном введении инъекцию осуществляли по традиционной методике шприцем одноразового применения в область верхнего наружного квадранта ягодичной мышцы, а методика лимфотропного введения описана разделом выше. Забор гнойного отделяемого из раны проводили через 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24 и 36 часов после введения препарата. Исследовалась концентрация цефотаксима в раневом отделяемом методом вертикальной диффузии. Учитывая технические характеристики метода, забор материала для исследования осуществляли только при лечении больных в стационаре. Основная группа составила 22 больных (комплексная лимфотропная и НО-терапия), группа сравнения- 17 больных (традиционный метод лечения).

### 2.4.2. Лабораторные исследования

Все лабораторные исследования мы проводили по методикам, утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ №64 от 21.02.2000 "Об утверждении номенклатуры клинических лабораторных исследований".

Изучались клинический анализ крови, общий анализ мочи. Биохимический анализ крови проводили только у больных с наиболее тяжелым течением воспалительного процесса.

Биохимические исследования крови включали: определение общего белка, общего билирубина, глюкозы, печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) в сыворотке, конечных продуктов белкового обмена (мочевины и креатинина) унифицированными методами по цветным реакциям.

Прогрессирование гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей зачастую обусловлено наличием иммунопатологических состояний (Ермолов А.С. и соавт., 1997). Знание иммунологического статуса конкретного больного имеет большое значение для проведения полноценного лечения. Нами были изучены показатели клеточного и гуморального иммунитета.

Часть исследований субпопуляций лимфоцитов проводили с применением моноклональных антител (только у стационарных больных с тяжелым течением воспалительного процесса), позволяющим определить на поверхности клеток следующие кластеры дифференцировки (КД):

- КД3 – маркеры Т-лимфоцитов общих;
- КД4 – маркеры Т-хелперов;
- КД8 – маркеры Т-супрессоров;
- КД20 – маркеры В-клеток.

Функциональную активность Т-лимфоцитов определяли по экспрессии на их поверхности рецепторов к интерлейкину 2 и антигену, сходному с некоторыми тканями человека (HLADR).

Иммуноглобулины классов Ig G, M, A определяли методом иммуноферментного анализа.

На стенки полистереновых пробирок сорбируют антитела против определенного антигена. В эту пробирку вносят исследуемый субстрат. При наличии данного антигена он соединяется с антителами. Субстрат сливают и в пробирку вносят антитела против этого же антигена. Эти антитела помечены ферментом, чаще всего пероксидазой хрома. Меченые антитела присоединяются к предыдущему комплексу и также остаются на стенках пробирки. Содержимое пробирки заменяют на смесь хромогена (ортофенилендиамин) с субстратом для данного энзима –  $H_2O_2$ . Если в исследуемой жидкости был искомый антиген, энзим зафиксирован на стенках пробирки, вступит в реакцию с  $H_2O_2$ , а выделившийся при этом кислород окрасит хромоген в желтый цвет. В нашей работе мы также использовали индексный показатель: иммунорегуляторный индекс (ИРИ.) – отношения количества Т-хелперов к Т-супрессорам, на наш взгляд, вычисление его достаточно эффективно. При идентификации этих клеток с помощью моноклональных антител показатель составляет 1,5-1,9

Известно, что нагноение ран происходит в результате активации активных форм кислорода фагоцитами, находящимися в периферической крови, а вследствие этого процесса изменяется концентрация оксида азота. В связи с этим у больных основной и контрольной групп изучалось среднее значение люминол-зависимой хемилюминисценции лейкоцитов, и определялась концентрация оксида азота в макрофагах (моноцитах) и нейтрофилах периферической крови.

Измерение люминол-зависимой хемилюминисценции фагоцитов осуществляли на 1-е, 5-е и 7-е сутки с помощью прибора «Биолан ИЗ», включающем в качестве регистрирующего устройства ФЭУ, со спектральной чувствительностью от 170 до 830 нм. Исследования проводились при комнатной температуре.

Определение в крови пациентов концентрации оксида азота осуществляли в макрофагах (моноцитах) и нейтрофилах. Для этого происходила инкубация макрофагов и нейтрофилов в специальных контейнерах, где в надосадочной жидкости определяли содержание оксида азота при помощи реактива Грисса. После этого оптическую плотность пробы измеряли при 540 нм на

цитоспектрофотометре «Биолан ИЗ». Затем по калибровочной кривой определяли концентрацию оксида азота.

Содержание гистамина, как одного из главных медиаторов воспаления, в мазках крови у больных определяли следующим образом. Забор крови проводился из кубитальной вены с последующим нанесением на предметное стекло и фиксацией эфиром. Для выявления биогенных аминов применяли люминисцентногистохимический метод Фалька-Хилларпа в модификации Е.М Крохиной (1959). Мазки изучали под люминисцентным микроскопом «ЛЮМАМ-ИЗ». Интенсивность свечения измеряли в условных единицах флуоресценции шкалы регистрирующего прибора.

### **2.4.3 Морфологические методы исследования**

Для морфологического исследования мы использовали методику сканирующей электронной микроскопии нативных препаратов (СЭМНП).

В эксперименте для приготовления нативных препаратов использовали мягкие ткани. Их отмывали от крови с помощью гепаринизированной среды «199» и фиксировали 2,5 % раствором глутарового альдегида на среде «199», обрабатывали 1% раствором осмиевой кислоты, обезвоживали в этаноле восходящей концентрации. В дальнейшем приготовленные образцы замораживали в жидком азоте и раскалывали. После оттаивания в 96% этаноле процесс обезвоживания продолжался, препараты высушивали путем перехода через критическую точку в  $\text{CO}_2$  и напыляли золотом.

Анализ препаратов проводили сканирующим электронным микроскопом Phillips PSEM – 500 х.

Иммуногистохимическое исследование клеток фибробластического ряда, эпителиоцитов кожи проводили следующим образом: фиксированные в метакарне образцы отмывали в метаноле, хлороформе и заливали в парапласт («Polysciens Inc», США). Срезы с парапластовых блоков получали на микротоме «Autocut» («Reichert- Jung», Австрия), депарафинировали в толуоле и регидратировали в метаноле нисходящей концентрации и воде.

Затем обрабатывали 3% раствором перекиси водорода в течение 30 минут для инактивации эндогенной пероксидазной активности. После этого срезы промывали фосфатно-солевым буфером (0,1М рН 7,4) с 0,05 % Tween-20.

На приготовленные срезы наносили раствор первых моноклональных антител, ковалентных ядерному антигену пролиферирующих клеток (PCNA), полученных у мыши.

Для уменьшения неспецифической сорбции первых антител, срезы обрабатывали 2% неиммунной сывороткой того животного, от которого были получены биотинилированные антитела против первых антител (в данном случае кролика). Неиммунную сыворотку вносили в раствор первых антител, после этого срезы инкубировали с первыми антителами в течение 1 часа. Затем трижды промывали 0,1% раствором бычьего сывороточного альбумина (БСА) («Reanal», Венгрия) на 0,1 М фосфатно-солевом буфере (ФСБ). Выявление связавшихся антител проводили с помощью иммуноферментного метода с использованием стрептавидин-биотиновых конъюгатов с пероксидазой хрена. После одночасовой инкубации с противовидовыми антителами срезы промывали 0,1 % раствором БСА и обрабатывали в течение 30 минут стрептавидинбиотиновым комплексом, связанным с пероксидазой хрена («Amersham International plc.»). Затем для выявления пероксидазной активности на срезы на 10-15 минут наносили хромогенный субстрат, состоящий из 1 части 3% раствора перекиси водорода и 100 частей 0,05% раствора 3,3-диаминобензидина («Serva») на 0,1М фосфатно-солевом буфере. По окончании хромогенной реакции с образованием окрашенного продукта срезы промывали дистиллированной водой, докрашивали метиленовым зеленым, обезвоживали, просветляли в толуоле и заключали в бальзам «Histomouth» (Merck, Германия). Полученные препараты изучали в микроскопе «Биолам-И» (Россия). Проводили подсчет окрашенных моноклональными антителами клеток в 10 полях зрения при увеличении объектива х 40, затем вычисляли среднее количество окрашенных клеток в 1 поле зрения, разделив полученное число на 10.

#### 2.4.4. Микробиологические исследования

Эта часть работы выполнялась в соответствии с рекомендациями по рациональной антимикробной фармакотерапии. Для суждения об эффективности НО-терапии у части больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей изучали бактериальную обсемененность тканей, взятых при хирургической обработке до и после воздействия монооксида азота аппаратом «Плазон-ВП» при экспозиции потока 15 с/см<sup>2</sup>. Взятые ткани взвешивали, гомогенизировали и разводили физиологическим раствором в соотношении 1:100. Из полученной суспензии микропипеткой забирали 0,01 мл, жидкости и наносили распылением на твердую питательную среду в чашки Петри. После инкубации в термостате при t-37<sup>0</sup>С в течение 1 суток подсчитывали число колонийобразующих единиц (КОЕ) и перерасчитывали на 1 г ткани по формуле:

$$\text{Бактериальная обсемененность} = \frac{\text{Число КОЕ в чашке} \times 10^2 \times 10^2}{\text{Масса взятого материала.}}$$

Идентификацию бактерий осуществляли с помощью тест-набора «Микро-ЛА-тест» с 7 субстратами, позволяющего получить результат через 24 часа.

Для определения антибиотикочувствительности использовали отечественные тест-системы (ТПК-системы) с визуальным учетом результатов через 18 часов инкубации.

#### 2.5. Математическая обработка результатов

Полученные в ходе исследования данные были обработаны с применением методов статического анализа, принятых в современной медицинской науке (Беденков А.В. 2007).

Различия признавали статистически значимыми при вероятности  $P \leq 0,05$ .

При сравнении нескольких групп по количественным признакам использовали дисперсионный анализ с определением критических значений F.

Сравнение двух групп по количественным признакам проводили с вычислением двустороннего t- коэффициента Стьюдента.

При сравнении двух групп по качественному признаку использовали  $\chi^2$  критерий Пирсона. Сравнение двух групп по качественному признаку при наличии в таблице сопряженности значения меньше 5, проводили с применением двустороннего варианта точного критерия Фишера.

При сравнении нескольких групп по качественному признаку проводили преобразования таблиц сопряженности.

При анализе зависимостей тесноту связи между двумя переменными определяли вычислением  $r$  коэффициента корреляции Пирсона. Отсутствие связи констатировали при  $r=0$ . При  $r=-1$  и при  $r=1$  связь между переменными определяли, соответственно, как обратную и прямую жесткую. При  $-0,3 \leq r \leq 0,3$  связь определяли как обратную и прямую слабую. В каждом случае, если  $r \neq 0$ , вычисляли статистическую значимость корреляции при уровне значимости  $\alpha \leq 0,05$ . Влияние множества факторов на исход проанализировано с помощью модели Кокса.

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием специальных программ медицинской статистики, SSPS v10.0 и STATISTICA v 6.0.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Результаты лечения экспериментальных животных

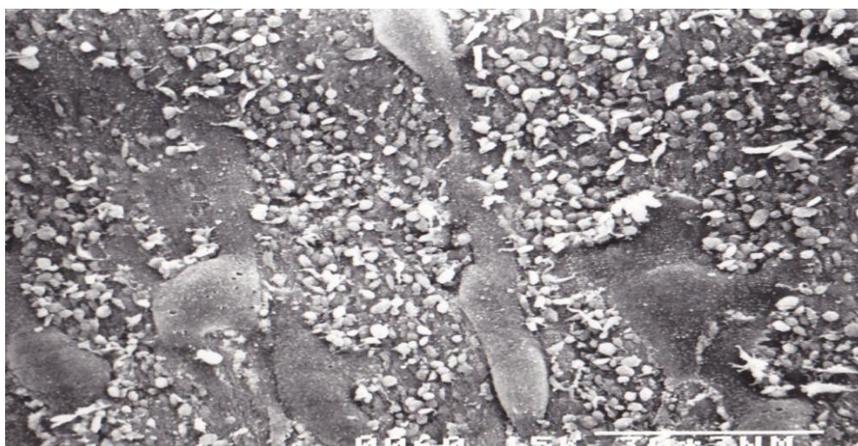
Известно, что в процессе репаративной регенерации принимает участие большое количество клеток эпидермиса и собственно кожи (дермы). Основными в этом процессе являются клетки, созидающие эпителиальный пласт и подлежащую соединительную ткань. Этими клетками являются эпителиоциты и фибробласты (Автандилов Г.Г., 1980).

В ходе эксперимента нами были исследованы указанные популяции клеток с помощью окраски их моноклональными антителами (МКК) типа PCNA, которые выделяют ядерный антиген потенцированных к митозу клеток, т.е. выявляют белок циклин, без которого невозможно развитие митотического процесса. Окрашенные препараты взяты у экспериментальных животных на 1, 3, 5, 7 сутки от начала опыта. Препараты изучали на светооптическом уровне. За единицу измерения брали одну окрашенную клетку в 10 полях зрения при стандартном увеличении (x400). Анализ полученных данных показал, что у интактных животных пролиферативная активность базалиоцитов составила  $3,8 \pm 0,7$  окрашенных клеток (ОК), а фибробластов  $1,4 \pm 0,3$  окрашенных клеток (ОК) в 1-е сутки после начала эксперимента. В последующие сутки пролиферативная активность эпителиальных клеток у животных 1 группы не изменялась.

При сравнении пролиферативной активности в 1-е сутки после начала эксперимента выявлено, что пролиферация базалиоцитов и фибробластов у 3 группы животных ( $1,9 \pm 0,1$  и  $2,1 \pm 0,4$  ОК соответственно) почти в 2 раза выше, чем у 2 группы ( $1,9 \pm 0,1$  и  $1,1 \pm 0,3$  ОК) (рис. 10,11). Далее к исходу 3-5-7 суток, она прогрессивно нарастала в 3 группе, что отражено в таблице 5.

**Пролиферативная активность базалиоцитов и фибробластов у  
экспериментальных животных**

Группы животных	1 сут		3 сут		5 сут		7 сут	
	базалиоциты	фибробласты	базалиоциты	фибробласты	базалиоциты	Фибробласт ы	базалиоциты	фибробласты
1 группа	3,8±0,7	1,4±0,3	-	-	-	-	-	-
2 группа	1,2±0,1	1,1±0,3	2,5±0,2	3,2±0,5	3,7±0,7	4,5±0,9	5,8±1,3	7,4±1,8
3 группа	1,9±0,1	2,1±0,4	4,7±0,3	5,1±0,5	8,1±1,5	9,3±2,1	11,4±2,9	14,1±3,6

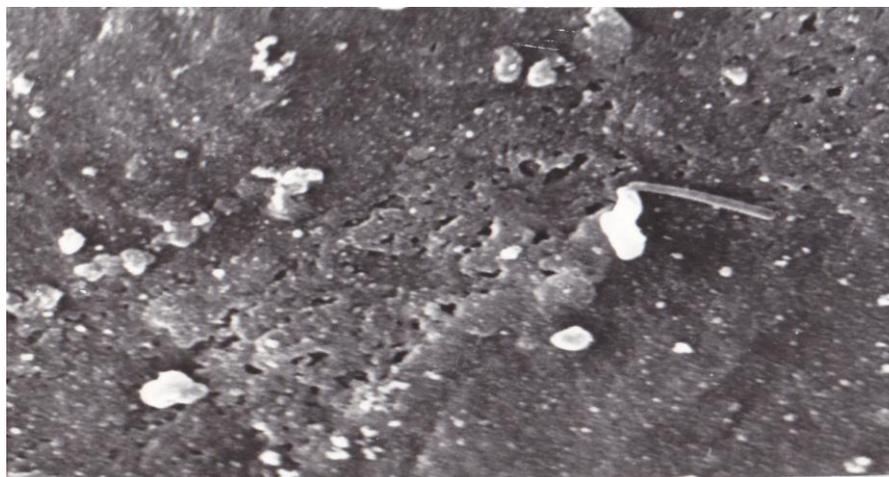


**Рисунок 10.** Отдельные эпителиальные клетки у края раневой поверхности (1-е сутки от начала опыта) (2 группа). СЭМНПх800

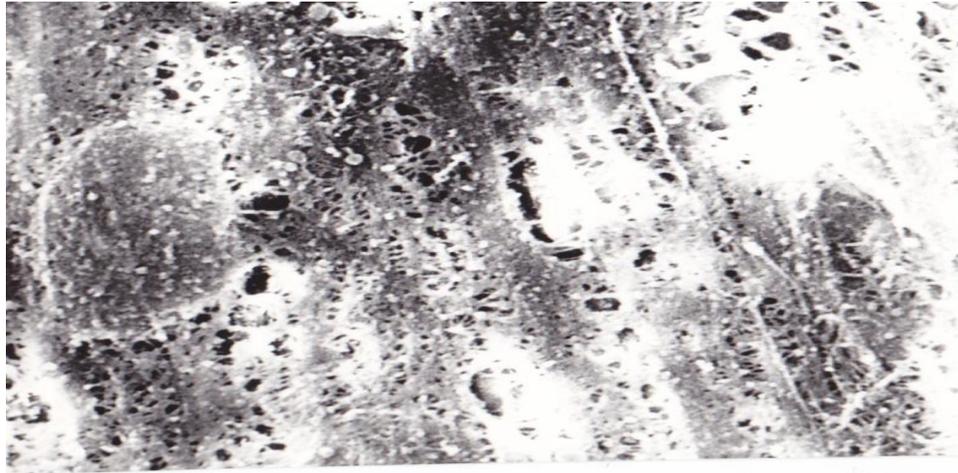


**Рисунок 11.** Эпителиальные клетки, наползающие на раневую поверхность (1-е сутки от начала опыта) (3 группа). СЭМНПх800

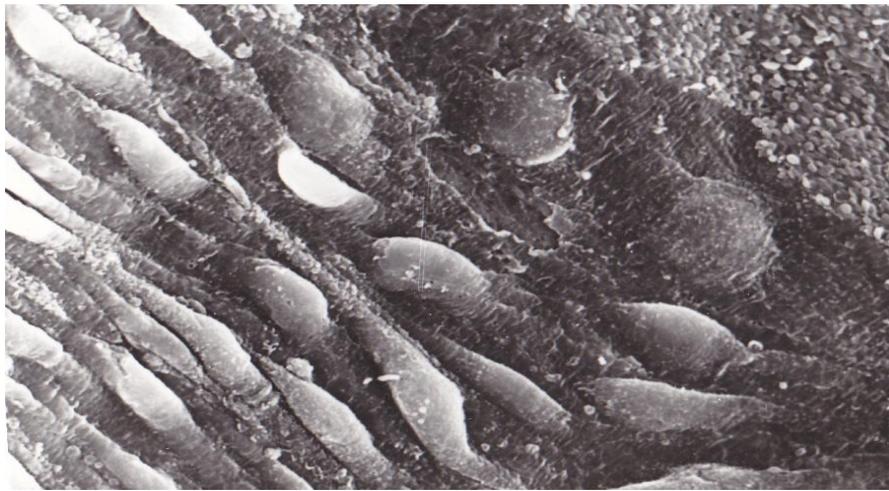
На 5-е сутки от начала эксперимента наблюдалось отсутствие организации соединительной ткани (рис. 12,13) у группы животных с традиционным методом лечения ( $3,7 \pm 0,7$  ОК и  $4,5 \pm 0,9$  ОК), в то время как у 3 группы фибробласты и базалиоциты находились в стадии активной пролиферации ( $8,1 \pm 1,5$  ОК и  $9,3 \pm 2,1$  ОК) (рис. 14,15).



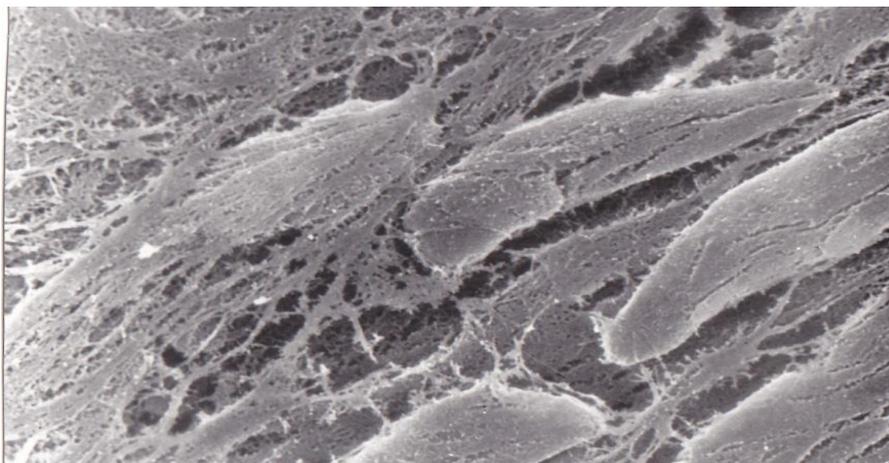
**Рисунок 12.** Отсутствие организации соединительной ткани на 5-е сутки от начала опыта (2 группа). СЭМНПх600.



**Рисунок 13.** Фибробласты собственно кожи на 5-е сутки от начала опыта (2 группа). СЭМНПх920

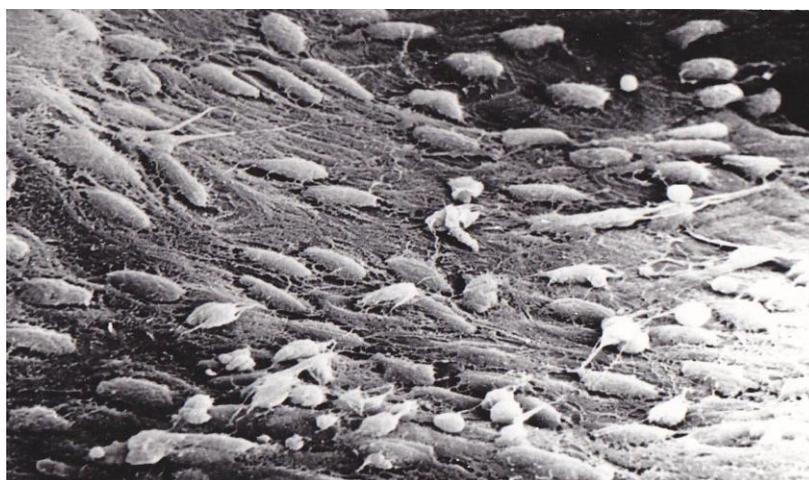


**Рисунок 14.** Эпителиоциты в области края раны на 5-е сутки от начала опыта (3 группа). СЭМНПх840

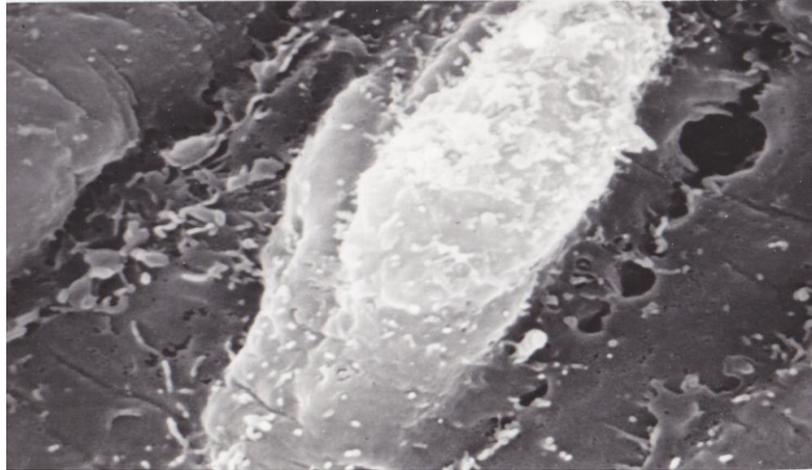


**Рисунок 15.** Фибробласты собственно кожи на 5-е сутки от начала опыта (3 группа). СЭМНПх920

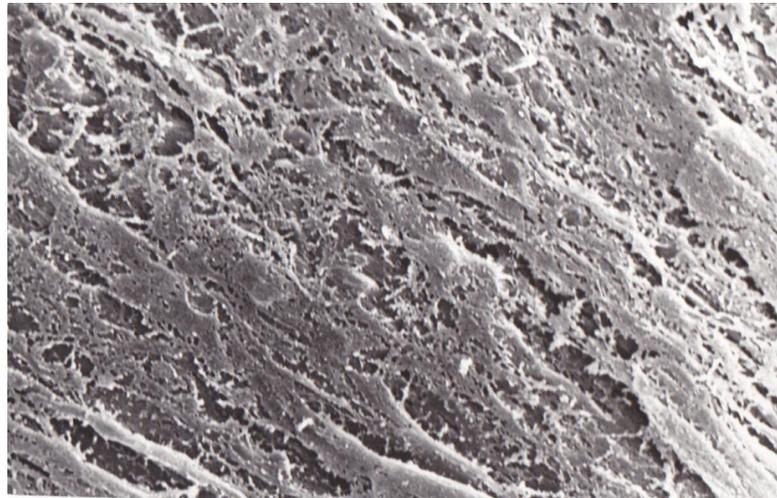
На 7-е сутки от начала опыта в 3 группе животных эпителиальные клетки закрывают всю раневую поверхность (базалиоциты:  $11,4 \pm 2,9$  ОК; фибробласты:  $14,1 \pm 3,6$  ОК) (рис. 16,18). В свою очередь во 2 группе цифры ОК базалиоцитов и фибробластов были почти в 2 раза меньше и составляли  $5,8 \pm 1,3$  и  $7,4 \pm 1,8$  соответственно.



**Рисунок 16.** Эпителиальные клетки, закрывающие раневую поверхность. 7-е сутки от начала опыта (3 группа). СЭМНПх620



**Рисунок 17.** Деление эпителиальной клетки в области края раны на 7- сутки от начала опыта (3 группа). СЭМНПх1200.



**Рисунок 18.** Образовавшаяся соединительная ткань на 7-е сутки от начала опыта (3 группа). СЭМНПх600

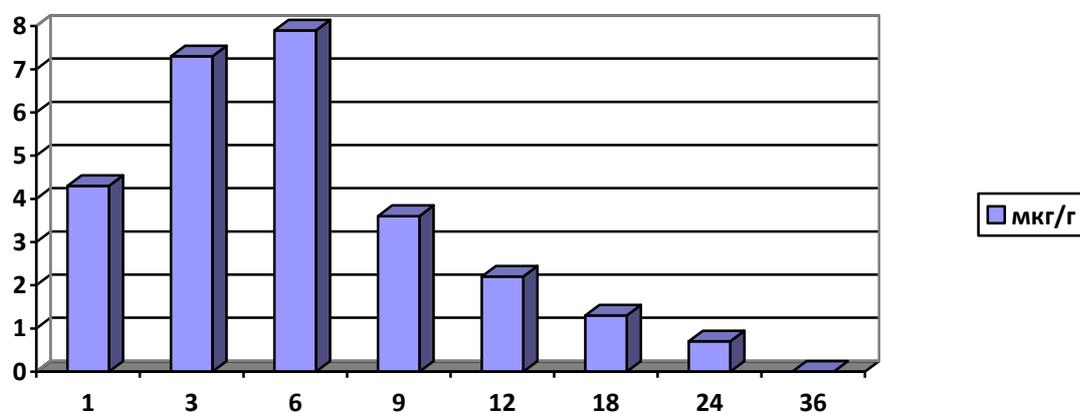
Выводы: результаты экспериментальных исследований показали, что значительно интенсивнее выражено побуждение к пролиферации при воздействии NO и лимфотропной терапии по сравнению с традиционными методами лечения.

### **3.2. Результаты лечения больных в группе с традиционным методом лечения (контрольная группа)**

Лечение больных контрольной группы было комплексным и включало в себя оперативное пособие, антибактериальную, противовоспалительную, физиотерапию и местное лечение. Оперативное лечение проводилось по следующим принципам. Под местной инфильтрационной или проводниковой анестезией после обработки операционного поля разрезом проводилось вскрытие

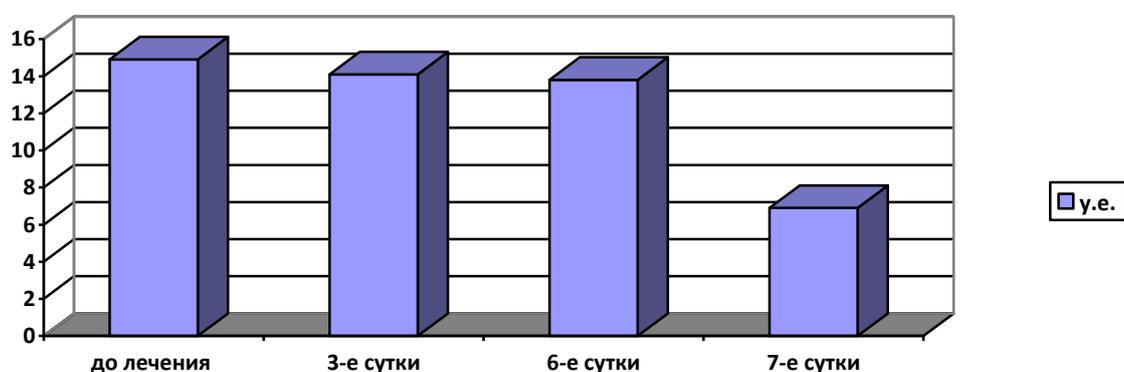
гнойного очага. В дальнейшем осуществляли тщательную ревизию и санацию раны с иссечением нежизнеспособных тканей, эвакуацией гноя и сгустков крови, вскрытием затеков и при необходимости наложением контрразрезов в отлогих местах гноя. Заканчивалась операция контролем гемостаза, дренированием полости гноя пенополиуритановыми дренажами, полихлорвиниловыми трубками или резиновыми выпускниками и наложением повязки с растворами антисептиков или водорастворимой мазью («Левомеколь»). Во время оперативного вмешательства обязательно брали посев отделяемого на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, и материал для определения уровня микробной обсемененности. При операциях на конечностях проводили иммобилизацию гипсовой лонгетой.

Антибиотик (цефотаксим) вводили в дозе 1.0 г. внутримышечно за 1 час до операции. Исследование концентрации антибактериального препарата в гнояном отделяемом было проведено у 17 стационарных больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Концентрацию препарата в экссудате определяли через 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 часов после введения. Анализ полученных данных показал, что максимальная концентрация препарата при внутримышечном введении соответствовала 6 часам (7.3 мкг/гр), период полувыведения 9 часам (3.6 мкг/гр), а минимальная концентрация сохранялась до 24 часов (0,7 мкг/гр) (рис.19).



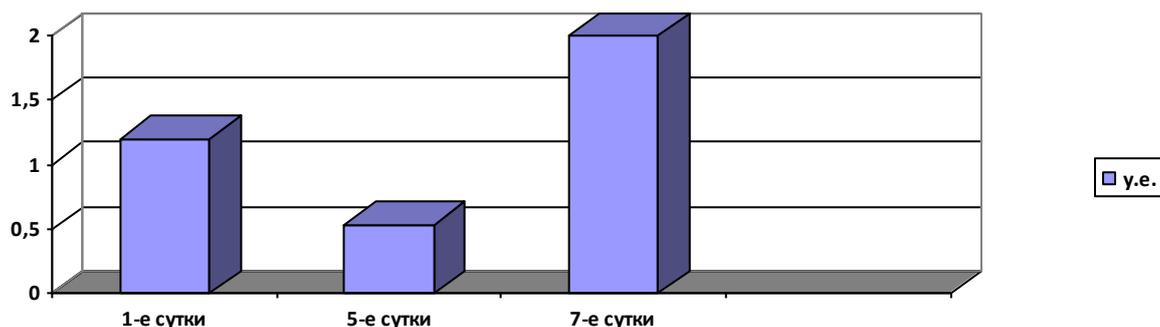
**Рисунок 19.** Концентрация цефотаксима (мкг/гр) в гнояном экссудате у группы больных с традиционным методом лечения

В процессе эксперимента мы провели электронно-микроскопическое исследование с целью выявления тучных клеток в периферической крови и их микроокружении у 17 стационарных больных (контрольная группа). Исследования с помощью СЭМ выявили, что у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей содержание гистамина в крови увеличивается до  $14,9 \pm 1,17$ . В норме этот показатель не должен превышать двух условных единиц. После проведенного курса лечения с внутримышечным введением антибиотика имеется тенденция к снижению содержания гистамина до  $6,9 \pm 1,1$  к 7-м суткам (рис.20).



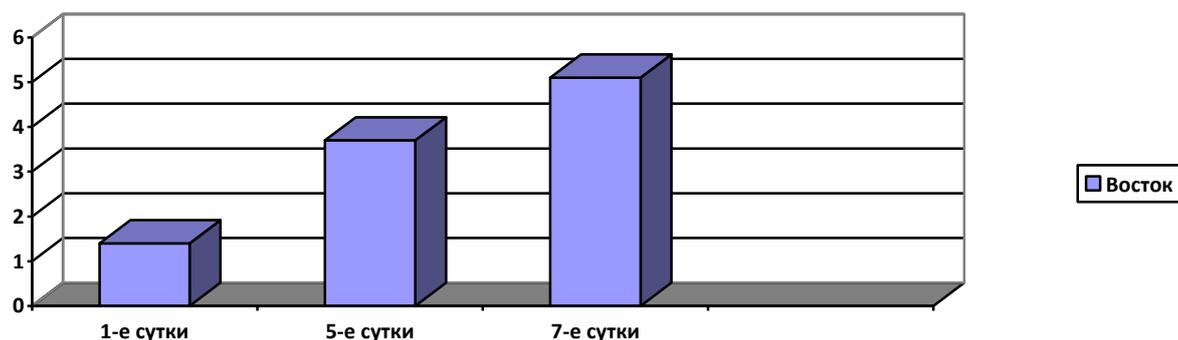
**Рисунок 20.** Содержание гистамина в крови у больных с традиционным методом лечения (у.е.)

Для изучения продукции активных форм кислорода, нами измерялась нормированная люминол-зависимая хемилюминисценция (ЛХЛ) фагоцитов и уровень оксида азота в периферической крови у той же группы стационарных больных (17 человек- контрольная группа). Интенсивность ЛХЛ на 1-е ( $1,2 \pm 0,5$ ) и на 7-е ( $2,0 \pm 1,5$ ) сутки лечения не имела статистически значимого различия, что говорит о влиянии на процесс воспаления методов традиционного лечения в меньшей степени (рис.21).



**Рисунок 21.** Интенсивность ЛХЛ фагоцитов у больных с традиционным методом лечения (у.е.)

Содержание оксида азота в периферической крови у пациентов данной группы на 1-е сутки составило  $1,4 \pm 0,6$  у.е., а к 7-м увеличилось до  $5,1 \pm 3,2$  у.е. Таким образом следует вывод, что уровень продукции оксида азота фагоцитами у больных контрольной групп к 7-м суткам изменялся незначительно и не имел тенденции к росту (рис.22).

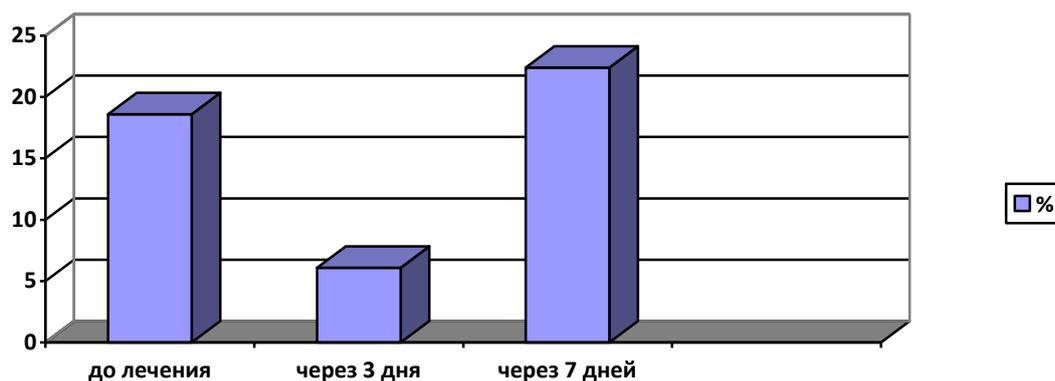


**Рисунок 22.** Уровень продукции оксида азота у больных с традиционным методом лечения (у.е.)

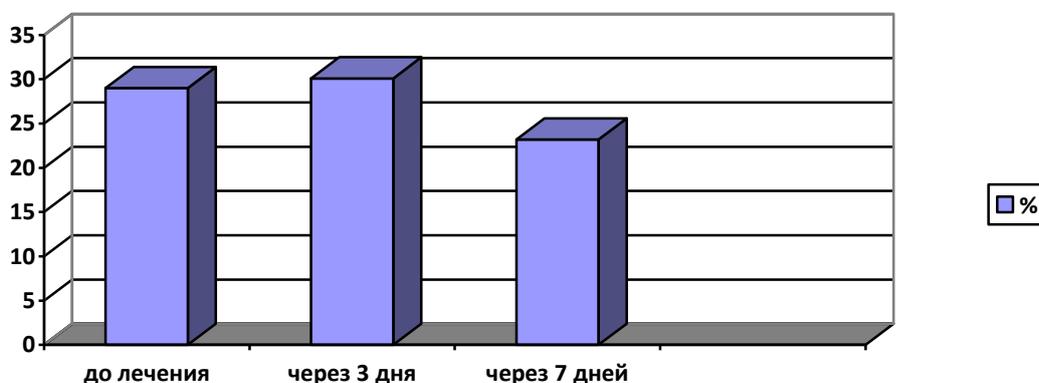
Исследования показателей клеточных факторов иммунной защиты проводились у больных с наиболее тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей (флегмоны и абсцессы различной локализации). В контрольную группу были включены 17 человек. Исследования показали, что до лечения количество Т-общих составляло  $43 \pm 4,5\%$ , при норме 60-80%; Т-хелперов  $18,6 \pm 1,5\%$ , при норме 35-45%, а Т-супрессоров  $29,0 \pm 5,2\%$  при норме 25-30%. Количество В-лимфоцитов до начала лечения было повышено до  $19,6 \pm 1,4\%$ . Нормальные величины составляют 6-12 %.

Соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров (иммуно-регуляторный индекс) было снижено более, чем в половину-  $0,6 \pm 0,29$  ед., что указывает на напряжение иммунной реактивности организма (норма ИРИ= 1.5-1.9 ед.). На 3 сутки традиционного лечения количество Т-общих снизилось до  $40,0 \pm 2,7\%$ , Т-хелперов – до  $6,1 \pm 2,9\%$ , а содержание Т-супрессоров возросло до  $30,1 \pm 3,2\%$ , а иммуно-регуляторный индекс составлял всего лишь 0,21 ед. Количество В- лимфоцитов осталось практически на том же уровне ( $18,1 \pm 2,2$ ), как и в самом начале лечения.

Через 7 дней при традиционном лечении у больных наблюдалось некоторое повышение Т-общих ( $51,0 \pm 4,8\%$ ), Т-хелперов ( $22,4 \pm 3,8\%$ ) и снижение Т-супрессоров ( $23,2 \pm 2,1\%$ ), что выровняло иммуно-регуляторный индекс до 1,1 ед., количество В-лимфоцитов по-прежнему оставалось повышенным ( $15,0 \pm 1,8\%$ ) (рис. 23,24.).



**Рисунок 23.** Количество Т-хелперов у больных с традиционным методом лечения

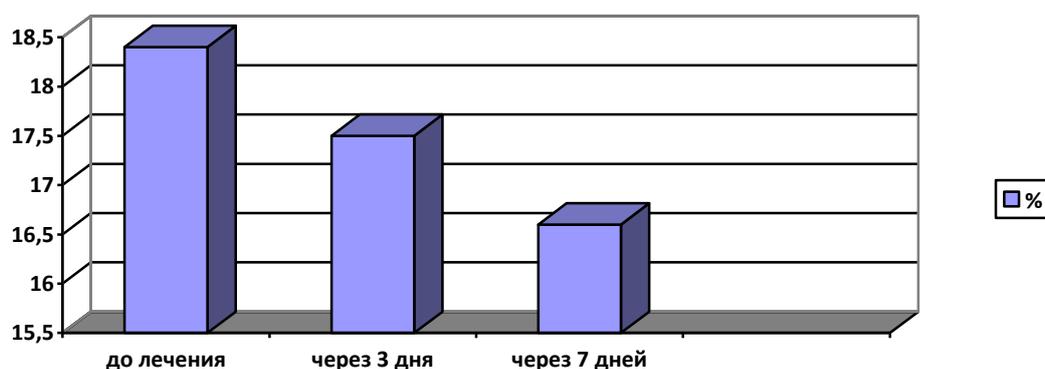


**Рисунок 24.** Количество Т-супрессоров у больных с традиционным

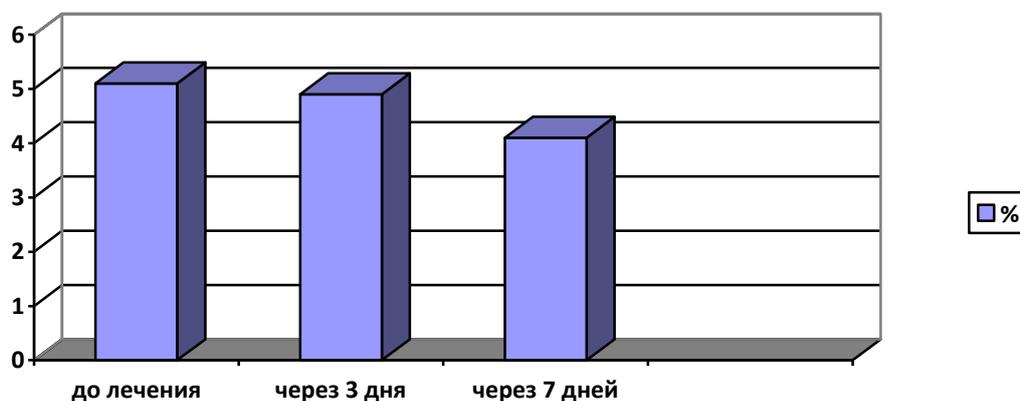
## методом лечения

При исследовании гуморального иммунитета нами были оценены показатели иммуноглобулинов G, M, A у 13 стационарных больных с традиционным методом лечения. До лечения были повышены Ig G ( $18,2 \pm 1,4$  г/л) и Ig A ( $5,1 \pm 0,5$  г/л) и резко снижено количество Ig M ( $0,4 \pm 0,04$  г/л). Через 3 дня эти показатели были практически неизменными ( $17,5 \pm 1,9$  г/л,  $4,9 \pm 0,4$  г/л,  $0,7 \pm 0,08$  г/л соответственно).

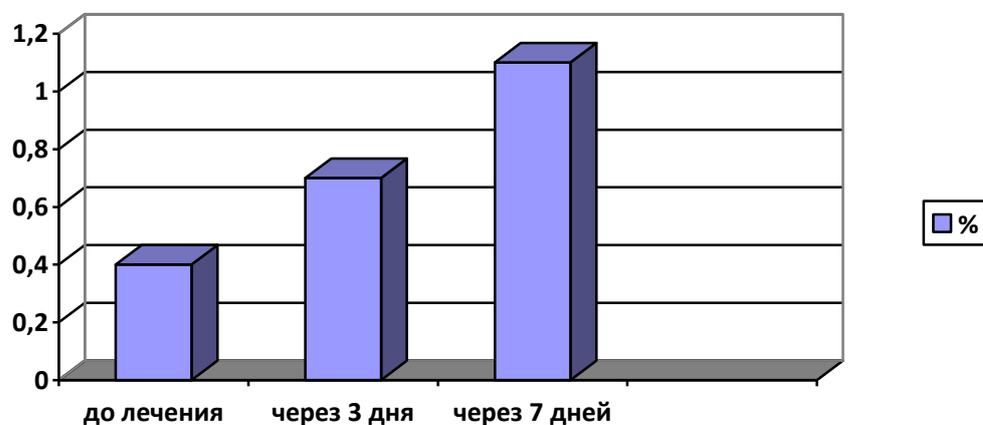
Через 7 дней ранее указанные значения сохранились без существенных изменений ( $16,6 \pm 2,0$  г/л,  $4,1 \pm 0,3$  г/л,  $1,1 \pm 0,05$  г/л соответственно), что отражено рисунках 25, 26, 27.



**Рисунок 25.** Показатели Ig G у больных с традиционным методом лечения



**Рисунок 26.** Показатели Ig A у больных с традиционным методом лечения



**Рисунок 27.** Показатели Ig M у больных с традиционным методом лечения

Лечение больных контрольной группы описано в следующих клинических примерах.

*Пример 1.*

*Сержант контрактной службы Т., амбулаторная карта № 18, 1995 г.р., поступил в приемное отделение МОСН ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ 01.08.2013 с диагнозом: абсцедирующий фурункул тыльной поверхности правой кисти, лимфангаит. St. localis: на тыльной поверхности правой кисти имеется участок инфильтрации, отека и гиперемии кожи диаметром около 4.0 см, резко болезненный при пальпации. В центре инфильтрата определяется зона размягчения и флюктуации. На внутренней поверхности правого предплечья имеются линейные участки гиперемии кожи, слегка болезненные при пальпации. Общий анализ крови при поступлении: Нв- 128г/л, Эр. -  $4.79 \times 10^{12}/л$ , Лейк. -  $8,46 \times 10^9/л$ , с/я- 66%, п/я-1%, л-14%, м-4%, СОЭ-4 мм/ч.*

*В первый час после поступления больной оперирован. Под местной анестезией, Sol. Lidocaini 1%- 10ml, после обработки операционного поля*

разрезом в пределах гиперемии кожи, выполнено вскрытие гнойника, санация и дренирование гнойного очага пенополиуретановым дренажем и резиновым выпускником. При вскрытии получено около 10 мл густого гноя темно-коричневого цвета. Проводился забор раневого отделяемого на посев микрофлоры и ткань стенки абсцесса для определения уровня микробной обсемененности. Операция завершилась наложением асептической повязки с водорастворимой мазью. Больному ежедневно проводилась перевязка: туалет раны растворами 3% перекиси водорода и 1% борной кислоты, смена дренажа, наложение повязки с мазью «Левомеколь». Комплексное лечение включало также внутримышечную антибиотикотерапию (цефотаксим 1,0 2 раз/сутки). Послеоперационный период протекал без осложнений. Дренаж удален на 4 сутки. Явления лимфангита купированы на 3-и сутки лечения. Перифокальный отек, гиперемия кожи и боль полностью купировались на 5-е сутки. Начиная с 5-х суток, перевязка проводилась через день, уровень микробной обсемененности снизился с 10 до 10. В анализах крови отмечалась положительная динамика с нормализацией показателей к 7-м суткам. Рана зажила вторичным натяжением на 13-е сутки.

#### *Пример 2.*

Больной К., 1949 г.р., амбулаторная карта № 55, 06.08.2013 г. поступил в приемное отделение МОСН ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ с жалобами на боль, отек, покраснение кожи в области послеоперационного рубца левой подвздошной области, повышение температуры тела до 38,5 С. Со слов больного и медицинской документации, 02.07.2013 года в отделении полостной хирургии Благовещенской ГKB выполнена грыжепластика по Лихтенштейну слева с использованием полипропиленовой сетки. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей, 12.07.2013 г. был выписан в удовлетворительном состоянии.

Со слов больного, с 17.07.2013 г. в области неокрепшего послеоперационного рубца определялось умеренно болезненное уплотнение без

признаков размягчения. С 29.07.2013 г. отмечает повышение температуры тела до 38,5 С°, появление обильного потоотделения и озноба в вечерние и ночные часы, резкое усиление болевого синдрома в области послеоперационного рубца левой паховой области. Лечился самостоятельно - принимал клацид, парацетамол без положительного эффекта. Локальный статус при поступлении: в левой подвздошной области имеется неокрепший послеоперационный рубец 10.0x0,3 см, пальпаторно вокруг рубца определяется инфильтрат размерами 15.0x10.0 см с признаками размягчения в латеральной трети. Кожа над инфильтратом гиперемирована, отечная, резко болезненная при пальпации. ОАК при поступлении: Нв- 143 г/л, Эр. -  $4.48 \times 10^{12}$ /л, Лейк. -  $11,55 \times 10^9$ /л, с/я- 70,8 %, п/я-8,2 %, л-10,4 %, м-4,3 %, СОЭ-43 мм/ч. Установлен следующий диагноз: Нагноение послеоперационного рубца левой паховой области после герниопластики по Лихтенштейну с использованием полипропиленовой сетки от 02.07.2013 г.

В первые часы после поступления, после кратковременной предоперационной подготовки под местной инфильтрационной анестезией, Sol. Novocaini 0,25%- 150 ml, в месте размягчения инфильтрата разрезом длиной до 9 см параллельно и ниже послеоперационного рубца, была выполнена хирургическая обработка гнойного очага. Получено до 100 мл сливкообразного гноя без запаха. Взяты посев раневого отделяемого на микрофлору и участок ткани для определения уровня микробной обсемененности. При ревизии раны обнаружено, что дном является частично фиксированная полипропиленовая сетка, которая была иссечена и удалена. Выполнена тщательная ревизия и санация полости очага растворами антисептиков. В рану введена мазь «Левомеколь», пенополиуритановый дренаж. В дальнейшем, ежедневно в амбулаторных условиях, выполнялись перевязка, включающая: туалет раны 3% раствором перекиси водорода и 1 % раствором борной кислоты, смена дренажа, наложение мазевой повязки. Также больной получал антибактериальную терапию: цефотаксим 1.0 в/м 2 р/сутки. В анализах крови отмечалась положительная динамика с нормализацией показателей к 6-м суткам. Перифокальный отек,

*гиперемия кожи уменьшились к 4-м суткам, боль на 3-е сутки. Начиная с 7-х суток, перевязка проводилась через день. Дренаж был удален на 4 сутки. Рана полностью очистилась от гнойно-некротических масс к 7-м суткам после вскрытия гнойника.*

*12.08.2015 г. вторым этапом выполнена операция - хирургическая обработка гранулирующей раны левой паховой области, наложение вторичных швов. Послеоперационный период протекал без осложнений. Антибактериальная терапия цефотаксимом проводилась в прежнем объеме до 16.08.2013 г.*

*22.08.2013 г. швы сняты, рана зажила первичным натяжением.*

### **3.3. Результаты лечения группы больных с использованием экзогенного монооксида азота и лимфотропной терапии (основная группа)**

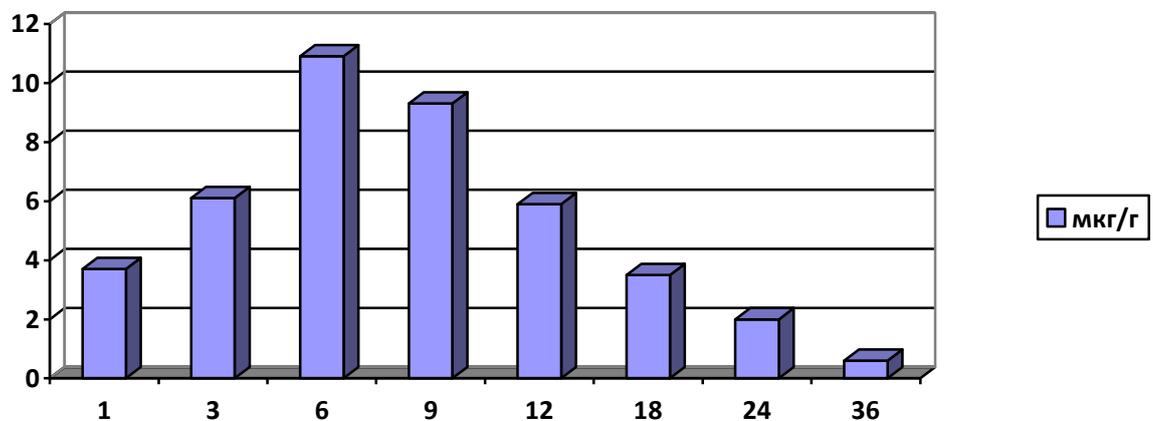
В основную группу вошли больные, которым помимо стандартной схемы, применялось лечение NO-содержащими воздушно-плазменными потоками, и проводилось лимфотропное введение антибиотика (n-114).

Эффективность использования монооксида азота при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, выявленная в результате экспериментальных исследований, позволила нам применить данный метод в лечении больных основной группы.

При поступлении всем больным после краткосрочного предоперационного обследования и предоперационной подготовки, после традиционной обработки операционного поля, под местной или проводниковой анестезией выполнялась хирургическая обработка гнойного очага в полном объеме: с иссечением нежизнеспособных тканей, эвакуацией гноя и сгустков крови. Проводился посев отделяемого на флору и чувствительность к антибиотикам, а также забор ткани для определения уровня микробной обсемененности. Раны тщательно промывались растворами антисептиков (3% раствором перекиси водорода и 1% раствором борной кислоты). Гнойную рану перед наложением асептической повязки, обрабатывали экзогенным монооксидом азота аппарата «Плазон» в режиме коагуляции или NO-терапии с расстояния 15 см от гнойного очага

сканирующими движениями, направляя поток газа вертикально, из расчета 15 сек /см<sup>2</sup> до появления эффекта «подсыхания». Операция заканчивалась дренированием перчаточными дренажами, полихлорвиниловыми трубками или пенополиуретановыми дренажами. Лимфотропную терапию проводили по выбранной нами методике (описанной в главе 2).

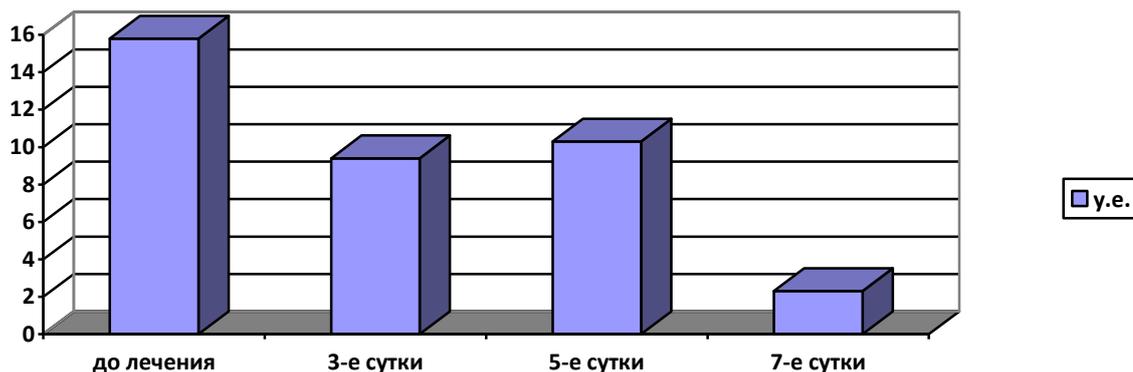
Исследование динамики концентрации цефотаксима в раневом экссудате, который вводили в дозировке 1.0 г. лимфотропно за 1 час до операции, провели у 22 стационарных больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Концентрацию препарата в экссудате определяли через 1, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36 часов после введения. Анализ полученных данных показал, что при лимфотропном введении на фоне воздействия на очаг оксидом азота максимальная концентрация препарата зарегистрирована также через 6 часов (10.9 мкг/гр), период полувыведения составил 12 часов (5.9 мкг/гр), а минимальная концентрация сохранялась до 36 часов (0.6 мкг/гр) (рис.28).



**Рисунок 28.** Концентрация цефотаксима (мкг/г) в гнойном экссудате у основной группы больных

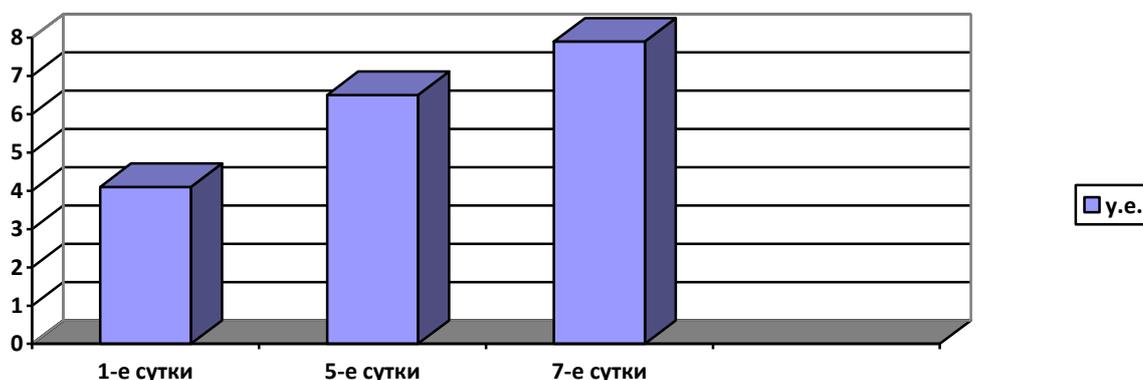
В процессе эксперимента мы провели электронно-микроскопическое исследование с целью выявления тучных клеток в периферической крови и их микроокружении у 22 стационарных больных (основная группа) с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. До лечения содержание гистамина в крови было увеличено и составляло  $15.8 \pm 1,12$  (норма до 2-х

условных единиц). Исследования с помощью СЭМ выявили, что у основной группы больных тучные клетки подвергались дегрануляции и большинство клеток депонируют биологически активные соединения, что снижает активность процесса воспаления. Лимфотропное введение антибиотика в соответствующей дозе, позволяет снизить концентрацию гистамина в крови до  $2,3 \pm 0,46$  к 7-м суткам лечения (рис.29).



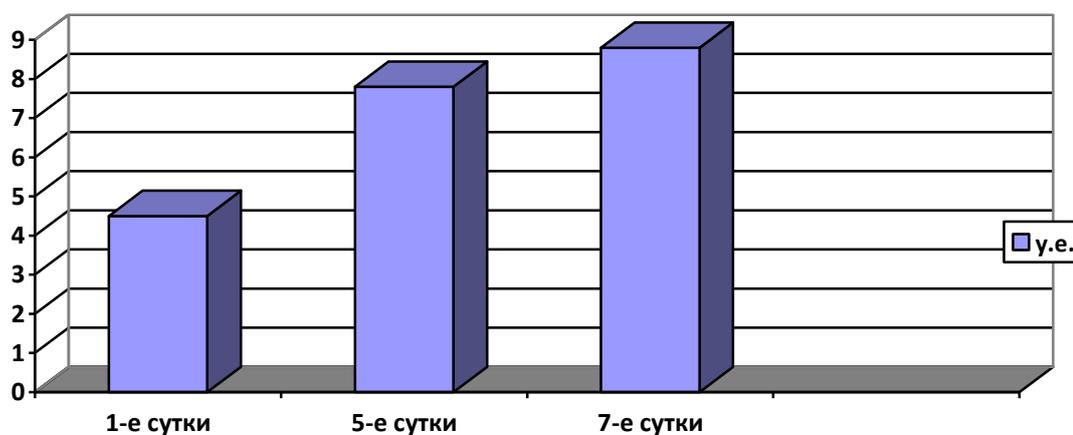
**Рисунок 29.** Содержание гистамина в крови у основной группы больных (у.е.)

У основной группы больных при изучении интенсивности ЛХЛ фагоцитов, которая до лечения составляла  $4,1 \pm 1,5$  у.е., отмечалось явное увеличение продукции активных форм кислорода по мере течения раневого процесса на фоне комплексной лимфотропной и NO-терапии. К 7-м суткам лечения, интенсивность ЛХЛ фагоцитов возросла в 2 раза ( $7,9 \pm 1,9$  у.е.), что является прямым свидетельством снижения активности воспаления (рис.30).



**Рисунок 30.** Интенсивность ЛХЛ фагоцитов у больных основной группы (у.е.)

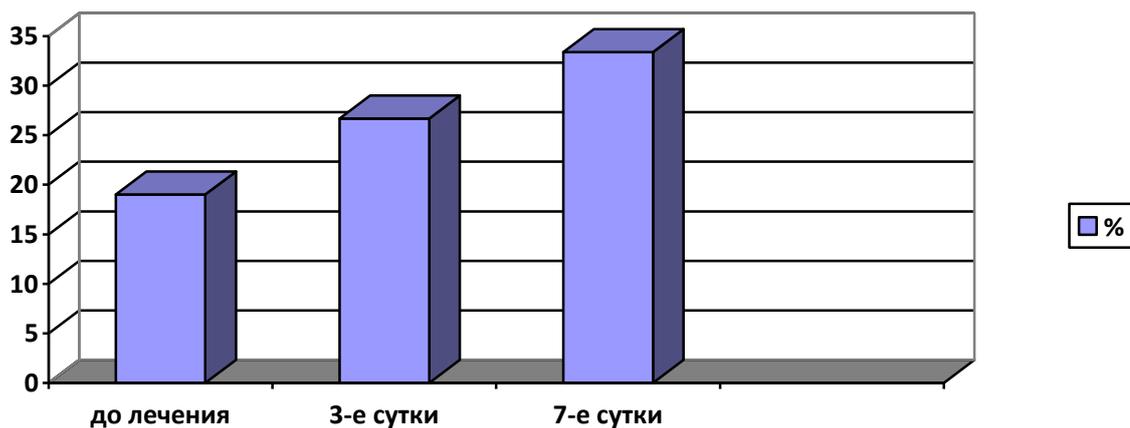
Мы определяли содержание оксида азота в периферической крови, который способствует усилению биологической активности улучшает процессы микроциркуляции в тканях. В группе больных, получавших комплексную лимфотропную и NO-терапию, уже к 5-м суткам продукция оксида азота значительно увеличилась ( $7,8 \pm 2,0$  у.е.) по сравнению с исходным значением ( $4,5 \pm 1,5$  у.е.) (рис.31).



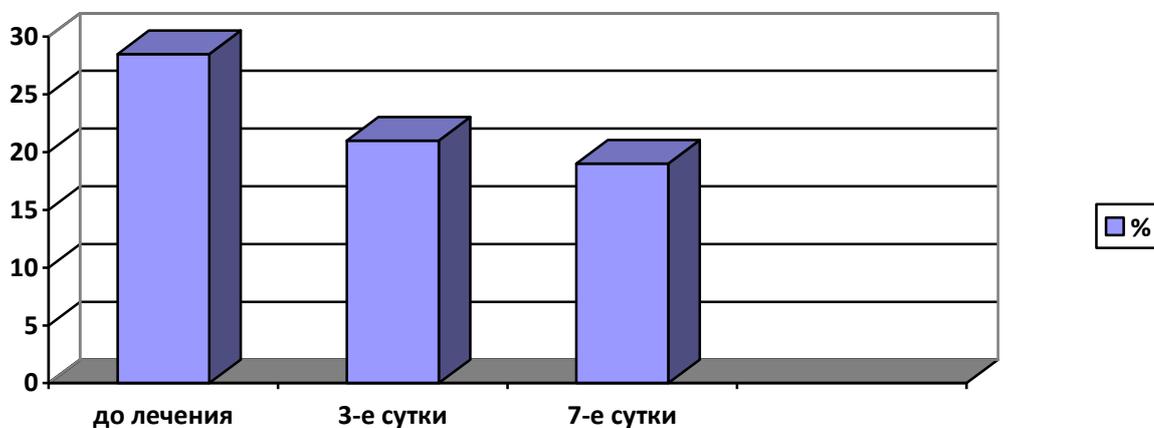
**Рисунок 31.** Уровень продукции оксида азота у основной группы больных (у.е.)

Исследования показателей клеточного иммунитета проводили у группы стационарных больных из 16 человек. Мы выяснили, что до лечения количество Т-общих  $42,0 \pm 3,2\%$  при норме 60-80 %; Т-хелперов  $19,0 \pm 1,3\%$  при норме 35-45%, а Т-супрессоров  $28,5 \pm 4,7\%$  при норме 25-30%. Количество В-лимфоцитов до начала лечения было повышено до  $19,5 \pm 1,5\%$  (норма 6-12 %).

На 3 сутки комплексной лимфотропной и NO терапии количество Т-общих было практически на нижней границе нормы ( $58,0 \pm 5,1\%$ ), Т-хелперов –  $26,7 \pm 4,2\%$ , и отмечалось снижение Т-супрессоров ( $21,0 \pm 1,6\%$ ). Количество В-лимфоцитов снизилось до  $15,0 \pm 2,9\%$ . Через 7 дней фиксировали практически нормальные показатели по всем вышеперечисленным параметрам (рис. 32, 33).



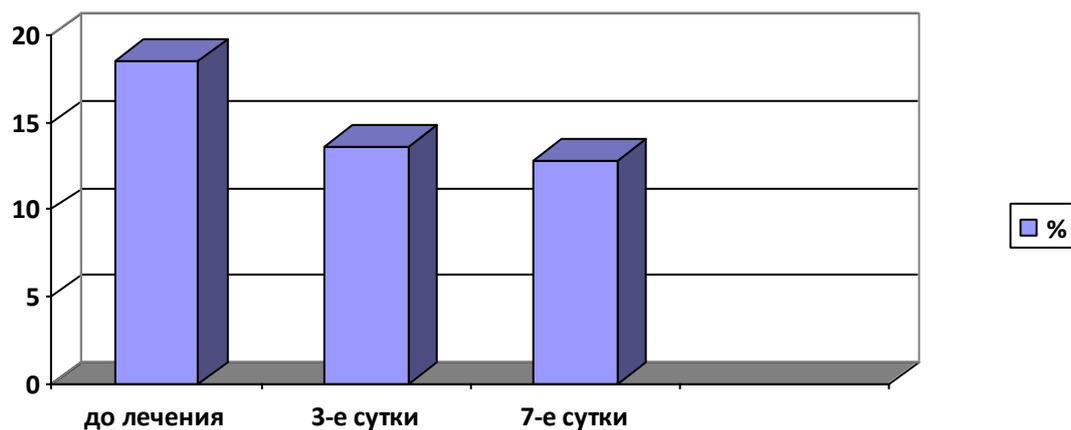
**Рисунок 32.** Количество Т-хелперов у основной группы больных



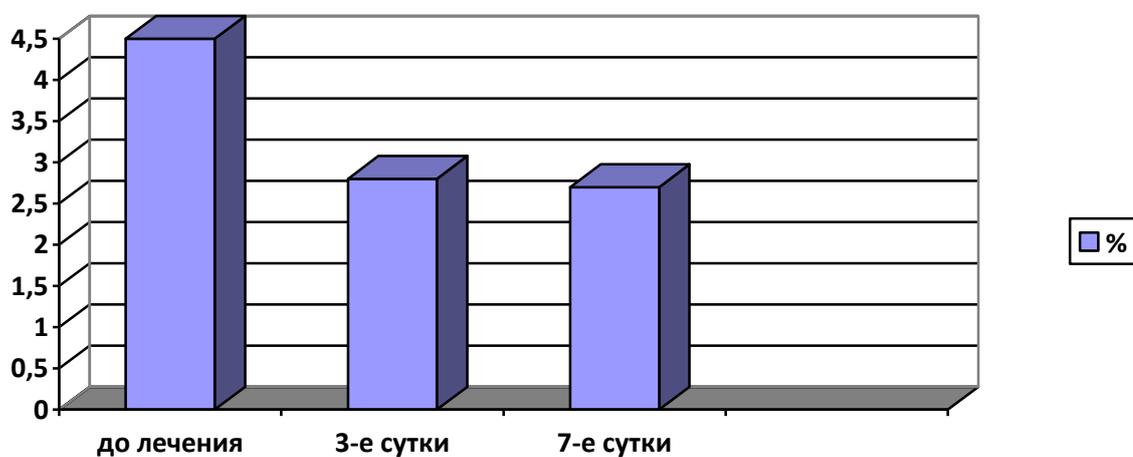
**Рисунок 33.** Количество Т-супрессоров у основной группы больных

Исследование показателей гуморального иммунитета были проведены у 22 стационарных больных. До лечения у больных были повышены Ig G ( $18,5 \pm 1,5$  г/л) и Ig A ( $4,5 \pm 0,7$  г/л) и резко снижено количество Ig M ( $0,6 \pm 0,05$  г/л). После проведения комплексной лимфотропной и NO-терапии уже через 3 дня выявлен снижение показателей Ig G до верхней границы нормы ( $13,6 \pm 1,9$  г/л), Ig A – до верхней границы нормы ( $2,8 \pm 0,2$  г/л), Ig M – повышение до нижней границы нормы ( $1,2 \pm 0,09$  г/л).

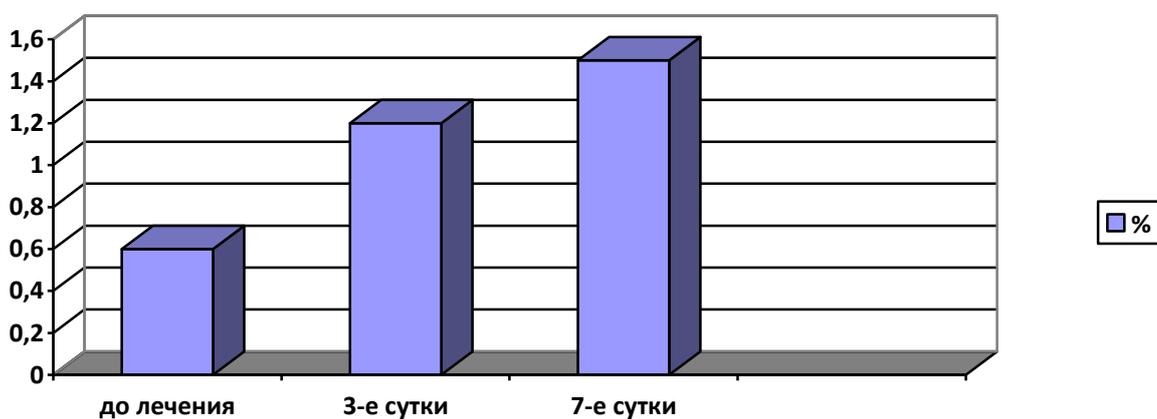
Через 7 дней мы наблюдали адекватную иммунологическую реакцию по всем показателям гуморального иммунитета (Ig G= $12,8 \pm 1,6$  г/л, Ig A= $2,8 \pm 0,3$  г/л, Ig M= $1,5 \pm 0,08$  г/л) (рис. 34,35,36).



**Рисунок 34.** Показатели Ig G у больных основной группы



**Рисунок 35.** Показатели Ig A у больных основной группы



**Рисунок 36.** Показатели Ig M у больных основной группы

Для большинства- 94 (81%) больных основной группы хирургическая обработка с использованием монооксида азота аппарата «Плазон» была

однократной и оказывала выраженные бактерицидный и противовоспалительный эффекты. Бактериальная обсемененность в гнойной ране снижалась после однократной обработки с  $10^6$ - $10^7$  до  $10^3$ - $10^4$  микробов в грамме ткани. У 16 (14,5%) больных потребовалась двух и более кратная обработка раневой поверхности монооксидом азота. Это были, в основном, стационарные больные с обширными гнойными ранами с выраженным перифокальным отеком и гноетечением. Показаниями к закрытию раны служили признаки стихания воспаления, уменьшение отека, появление розовых мелкозернистых грануляций и снижение бактериальной обсемененности до  $10^3$ - $10^4$  в 1 грамме ткани. Процессы регенерации протекали интенсивнее: отек и инфильтрация краев раны уменьшались к 2-3 суткам, очищение послеоперационных ран и появление грануляций наступало в среднем на 6-7 сутки. Эффективность комплексного использования монооксида азота и лимфотропной терапии в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей иллюстрируется следующими наблюдениями.

*Пример 1.*

*Мл. сержант контрактной службы Р., 1982 г.р., и/б № 31, 08.08.2013 при выполнении работ по ликвидации последствий наводнения получил микротравму 2 пальца левой кисти. 11.08.2013 г. обратился в МОСН ФГКУ «1586 ВКГ» МО РФ с жалобами на пульсирующую боль, отек, затруднение сгибания в области дистальной и средней фаланг 2 пальца левой кисти. Ночью спал плохо из-за выраженной боли в левой кисти. Осмотрен хирургом, выполнена рентгенография 2 пальца левой кисти, данных за костно-деструктивные изменения не получено. Второй палец левой кисти резко отечен, гиперемирован, болезненный при пальпации, сгибание затруднено. Температура тела  $37,5^{\circ}\text{C}$ , в ОАК отмечается только умеренный лейкоцитоз ( $10,2 \times 10^9$  г), со сдвигом формулы влево. Установлен диагноз: подкожный панариций 2 пальца левой кисти. В первые 2 часа после поступления в условиях операционной, после проводниковой анестезии Sol. Lidocaini 1% 6 мл по Оберсту- Лукашевичу, двумя боковыми разрезами длиной 1,5 см каждый, в месте перехода тыльной поверхности кисти в*

ладонную, в проекции дистальной фаланги 2 пальца левой кисти выполнено вскрытие, санация и дренирование гнойного очага, пересечены соединительнотканые перемычки, получено около 2 мл сливообразного гноя. Посев отделяемого на микрофлору. Рана тщательно промыта 3% раствором перекиси водорода и 1% раствором борной кислоты. На заключительном этапе рана обработана потоками монооксида азота аппарата «Плазон» по принятой методике. Рана дренирована пенополиуретановым дренажем. Имобилизация гипсовой лонгетой. Больному проводилась лимфотропная антибиотикотерапия (цефотаксим 1.0) по принятой методике, симптоматическая терапия и ежедневные перевязки раны с туалетом растворами антисептиков, сменой дренажа.



**Рисунок 37.** Вид раны у мл. сержанта Р. на 1-е сутки лечения

После вскрытия гнойного очага определяли уровень микробного обсеменения, который составил  $10^6$  в грамме ткани до обработки и  $10^3$  после. На вторые сутки лечения состояние больного улучшилось: боль, отек и гиперемия существенно регрессировали, температура тела -  $36,6^{\circ}\text{C}$ , рана очистилась от гнойно-некротических масс. Дренаж был удален на 3 сутки, когда рана начала выполняться ярко - розовыми грануляциями. Края раны стянуты лейкопластырем. Эпителизация наступила на 6 сутки, и больной был выписан в удовлетворительном состоянии.

*Пример 2.*

*Рядовой К., 1994 г.р., поступил в МОСН с диагнозом: постинъекционный абсцесс левой ягодичной области. Из анамнеза известно, что с 10.07.13 по 24.07.13 лечился стационарно с диагнозом: острый тонзиллит. Во время лечения получал внутримышечные инъекции бензилпенициллина. С 26.07.13 появились жалобы на появление болезненного инфильтрата в левой ягодичной области. С 29.07.13 боли усилились, отмечает повышение температуры тела до 38,5 С. Обратился в МП части, лечение- без положительной динамики. Доставлен санитарным транспортом в МОСН 1.08.2013 г. При поступлении состояние больного средней степени тяжести, жалобы на боли в левой ягодичной области, повышение температуры тела до 39<sup>0</sup>С, озноб. В области верхне - медиального квадранта ягодицы визуализируется плотный инфильтрат диаметром около 8 см, болезненный при пальпации, кожа над ним горячая на ощупь, отечна и гиперемирована. В центре инфильтрата пальпируется участок размягчения и флюктуации. Анализ крови при поступлении: Нв- 118г/л, Эр. - $3.86 \times 10^{12}$ /л, Лейк. -  $16,78 \times 10^9$ /л, с/я- 70%, п/я-10%, л-10%, м-6%, СОЭ-37 мм/ч.*



**Рисунок 38.** Лимфотропная терапия

*В день поступления в операционной под местной инфильтрационной анестезией Sol. Novocaini 0,5%-200 ml, выполнено вскрытие, санация и дренирование абсцесса. Получено около 60 мл густого сливкообразного гноя. Посев. Произведен тщательный туалет раны с иссечением всех нежизнеспособных тканей, установка пенополиуританового дренажа. Рана обработана потоками монооксида азота по принятой методике и дренирована*

пенополиуретановым дренажем. В послеоперационном периоде проводилась лимфотропная антибиотикотерапия (цефотаксим 1,0), противовоспалительная, дезинтоксикационная терапия, симптоматическое лечение, ежедневные перевязки, которые включали в себя туалет раны последовательно растворами 3% перекиси водорода и 2% борной кислоты, смена дренажа. На 1 сутки после операции рана была обработана холодной плазмой аппарата «Плазон». Дренаж удален на 2 сутки после операции. К 3 дню лечения температура тела нормализовалась, в ОАК- снижение количества лейкоцитов до  $9,62 \times 10^9/\text{л}$ , СОЭ-до 20 мм/ч, рана очистилась от гнойно-некротических масс, появились вялые розовые грануляции. 3.08.13 произведена вторичная хирургическая обработка раны левой ягодичной области с иссечением зон вторичных некрозов. Рана ушита наглухо 5-ю отдельными узловыми швами по Донати. В послеоперационном периоде проводилась обработка параульнарно монооксидом азота. Рана зажила первичным натяжением. Швы сняты на 9-е сутки.

Из данного клинического примера видно, что комплексная лимфотропная и NO-терапия способствует более быстрому переходу раневого процесса в фазу регенерации и сокращает сроки подготовки ран к наложению вторичных швов.

### Пример 3.

Пациентка Е., 1967 г.р., поступила в МОСН 16.08.2013 с жалобами на слабость, подъем температуры тела до  $38,6^\circ\text{C}$ , озноб, отек, гиперемию и боль по задней поверхности правой голени. Со слов пациентки, болеет в течение 7 дней. После осмотра установлен диагноз: флегмона правой голени. Анализ крови при поступлении: Нв- 118г/л, Эр. -  $3,86 \times 10^{12}/\text{л}$ , Лейк. -  $19,86 \times 10^9/\text{л}$ , с/я- 70%, п/я-8%, л- 10%, м-6%, СОЭ-50 мм/ч.

В первые сутки после поступления оперирована. Под спинномозговой анестезией после обработки операционного поля разрезом длиной 6 см по задней поверхности правой голени в ее нижней трети, ближе к медиальному краю, выполнено вскрытие флегмоны. В дальнейшем проведена полная эвакуация гноя, санация растворами антисептиков (3% раствор перекиси водорода и 1% раствор борной кислоты), и дренирование гнойного очага ПХВ трубкой через

контрапертуру длиной 4 см выше и параллельно предыдущему разрезу. При вскрытии получено около 200 мл сливкообразного гноя с примесью крови. Посев. Завершающим этапом операции перед наложением асептической повязки-проведение обработки раны потоками монооксида азота в режиме NO-терапии по принятой методике. Проводимое лечение включало также лимфотропную АБТ (цефотаксим 1,0- 1 раз/сутки) по описанной выше методике на здоровую конечность. Уровень микробной обсемененности снизился с  $10^6$  до  $10^2$ . Послеоперационный период протекал без осложнений. Перифокальный отек, гиперемия и боль купировались на 3-е сутки. В анализах крови отмечалась положительная динамика с нормализацией показателей на 5 сутки. Ежедневно проводилась перевязка: санация ран растворами антисептиков, смена дренажа. Дренаж удален на 3 сутки. К 4-м суткам раны очистились от гнойно-некротических масс, и вторым этапом было выполнено наложение вторичных швов на послеоперационные раны правой голени. Перед наложением швов раны были обработаны потоками монооксида азота в режиме NO-терапии. На 8-е сутки швы были сняты и пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

#### **3.4. Сравнительный анализ результатов лечения больных в основной и контрольной группах**

Нами были проанализированы результаты лечения 196 больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей. Все больные были разделены на две группы: контрольную группу составили больные, получавшие традиционное лечение (n-82); в основную группу вошли больные, которым помимо стандартной схемы, применялось лечение NO-содержащими воздушно-плазменными потоками, и проводилось лимфотропное введение антибиотика (n-114).

Эффективность использования монооксида азота при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, выявленная в результате экспериментальных исследований, позволила нам применить данный метод в лечении больных основной группы.

Сравнительный анализ концентрации цефотаксима в гнойном экссудате показал, что максимальная концентрация препарата при внутримышечном введении соответствовала 6 часам (7.3 мкг/гр), период полувыведения 9 часам (3.6 мкг/гр), а минимальная концентрация 24 часам (0,7 мкг/гр). При лимфотропном введении на фоне воздействия на очаг оксидом азота максимальная концентрация препарата зарегистрирована также через 6 часов (10.9 мкг/гр), период полувыведения составил 12 часов (5.9 мкг/гр), а минимальная концентрация сохранялась до 36 часов (0.6 мкг/гр).

Таким образом, применение лимфотропного метода введения антибиотика при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей доказывает большую эффективность данной методики в сравнении с традиционным методом введения препарата:

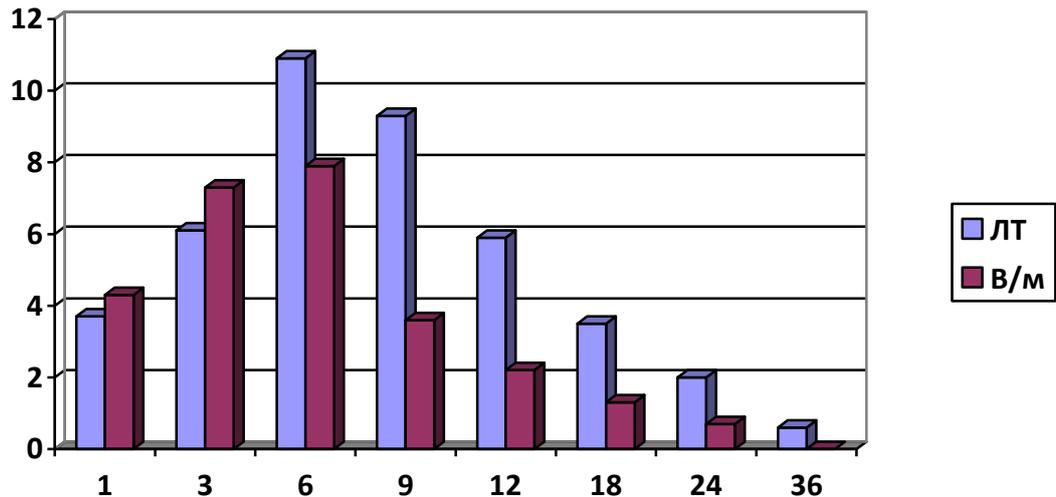
- увеличение периода полувыведения;
- длительное сохранение минимальной концентрации;
- более высокая максимальная концентрация препарата в экссудате и более продолжительное время ее сохранения в нем.

Полученные данные отражены в таблице 6 и рис. 39.

Таблица 6

**Концентрация цефотаксима (мкг/мл) в раневом экссудате после  
лимфотропного и внутримышечного введения**

Время введения до операции	Количество больных	Метод введения	Время взятия проб после операции (часы).							
			Раневой экссудат (мкг/г).							
			1	3	6	9	12	18	24	36
1 час	1 группа (22 человека)	ЛТ	3.7	6.1	10.9	9.3	5.9	3.5	2.0	0.6
	2 группа (17 человек)	В/м	4.3	7.3	7.9	3.6	2.2	1.3	0.7	0



**Рисунок 39.** Концентрация цефотаксима (мкг/мл) в гнойном экссудате при лимфотропном и внутримышечном введении

Большой интерес представляют исследования концентрации медиатора воспаления- гистамина при различных вариантах лечения.

Знания о существовании гистамина в тканях и его выделении под действием воспалительных процессов значительно расширились благодаря классическим исследованиям М.М. Дейла (1998), идентифицировавшим тканевые тучные клетки как главный источник гистамина. Установлен факт ускорения синтеза гистамина как реакция тучных клеток на физические, химические и бактериальные раздражители. В процессе эксперимента мы провели электронно-микроскопическое исследование с целью выявления тучных клеток в периферической крови и их микроокружении. Исследования проводили только тем больным, у которых гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей протекали наиболее тяжело. Забор материала (кровь) проводили до начала лечения, на 3-е, 5-е и 7-е сутки лечения.

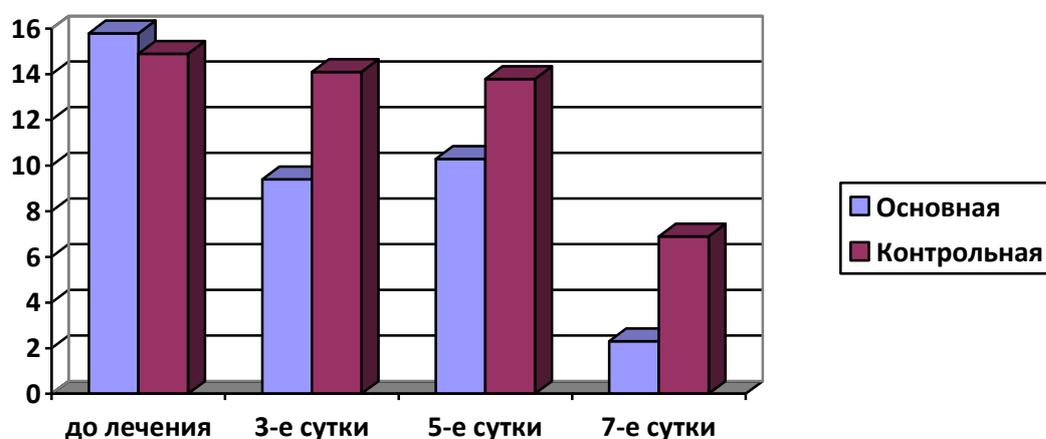
Исследования с помощью СЭМ выявили, что у основной группы больных тучные клетки подвергались дегрануляции. После комплексного лечения методом лимфотропной и NO- терапии большинство клеток депонируют биологически

активные соединения, что снижает активность процесса воспаления. Полученные результаты исследования представлены в таблице 7 и рисунке 40.

Таблица 7

**Содержание гистамина в крови у больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей до и после курса антибактериальной лимфатической и NO-терапии (у.е.)**

Группа больных	До начала лечения	На 3-е сутки	На 5-е сутки	На 7-е сутки
Контрольная группа (n=17)	14,9±1,17	14,1±1,71	13,8±1,26	6,9±1,1
Основная группа (n=22)	15,8±1,12	9,4±1,12	10,3±1,42	2,3±0,46



**Рисунок 40. Уровень концентрации гистамина в двух группах (у.е.)**

В один и тот же период времени показано, что уровень содержания гистамина в крови может служить критерием оценки эффективности лимфотропной и NO-терапии при лечении гнойно-воспалительных процессов в сравнении с традиционным методом лечения.

Известно, что концентрация активных форм кислорода (АФК) отражает тяжесть воспалительных процессов, в том числе при заболеваниях мягких тканей

(Владимиров Ю.А. и соавт. 2007). Учитывая этот факт, нами были проанализированы показатели интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции фагоцитов у больных основной и контрольной групп. Также был проведен количественный анализ концентрации оксида азота в периферической крови в процессе лечения больных традиционными методами (контрольная группа) и комплексной лимфотропной и NO-терапией (основная группа).

Для сравнительного анализа лечения мы использовали отношение интенсивности ЛХЛ фагоцитов крови у больных основной и контрольной группы. При сопоставлении показателей интенсивности ЛХЛ фагоцитов периферической крови у пациентов основной и контрольной групп, оказалось, что к 5-м суткам наблюдения отношение  $I_o/I_k$  достигает своего пика (табл.8).

Таблица 8

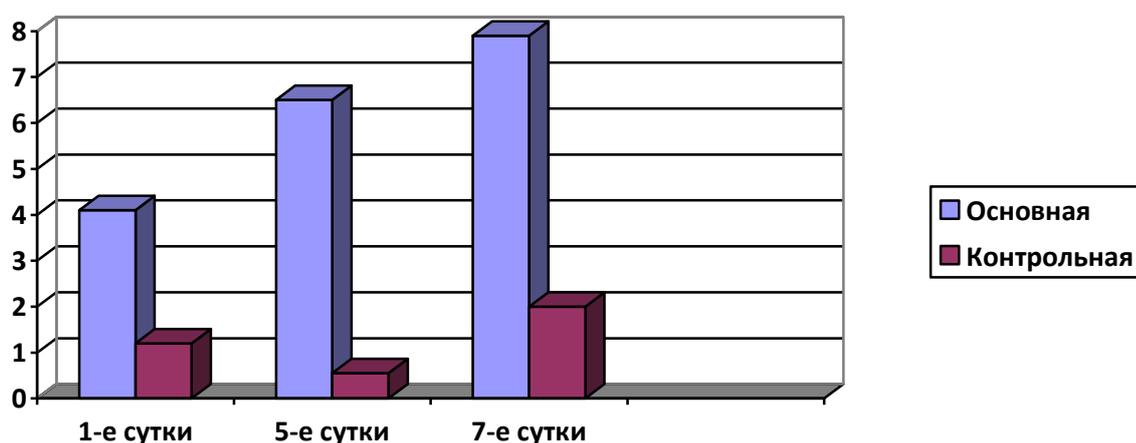
**Интенсивность люминол-зависимой хемилюминесценции фагоцитов в основной и контрольной группе (у.е.)**

Группы больных	1-е сутки	5-е сутки	7-е сутки
Основная группа	4,1±1,5	6,5±2,5	7,9±1,9
Контрольная группа	1,2±0,5	0,54±0,15	2,0±1,5
$I_o/I_k$	3,41	12,03	3,95

$I_o/I_k$ - отношение интенсивности ЛХЛ фагоцитов крови у больных основной и контрольной группы

Также в основной группе пациентов интенсивность ЛХЛ оказалась выше, чем в контрольной группе. У больных этой группы отмечалось явное увеличение

продукции активных форм кислорода по мере течения раневого процесса и на фоне комплексной лимфотропной и NO-терапии. К 7-м суткам лечения больных основной группы, интенсивность ЛХЛ фагоцитов возросла в 2 раза- это прямое свидетельство снижения активности воспаления (рис. 41).



**Рисунок 41.** Интенсивность ЛХЛ в 2-х группах больных (у.е.)

Результаты исследований показывают, что воздействие на гнойный очаг комплексной лимфотропной и NO-терапии вызывает значительный рост продукции активных форм кислорода фагоцитами в периферической крови, что способствует ускоренной регенерации клеток в очаге воспаления. По мере прохождения стадии воспаления, гранулоциты погибают, что ведет к росту содержания в ране активных лейкоцитов, ответственных за выработку цитокинов и факторов роста, которые активируют переход раневого процесса в стадию грануляции и пролиферации.

В дальнейшем, мы определяли содержание оксида азота в периферической крови у пациентов основной и контрольной группы. Оксид азота способствует усилению биологической активности (вазодилатация микрососудов и уменьшение адгезивных свойств лейкоцитов и тромбоцитов), что обуславливает улучшению процессов микроциркуляции в тканях. Также оксид азота участвует в формировании микрососудов и стимуляции пролиферативной активности

фибробластов. Результаты исследования способности фагоцитов синтезировать оксид азота у пациентов основной и контрольной группы представлены в таблице 9.

Таблица 9

### Уровень продукции оксида азота

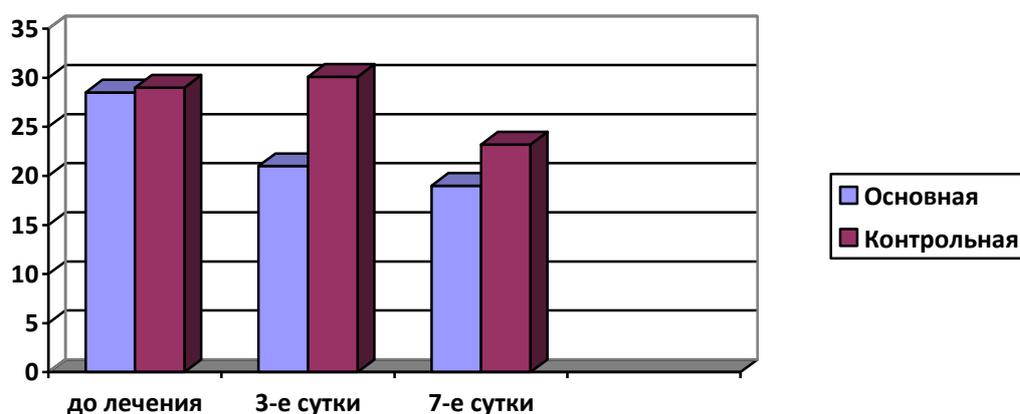
Группы больных	1-е	5-е	7-е
Основная группа	4,5±1,5	7,8±2,0	8,8±3,1
Контрольная группа	1,4±0,6	3,7±0,2	5,1±3,2

Из таблицы видно, что уровень продукции оксида азота фагоцитами у больных контрольной групп к 7-м суткам изменялся незначительно и не имел тенденции к росту. В свою очередь в группе больных, получавших комплексную лимфотропную и NO- терапию, уже к 5-м суткам продукция оксида азота увеличилась (7,8±2,0) по сравнению с исходным значением (4,5±1,5). Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в основной группе пациентов отмечалась повышенная продукция активных форм кислорода и оксида азота фагоцитами периферической крови, приводящая к стимуляции образования факторов роста, подавлению эндотоксинов и пролиферативной активности фибробластов.

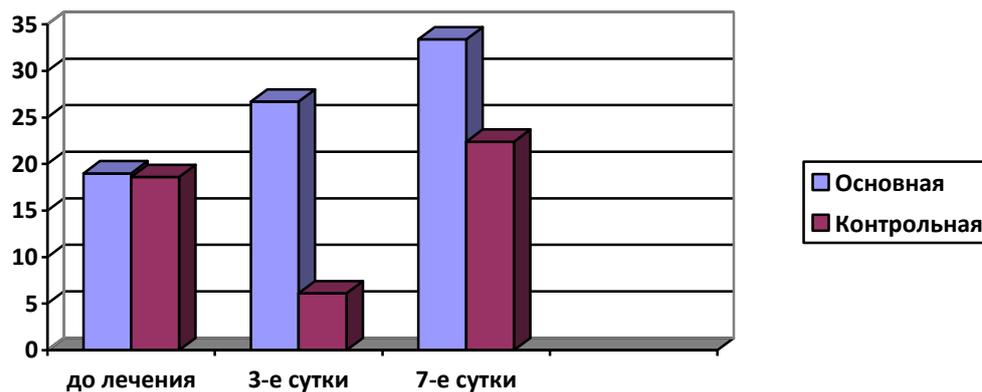
Исследования показателей клеточных факторов иммунной защиты проводились у больных с наиболее тяжелыми формами гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. Исследования показали, что до лечения количество Т-общих в 1(контрольная) и 2 (основная) группах составляло 43±4,5% и 42.0±3.2% соответственно, при норме 60-80 %; Т-хелперов 18,6±1,5% (1 группа) и 19.0±1.3% (2 группа), при норме 35-45%, а Т-супрессоров 29.0±5,2% (1 группа) и 28.5±4.7%(2 группа), при норме 25-30%. Количество В-лимфоцитов до начала лечения было повышено в обеих группах: 1 группа- до19,6±1,4%, 2 группа- до 19,5±1,5%. Нормальные величины составляют 6-12 %.



Т-общие зрелые (%)	60-80	43,0 ±4,5	42.0 ±3.2	40,0±2,7	58,0±5,1	51,0±4,8	68,0±6,2
Т-хелперы (%)	35-45	18,6 ±1,5	19.0 ±1.3	6,1±2,9	26,7±4,2	22,4±3,78	33,4±4,7
Т-супрессоры (%)	25-30	29.0 ±5,2	28.5 ±4.7	30,1±3,2	21,0±1,6	23,2±2,1	19,0±2,2
ИРИ (ед.)	1,5-1,9	0,6± 0,29	0.7± 0.35	0,21	1,27	1,1	1,75
В-лимфоциты зрелые (%)	6-12	19,6 ±1,4	19.2 ±1.5	18,1±2,2	15,0±2,9	15,0±1,8	10,2±2,2



**Рисунок 42.** Показатели Т-супрессоров у больных двух групп



**Рисунок 43.** Показатели Т-хелперов у больных с двух групп

При сравнительном исследовании гуморального иммунитета у двух групп больных нами была выявлена та же закономерность (табл. 11). До лечения у больных 1 (контрольная) и 2 (основная) групп были повышены Ig G ( $18,2 \pm 1,4$  г/л и  $18,5 \pm 1,5$  г/л) и Ig A ( $5,1 \pm 0,5$  г/л и  $4,5 \pm 0,7$  г/л) и резко снижено количество Ig M ( $0,4 \pm 0,04$  г/л и  $0,6 \pm 0,05$  г/л). Через 3 дня при традиционном лечении эти показатели были практически неизменными ( $17,5 \pm 1,9$  г/л,  $4,9 \pm 0,4$  г/л,  $0,7 \pm 0,08$  г/л соответственно).

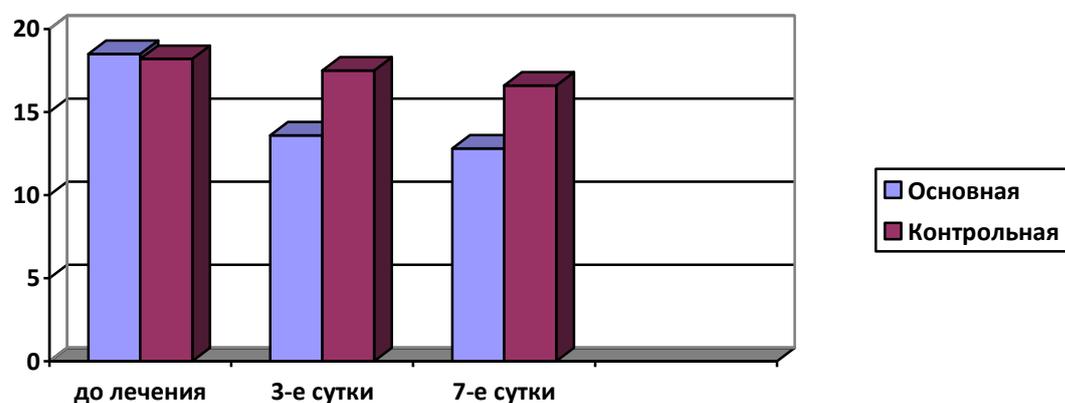
После проведения комплексной лимфотропной и NO-терапии уже через 3 дня выявлен снижение показателей Ig G до верхней границы нормы ( $13,6 \pm 1,9$  г/л), Ig A – до верхней границы нормы ( $2,8 \pm 0,2$  г/л), Ig M – повышение до нижней границы нормы ( $1,2 \pm 0,09$  г/л).

Через 7 дней при традиционной терапии ранее указанные значения практически сохранились без изменений ( $16,6 \pm 2,0$  г/л,  $4,1 \pm 0,3$  г/л,  $1,1 \pm 0,05$  г/л соответственно). А при комплексной терапии мы наблюдали адекватную иммунологическую реакцию по всем показателям гуморального иммунитета (Ig G= $12,8 \pm 1,6$  г/л, Ig A= $2,8 \pm 0,3$  г/л, Ig M= $1,5 \pm 0,08$  г/л).

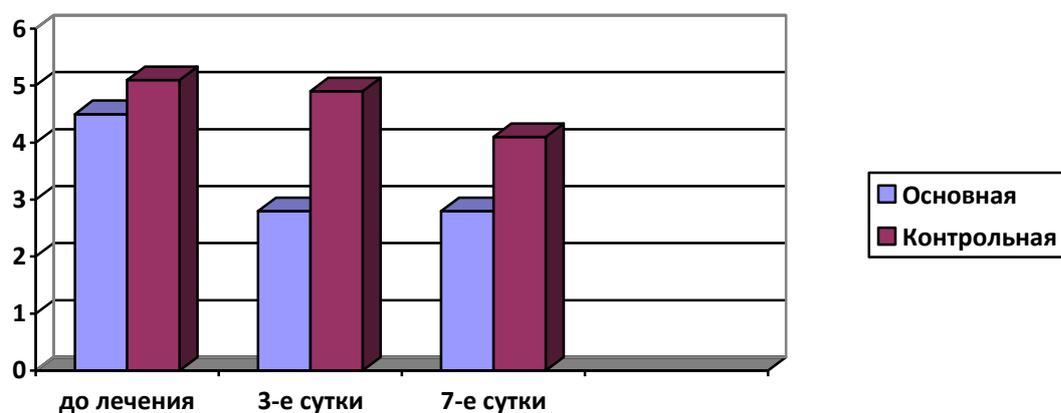
Таблица 11

**Показатели гуморального фактора иммунной защиты у больных без и после комплексной терапии**

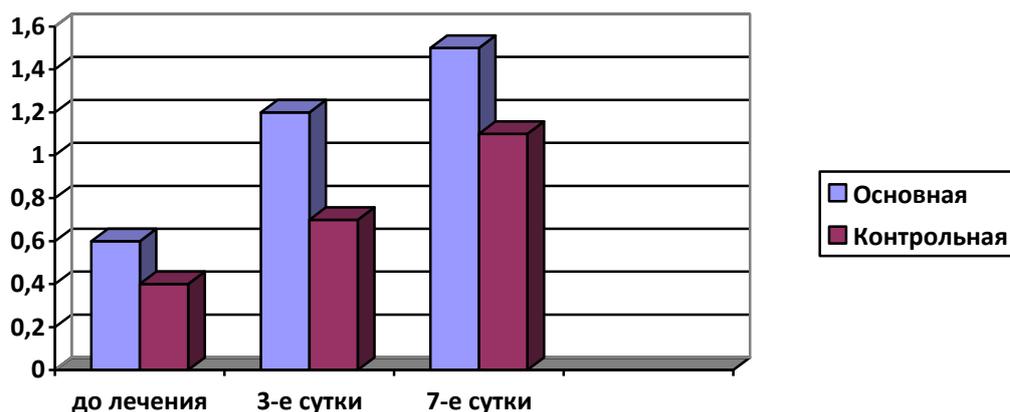
Показатель	Нормальные величины	До лечения		Через 3 дня лечения		Через 7 дней лечения	
		1 группа	2 группа	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Ig G г/л	12-14	18,2±1,4	18,5±1,5	17,5±1,9	13,6±1,9	16,6±2,0	12,8±1,6
Ig M г/л	1,3-1,7	0,4±0,04	0,6±0,05	0,7±0,08	1,2±0,09	1,1±0,05	1,5±0,08
Ig A г/л	2,1-2,9	5,1±0,5	4,5±0,7	4,9±0,4	2,8±0,2	4,1±0,3	2,8±0,3



**Рисунок 44.** Показатели Ig G у больных двух групп



**Рисунок 45.** Показатели Ig A у больных двух групп.



**Рисунок 46.** Показатели Ig M у больных двух групп.

Показатели клеточного и гуморального иммунитета при применяемой нами комплексной лимфотропной и NO-терапии восстанавливались уже через 3 суток. При применении традиционных методов лечения, мы наблюдали подобные процессы только через 7 суток.

Анализируя данные лабораторных исследований, мы использовали стандартные показатели периферической крови, которые приведены в таблице 12.

Таблица 12

**Показатели периферической у больных контрольной (1) и основной групп (2) (Mcp (+/-) m).**

Гемический показатель	До начала лечения		5 сутки лечения	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,2±0,2	4,5±0,4	4,1±0,3	4,7±0,3
гемоглобин (г/л)	125,7±5,6	123,5±4,5	129,6±5,65	125,8±6,5
лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	14,8±2,25	13,8±2,6	12,8±3,43	9,4±2,23
эозинофилы (%)	1,5±0,08	1,3±0,05	4,2±0,2	1,6±0,2
нейтрофилы: (%)				
палочкоядерные	4,6±0,08	3,8±0,1	4,2±0,7	3,2±0,12
сегментоядерные	78,6±3,2	79,4±3,6	74,2±3,04	72,2±3,4
лимфоциты (%)	28,1±2,4	27,2±2,2	29,2±1,76	32,9±1,64
СОЭ (мм/час)	20,5±3,2	22,1±3,6	12,2±0,8	8,0±0,9

При анализе этих показателей, все больные также были разделены на 2 группы: 1- больные с традиционным методом лечения (82 человек); 2- больные, которым проводилась комплексная лимфотропная и NO-терапия (116 человек).

Общая направленность изменений лабораторных показателей до начала лечения была примерно одинакова при анализе обеих групп больных. У большинства больных отмечался лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ.

Общий анализ крови, биохимический анализ крови и коагулограмму изучали у больных основной и контрольной групп до начала и на 5-е сутки лечения.

Проведение курса комплексной терапии приводило к относительно быстрой нормализации показателей крови. Например, без комплексной терапии содержание лейкоцитов и СОЭ оставались повышенными к 5 суткам после первичного обращения, а при комплексной терапии они не отличались от контрольных цифр у большинства пациентов к аналогичным срокам наблюдения. У тяжелых больных в 14% случаев оставались повышенными содержание лейкоцитов в крови и у 15%-СОЭ превышала 12 мм/ч.

Биохимические исследования крови проводили только у больных с тяжелыми формами гнойных заболеваний мягких тканей. Они так же были разделены на 2 аналогичные группы. Из полученных результатов видно, что показатели фибриногена, глюкозы и общего билирубина были повышены у больных обеих групп до начала лечения. Это свидетельствует о наличии в организме процесса воспаления. А уровень общего белка, в свою очередь, наоборот был несколько снижен. Концентрации креатинина и мочевины существенно не превышали физиологическую норму. В таблице 13,14 приведены результаты этих исследований. Данные статистической обработки полученного материала показывают, что к 5 дню лечения происходит нормализация всех биохимических показателей у больных после комплексного лечения. В свою

очередь, при обычной методике лечения отклонения от нормы сохраняются в показателях фибриногена, сахара и общего билирубина.

Таблица 13

**Коагулограмма у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (M+/-m)**

Показатель свертываемости крови	До начала лечения		5 сутки лечения	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Протромбиновый индекс (%)	106±4,0	105±3,5	108±3,5	110±4,5
Фибриноген (г/л)	6,6±0,8	6,2±1,1	5,2±0,44	2,5±0,32
АЧТВ	30,2±2,26	31,2±2,4	29,9±2,43	31,1±2,8
МНО	1,29±0,05	1,35±0,08	1,42±0,2	1,56±0,32

Таблица 14

**Биохимические показатели крови у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей (M+/-m)**

Биохимический показатель	До начала лечения		5 сутки лечения	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
Общий белок (г/л)	66,2±2,8	65,1±1,9	70,1±3,42	76,7±3,88
Общий билирубин (ммоль/л)	12,7±3,5	12,2±2,3	13,6±3,25	8,8±2,45
Мочевина (мкмоль/л)	4,2±0,26	4,6±0,4	4,4±0,43	3,9±0,23
Креатинин (мкмоль/л)	86,5±5,05	84,3±4,9	82,2±4,92	78,6±4,34
АСТ(ммоль/л)	12,6±2,18	13,2±2,4	10,2±2,07	9,4±1,95
АЛТ (ммоль/л)	18,2±2,33	17,7±3,1	17,6±1,79	16,6±1,62
Глюкоза (ммоль/л)	6,8±0,8	6,2±1.1	7,2±0,4	4,9±0,2

Результаты, полученные в нашем исследовании, показывают, что в 54% случаев высеваются стафилококки, в 8%-кишечная палочка, в 28%-стрептококки. В 10% случаев в наших исследованиях высеивалась смешанная флора, чаще всего кишечная палочка сочеталась с другими микроорганизмами.

Таблица 15

**Характер микрофлоры, высеваемой из ран и ее чувствительность  
к цефотаксиму**

Высеянная микрофлора	Число в %	Чувствительность к цефотаксиму(%)	
		Высокая	Умеренная
Стафилококк	54	64	36
Стрептококк	28	95	5
Кишечная палочка	8	52	36
Смешанная флора	10	73	26
Всего	100	71	25,75

При этом, наибольшую чувствительность *in vitro* проявляли стрептококки. Резистентности к данному антибиотику не выявлено. Все высеваемые бактерии были чувствительны к применяемому антибиотику – цефотаксиму. До обработки гнойной раны монооксидом азота число микроорганизмов на 1г. тканей раны превышало «критический» уровень обсемененности, при котором развивается воспалительный процесс. Непосредственно после обработки раневой поверхности плазменным потоком монооксида азота в режиме «NO-терапии» аппарата «Плазон-ВП» число КОЕ снижалось более чем на два порядка (таблица 16).

Таблица 16

**Степень обсемененности тканей гнойной раны до и после обработки  
воздушным плазменным потоком монооксида азота**

N	Бактериальная обсемененность в $n \times 10^n$ на 1 грамм ткани.	
	До обработки	После обработки
5	$6 \times 10^6 + 1,0 \times 10^4$	$4 \times 10^4 + 0,4 \times 10^3$
4	$7 \times 10^6 + 1,6 \times 10^4$	$3 \times 10^4 + 0,5 \times 10^3$

4	$6 \times 10^6 + 0,8 \times 10^5$	$4 \times 10^4 + 0,5 \times 10^3$
---	-----------------------------------	-----------------------------------

n-число проведенных исследований

В послеоперационном периоде клиническая симптоматика течения раневого процесса характеризовались ранним и более выраженным снижением интенсивности боли по сравнению с пациентами контрольной группы. В 86% клинических наблюдений она сохранялась в течение 1-2 суток после операции.

У большинства больных (88%) с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей температура тела достигала фебрильных цифр и сохранялась таковой в течение одного-двух дней. Средняя её величина соответствовала  $37,9 \pm 0,3^\circ\text{C}$  при минимальном уровне в  $36,7^\circ\text{C}$  и термическом максимуме в  $39,9^\circ\text{C}$ . У некоторых пациентов на фоне гипертермии отмечался озноб (14%). Местная воспалительная реакция характеризовалась гиперемией и гипертермией кожного покрова, перифокальным отеком тканей. После проведенной операции, у основной группы больных указанные симптомы регрессировали в первые сутки и на 2-3 сутки в большинстве случаев практически полностью купировались (92%).

На 3-4 сутки после операции средняя температура тела больных равнялась  $36,7^\circ\text{C}$ , максимальная –  $37,5^\circ\text{C}$ . Следующие 5-9 сутки характеризовались благоприятным «клиническим завершением» раневого процесса- заживлением раны вторичным натяжением, либо первичным натяжением у больных, которым выполнялась хирургическая обработка ран с наложением вторичных швов.

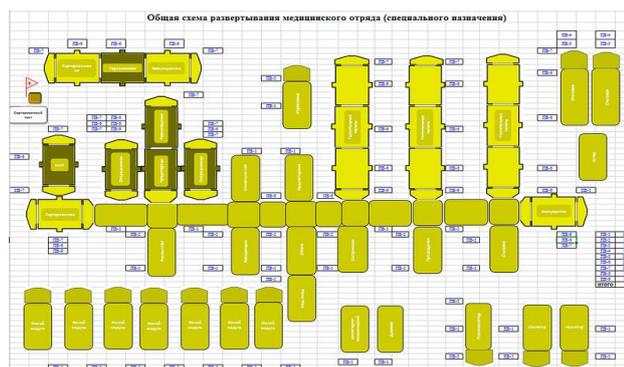
## ГЛАВА 4. Применение NO и лимфотропной терапии при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей в условиях чрезвычайной ситуации

Медицинский отряд специального назначения (МОСН) Западного военного округа (ЗВО), выполнявший задачи по оказанию помощи населению, пострадавшему в результате масштабного наводнения на Дальнем Востоке, прибыл в Амурскую область 16 августа 2013 года. Переброска МОСН в район чрезвычайной ситуации осуществлялась 10-ю самолетами Ил-76 и двумя самолетами Ан-124 «Руслан» военно-транспортной авиации ВВС России.



**Рисунок 47.** Погрузка техники и имущества МОСН на аэродроме Чкаловский

Медицинский отряд специального назначения ЗВО постоянно дислоцируется в городе Подольске Московской области. Современный полевой госпиталь, состоящий на вооружении медицинского отряда, состоит из 12 модулей на базе грузовых автомобилей высокой проходимости. Модульная конструкция госпиталя и современное медицинское оснащение позволяют в кратчайшие сроки развернуть полноценный медицинский стационар на 100 коек в любой точке на карте мира.



### **Рисунок 48.** Принципиальная схема расположения подразделений МОСН

На базе отряда в городе Райчихинске за одни сутки был развернут военно-полевой госпиталь на 50 коек с возможностью наращивания объема до 100 коек.



### **Рисунок 49.** Развертывание МОСН в г. Райчихинск Амурской области

В учреждении были сформированы приёмное, хирургическое, лабораторно-диагностическое отделения, отделение реанимации и интенсивной терапии и санитарной обработки.



### **Рисунок 50.** Госпитальное отделение

В состав хирургического отделения входит по штату 5 хирургов (1-начальник отделения) и 1 травматолог. Во время оказания помощи пострадавшим при наводнении в госпитале работали 2 хирурга и 1 травматолог. Работу в бактериологической лаборатории проводили 1 врач-лаборант и 1 лаборант. За время работы была оказана помощь около 1,5 тыс. жителям Амурской области, стационарное лечение прошли 90 человек. В указанный период было проведено 96 операций, из них 52- пациентам с гнойно-воспалительными заболеваниями

мягких тканей. Всего в составе МОСН ЗВО в мероприятиях по оказанию помощи населению в Амурской области принимало участие более 120 человек.



**Рисунок 51.** Личный состав медицинского отряда специального назначения

За хирургической помощью с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей обратилось 52 человека.

Большинство больных были с инфицированными ранами- 26 (50%) человек, с карбункулами 3 (5.8%) человека, с абсцессами различной локализации- 7 (13.4%) человек, с фурункулами 13 (25%) человек, с инфицированными ранами при «вросших ногтях»- 3(5.8%) человека (табл. 17).

Таблица 17

#### Распределение больных по нозологическим формам

Нозологическая форма	Число больных	
	Абс	%
Фурункул	13	25
Карбункул	3	5.8

Абсцесс	7	13,4
Инфицированные раны	26	50
Инфицированный «вросший ноготь»	3	5,8
Итого	52	100

Лечение таких больных было осложнено общим эмоциональным фоном, т.к. основная масса пациентов находилась в неустойчивом психологическом состоянии, состоянии стресса, которое зачастую приводит к срыву компенсаторных возможностей организма с последующим развитием дистрофических процессов.



**Рисунок 52.** Операция- вскрытие постинъекционного абсцесса на базе модуля медицинского - «операционная»

Все больные были разделены на 2 группы: первая - больные с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей, которым проводилось лечение традиционным современным способом- хирургическая обработка и дренирование очага, антибиотики внутримышечно -18 человек; вторая- больные, которым

проводилась комплексная NO и лимфотропная терапия -34 человека по описанной методике.

Больным из группы с традиционным лечением ежедневно проводились перевязки (обработка ран раствором антисептика, повязка с водорастворимой мазью), внутримышечная инъекция цефотаксима 1.0- 2 раза/сутки. Больным из основной группы оперативное лечение проводилось по общепринятой методике хирургической обработки гнойно-воспалительного очага с его обязательным дренированием. После этого выполняли лимфотропное введение 1,0 г цефотаксима, а через сутки повторно выполняли лимфотропное введение антибиотика и обрабатывали раны воздушно-плазменными потоками с применением аппарата «Плазон» в щадящем режиме коагуляции или в режиме NO-терапии.

В последующем раны ежедневно при перевязке обрабатывались растворами антисептиков и монооксидом азота в терапевтическом режиме аппарата «Плазон» по принятой методике (5-7 сек. на 1см<sup>2</sup>) до появления поверхностной дегидратационной пленки (эффект «подсыхания раны»).

Всем поступившим больным были проведены: общеклиническое исследование крови (табл.18), посев из раны на микрофлору и чувствительность к антибиотикам (табл.19).

Таблица 18

**Показатели периферической у больных контрольной (1) и основной групп (2) (Mcp (+/-) m).**

Гемический показатель	До начала лечения		5 сутки лечения	
	1 группа	2 группа	1 группа	2 группа
эритроциты ( $\times 10^{12}/л$ )	4,0 $\pm$ 0,2	4.3 $\pm$ 0,4	4,2 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,3
гемоглобин (г/л)	128,4 $\pm$ 5,2	126,3 $\pm$ 3,9	130,5 $\pm$ 5,4	126,7 $\pm$ 5,9
лейкоциты ( $\times 10^9/л$ )	14,6 $\pm$ 2,4	14,1 $\pm$ 2,5	12,9 $\pm$ 3,34	9,5 $\pm$ 2,72
эозинофилы (%)	1,6 $\pm$ 0,06	1,3 $\pm$ 0,08	4,1 $\pm$ 0,3	1,7 $\pm$ 0,2
нейтрофилы: (%)				
палочкоядерные	4,5 $\pm$ 0,07	3,9 $\pm$ 0,08	4,3 $\pm$ 0,6	3,1 $\pm$ 0,2
сегментоядерные	77,5 $\pm$ 3,1	79,2 $\pm$ 3,4	74,6 $\pm$ 3,1	73,1 $\pm$ 3,5

лимфоциты (%)	28,2±2,3	27,4±2,1	29,4±1,8	33,1±1,6
СОЭ (мм/час)	19,4±2,9	21,1±3,2	12,1±0,7	8,3±0,9

При посеве отделяемого, выяснилось, что в 62% случаев высеваются стафилококки, в 8%-кишечная палочка, в 21%-стрептококки. В 9% случаев в наших исследованиях высеивалась смешанная флора, чаще всего кишечная палочка сочеталась с другими микроорганизмами. Таким образом, у этих групп больных мы наблюдали преимущественно стафилококковую инфекцию. Исходя из этого мы можем предположить, что такой вид бактерии является типичным в таких условиях. Поэтому при выборе антибиотика эмпирически в этих случаях, следует выбирать препарат, чувствительный прежде всего к стафилококку.

Таблица 19

**Характер микрофлоры, высеваемой из ран и ее чувствительность  
к цефотаксиму**

Высеянная микрофлора	Число в %	Чувствительность к цефотаксиму (%)	
		Высокая	Умеренная
Стафилококк	62	72	28
Стрептококк	21	88	12
Кишечная палочка	8	56	44
Смешанная флора	9	78	22
Всего	100	73,5	26,5

Из полученных нами результатов лабораторных и клинических исследований следует, что показатели при лечении больных в амбулаторных и стационарных условиях не имеют существенного статистического различия в сравнении с группами больных, получавших лечение в полевых условиях. Применение потоков монооксида азота аппарата «Плазон» и лимфотропное

введение антибиотика в лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей приводит к сокращению первой фазы воспалительного процесса, что приводит к сокращению сроков лечения. Первая группа больных при амбулаторном лечении выписывалась в среднем на  $12 \pm 2,2$  сутки после начала лечения, а вторая в среднем на  $9 \pm 1,7$  сутки. Статистически значимых различий при лечении больных в амбулаторных и полевых условиях не получено.

Таблица 20

### Средние сроки лечения

	Контрольная группа	Основная группа
Длительность стационарного лечения (сут.)	$14 \pm 2,1$	$10 \pm 1,5$
Длительность амбулаторного лечения (сут.)	$12 \pm 2,2$	$9 \pm 1,7$

### Заключение

Проблема гнойно - воспалительных заболеваний мягких тканей занимает одно из первых мест в практике амбулаторного хирурга. С каждым годом появляются новые и универсальные способы их лечения. Одним из перспективных направлений является метод комплексного применения лимфотропной антибиотикотерапии и NO-терапии, действие которых было нами изучены в эксперименте и клинической практике.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что экзогенный монооксид азота оказывает выраженное антибактериальное, противовоспалительное действия, активизирует фагоцитарную функцию макрофагов, пролиферацию эндотелиоцитов и фибробластов (in vivo и в культуре клеток), стимулирует регенерацию тканей, чем значительно ускоряет заживление гнойных ран. Учитывая широкий спектр воздействия монооксида азота как универсального физиологического регулятора и данные о дефиците эндогенного

NO при гнойной патологии, нами был использован аппарат «ПЛАЗОН» как генератор экзогенного NO.

В нашей работе мы провели исследование концентрации цефотаксима в раневом отделяемом у больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей при различных методах введения антибиотика. Полученные в результате исследований данные показали, что при внутримышечном введении цефотаксима максимальная концентрация его в раневом отделяемом достигалась через 6 часов после введения, период полувыведения соответствовал 9 часам, а к 24 часам мы обнаружили лишь следы антибиотика.

Анализируя данные, полученные при лимфотропном введении антибиотика, нами отмечено, что при попадании последнего в лимфатические сосуды на фоне воздействия монооксида азота, максимальная концентрация препарата в раневом отделяемом постепенно нарастала и составила через 6 часов после введения 10,9 мкг\грамм. Затем концентрация антибиотика плавно снижалась, а период полувыведения составил 12 часов. Общая площадь фармакокинетической кривой (ФК) составила 48 часов.

Таким образом, при однократном введении антибиотика лимфотропным путем, его разовой дозы, рабочая концентрация препарата в раневом экссудате составила 36-48 часов.

Экспериментальные и клинические исследования показали высокую эффективность метода экзогенной NO-терапии, особенно в сочетании с лимфотропной антибактериальной терапией. Исследование же фармакокинетики цефотаксима в раневом экссудате, при комбинированной терапии у больных, подтвердило полученные ранее данные. Лимфотропное введение антибиотика, на фоне воздействия монооксида азота эффективно повышает концентрацию цефотаксима в отделяемом из раны за счет активации лимфоцитов. Применение NO-содержащего газового потока, замещающего дефицит эндогенного монооксида азота, в амбулаторных условиях при комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, позволило в более короткие сроки ликвидировать очаг инфекции и сократить дни нетрудоспособности.

Под нашим наблюдением находилось 196 больных, которые были разделены на 2 группы: больным первой группы лечение проводилось традиционным способом, во второй группе гнойный очаг обрабатывался монооксидом азота по принятой методике в комплексе с лимфотропной терапией.

У больных первой (n-17) и второй (n-22) групп с наиболее тяжело протекающими гнойно - воспалительными заболеваниями мягких тканей в процессе применения NO-терапии проводили иммунологические исследования.

Результаты проведенного иммунологического исследования выявили, что у больных до лечения отмечено снижение содержания Т-хелперов, Т-лимфоцитов, а также падение ИРИ до 0,64 ед. Таким образом, мы наблюдали выраженный иммунодефицит по показателям клеточного иммунитета с супрессорной реакцией иммунологических показателей. Проведенное исследование показателей гуморального иммунитета выявило увеличение уровня иммуноглобулина G, A и снижение уровня иммуноглобулина M в обеих группах больных.

В ходе традиционного лечения больных иммунологическая картина на 3-и–5-е, и даже 7-е сутки практически оставалась такой же, как и у больных до лечения и, только начиная с 7-х суток, отмечалась тенденция к нормализации иммунологических показателей. Однако, практически все они находились на нижней границе нормы, а ИРИ не достигал нормальных цифр, составляя 1,1 ед. Показатели гуморального иммунитета по своим характеристикам были идентичны показателям клеточного иммунитета. Их нормализацию также определяли к 7-14–м суткам от начала лечения.

При применении в комплексном хирургическом лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей монооксида азота мы наблюдали, что иммунологические показатели как клеточного, так и гуморального иммунитета приближались к нижней границе нормы уже на 5-е сутки от момента начала лечения. А к 7-м и 14-м суткам количественные показатели Т-общее и Т-хелперы соответствовали норме.

Лимфотропное введение антибиотика по принятой методике на фоне NO-терапии стабилизировало показатели клеточного иммунитета к 7-м суткам от

начала комплексной терапии. Причем, ИРИ только в этой группе обследуемых больных вернулся к нормальным показателям, и составил 1,75 ед. Таким образом, наилучшие результаты в клиническом исследовании иммунологической реактивности у больных с гнойно - воспалительными заболеваниями мягких тканей нами были достигнуты в ходе комплексной терапии с применением монооксида азота и лимфотропного введения антибиотика.

В ходе эксперимента нами были изучены эпителиоциты и фибробласты с помощью окраски их моноклональными антителами (МКК) типа PCNA. Окрашенные препараты взяты у экспериментальных животных на 1,3,5,7 сутки от начала опыта.

Все животные были разделены на 3 группы: 1 группа - интактные животные; 2 группа- животные, которым проводилось традиционное лечение; 3 группа- животные, получавшие комплексную NO и лимфотропную терапию. Анализ полученных данных показал, что у интактных животных пролиферативная активность базалиоцитов составила  $3,8 \pm 0,7$  окрашенных клеток (ОК), а фибробластов  $1,4 \pm 0,3$  окрашенных клеток (ОК) в 1-е сутки после начала эксперимента. В последующие сутки пролиферативная активность эпителиальных клеток у животных 1 группы не изменялась.

Анализ экспериментальных исследований показал, что значительно интенсивнее выражена пролиферация при воздействии NO и лимфотропной терапии (3 группа) по сравнению с традиционными методами лечения (2 группа).

В процессе эксперимента мы так же изучали уровень гистамина- медиатора воспаления в периферической крови у больных. В зависимости от метода лечения, все больные были разделены на 2 группы. Больным первой группы (группа сравнения – 17 человек) антибиотик вводили традиционным способом и не проводили NO-терапии. Во вторую группу (основную) вошли 22 больных, которым препарат (цефотаксим) вводили лимфотропно однократно (на фоне NO – терапии). Исследования проводили только тем больным, у которых гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей протекали наиболее тяжело. Забор материала (кровь) проводили до начала лечения, на 3-е,5-е и 7-е сутки лечения.

Анализ полученных результатов показал, что при традиционном методе лечения наблюдается тенденция к некоторому снижению уровня гистамина в периферической крови. Лимфотропное введение того же препарата в соответствующей дозе позволяет полностью нормализовать концентрацию гистамина. Все это показывает, что уровень содержания гистамина в крови может служить критерием оценки эффективности лимфотропной и NO-терапии при лечении гнойно-воспалительных процессов в сравнении с традиционным методом лечения.

Нами были проанализированы показатели интенсивности люминол-зависимой хемилюминесценции фагоцитов у больных основной и контрольной групп. Так же был проведен количественный анализ концентрации оксида азота в периферической крови в процессе лечения больных традиционными методами (контрольная группа) и комплексной лимфотропной и NO-терапией (основная группа). Для изучения продукции АФК, нами измерялась нормированная люминол-зависимая хемилюминесценция (ЛХЛ) фагоцитов периферической крови у больных основной группы. При сопоставлении показателей интенсивности ЛХЛ фагоцитов периферической крови у пациентов основной и контрольной групп, оказалось, что к 5-м суткам наблюдения отношение  $I_o/I_k$  достигает своего пика. Также в основной группе пациентов, которым проводилась комплексная лимфотропная и NO-терапия, интенсивность ЛХЛ оказалась выше, чем в контрольной группе, а во-вторых, у этих же пациентов отмечалось явное увеличение продукции активных форм кислорода по мере течения раневого процесса и на фоне комплексной лимфотропной и NO-терапии. Результаты исследований показывают, что воздействие на гнойный очаг комплексной лимфотропной и NO-терапии вызывает значительный рост продукции активных форм кислорода фагоцитами периферической крови, что способствует ускоренной регенерации клеток в очаге воспаления. По мере прохождения стадии воспаления, гранулоциты погибают, что ведет к росту содержания в ране активных лейкоцитов, ответственных за выработку цитокинов и факторов роста,

которые активируют переход раневого процесса в стадию грануляции и пролиферации.

В дальнейшем мы определяли содержание оксида азота в периферической крови у пациентов основной и контрольной группы. Оксид азота способствует усилению биологической активности (вазодилатация микрососудов и уменьшение адгезивных свойств лейкоцитов и тромбоцитов), что обуславливает улучшению процессов микроциркуляции в тканях. Также оксид азота участвует в формировании микрососудов и стимуляции пролиферативной активности фибробластов. Было доказано, что уровень продукции оксида азота фагоцитами у больных контрольной групп к 7-м суткам изменялся незначительно и не имел тенденции к росту. В свою очередь в группе больных, получавших комплексную лимфотропную и NO- терапию, уже к 5-м суткам продукция оксида азота увеличилась практически в 2 раза по сравнению с исходным значением.

Полученные результаты позволяют сделать вывод, что у группы пациентов, которым проводилась комплексная лимфотропная и NO-терапия, отмечалась повышенная продукция активных форм кислорода и оксида азота фагоцитами периферической крови, приводящая к стимуляции образования факторов роста, подавлению эндотоксинов и пролиферативной активности фибробластов.

Клинические наблюдения указывают на эффективность применения комплексной NO- и лимфотропной терапии при лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей, что способствует, в свою очередь, сокращению сроков амбулаторного лечения таких больных. При амбулаторном лечении в основной группе количество дней нетрудоспособности составляло в среднем  $9 \pm 1,7$  суток, а при стационарном  $14 \pm 2,1$  суток. А в группе контроля количество дней было в среднем  $12 \pm 2,2$  и  $10 \pm 1,5$  суток соответственно.

## **Выводы**

1. Воздействие NO и лимфотропной терапии оказывает положительное влияние на процессы репаративной регенерации, способствуя ускорению заживления ран.

2. Наиболее оптимальным является лимфотропный метод введения лекарственных препаратов. Отмеченное повышение концентрации антибиотика в гнойном экссудате у больных связано с повышением процессов иммуноцитогенеза и рециркуляции клеток лимфоидного ряда на фоне воздействия монооксида азота. Лимфотропный метод позволяет уменьшить кратность введения до 1 раза в сутки, при этом суточная доза препарата соответствует разовой для внутримышечного введения.

3. Исследование иммунного статуса больных в ходе комплексной лимфотропной и NO-терапии выявило стабилизацию показателей гуморального и клеточного иммунитета через 3 суток после начала лечения.

4. Комплексная лимфотропная и NO-терапия способствует повышению продукции активных форм кислорода и оксида азота фагоцитами периферической крови, что ведет к усилению образования цитокинов, факторов роста и подавлению активности эндотоксинов.

В свою очередь, динамика изменения содержания гистамина может служить критерием эффективности применяемых методов в лечении воспалительных заболеваний.

5. Применение разработанной нами схемы комплексной лимфотропной и NO-терапии доказывает возможность ее эффективного применения в амбулаторно-поликлинических и военно-полевых условиях и позволяет снизить сроки лечения в среднем на 3 суток.

### **Практические рекомендации.**

1. Лечение больных ГВЗ мягких тканей целесообразно осуществлять путем проведения радикальной хирургической обработки, обработки раневой поверхности монооксидом азота, лимфотропным введением растворов антибактериальных препаратов.

2. Комплекс лечебных мероприятий целесообразно проводить в следующей последовательности:

а. Хирургическая обработка гнойного очага должна выполняться в ранние сроки с момента поступления больного, в полном объеме;

б. Использовать потоки монооксида азота необходимо в режиме NO-терапии с расстояния 15 см от раневой поверхности в сканирующем режиме, направляя поток газа вертикально, из расчета 15 сек /см<sup>2</sup>;

в. Антибиотикотерапия проводится в день операции путем лимфотропной перфузии лимфатической системы. При этом создается под кожей передне-внутренней поверхности бедра лекарственный инфильтрат, состоящий из 200,0 физиологического раствора и 1,0 цефотаксима. После чего проводят пневмокомпрессию конечности под давлением 40-90 мм. рт. ст. посредством аппарата «ЛИМФА-Э», длительностью цикла 10-30 сек, продолжительностью сеанса 20 мин.

3. В ходе проведения перевязок раны обрабатываются газовым потоком, содержащим монооксид азота манипулятором с использованием охладителя NO-

СГП паравульнарно, по поверхности раны из расчета 15 сек (при скорости потока 2 л/мин).

### Список литературы:

1. Автандилов, Г.Г. Введение в количественную патологическую морфологию / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1980. – 216 с.
2. Абдувосидов, Х.А. Роль лимфотропной иммунокоррекции при хронических ранах нижних конечностей у пожилых людей / Х.А. Абдувосидов, О.В. Паклина, А.В. Тутельян, Е.А. Макеева // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С.5-7.
3. Агапов, И.Л. Ошибки в лечении длительно незаживающих ран на этапе амбулаторного звена / И.Л. Агапов, С.С. Саакян, Н.А. Ткачук, Н.Г. Широковская, А.А. Стецюк, С.А. Зинченко // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 7-8.
4. Азимшоев, А.М. Лазерная фотодинамическая терапия гнойных ран с фотосенсибилизатором хлоринового ряда: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Азимшоев А.М. – М., 2008. – 23 с.
5. Александер, Д.У. Иммунология для хирургов: пер. с англ. / Д.У. Александер, Р.А. Гуд. –, М.: Медицина, 1974. – 191 с.
6. Амирасланов, Ю.А. Лечение больного хроническим медуллярным остеомиелитом бедренной кости с наличием инородных тел в костномозговом канале / Ю.А. Амирасланов, И.В. Борисов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – №6. – С. 71-73.
7. Ахмедов, И.В. Состояние микроциркуляторного русла тканей, окружающих раневой канал, при проведении лимфотропных инфузий / И.В. Ахмедов, А.А. Чомаева, З.А. Шевхужев, В.К. Шишло // Материалы V научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области: Проблемы амбулаторной хирургии 4 декабря 2004 г. – М.: 2004. – С. 131-133.

8. Банин, В.В. Механизмы обмена внутренней среды / В.В. Банин. – М.: РГМУ, 2000. – 278 с.
9. Баулин, А.А., Пьянов Н.А., Ивачев А.С. Лечение больных с обширными и бурно прогрессирующими гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей / А.А. Баулин, Н.А. Пьянов, А.С. Ивачев // Материалы I Международного конгресса: Раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 34.
10. Беденков, А.В. Современные клинические рекомендации по антимикробной терапии / А.В. Беденков. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 607 с.
11. Белокуров, Ю. Н. Озонотерапия гнойных ран / Ю. Н. Белокуров, В. В. Молодкин // Озон в биологии и медицине: тез. докладов 1-й Всероссийской научно-практической конференции. – Н. Новгород.: 1992. – С. 29-30.
12. Блатун, Л.А. Хирургические инфекции. Местная хирургическая инфекция мягких тканей. Рациональная антимикробная фармакотерапия: монография под ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева / Л.А. Блатун. М., Литера 2003. – С. 350-378.
13. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Consilium medicum. – 2007. – № 1. – Прил. № 1. – С. 7-11.
14. Блатун, Л.А. Лечение и профилактика раневой инфекции / Л.А. Блатун, М.В. Павлова, Р.П. Терехова и др. // Новый медицинский журнал. – 1998. – №3. –С. 12-16.
15. Борисова, Р.П. Теория активного транспорта лимфы и ее применение в клинике / Р.П. Борисова, Н.А. Бубнова // Вестник лимфологии. – 2012. – №2 – С. 21.
16. Бояринцев, В.В. Опыт комплексного местного применения аппаратных методов лечения гнойных ран / В.В. Бояринцев, В.В. Калинин, И.С. Миронова, А.А. Воробьев // Тезисы конференции: инновационные технологии в лечении ран и раневых инфекций 12-14 ноября 2014 г. – Спб.: 2014. – С. 12-15.
17. Брехов, Е.И. Предисловие к книге: руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической практике. Под ред. Н.А. Ефименко / Е.И. Брехов. – М., Щербинская типография 2003. – С. 6-7.
18. Будкевич, Л.И. Местное лечение детей с ожогами: учебное пособие для врачей и медицинских сестер / Л.И. Будкевич, В.В. Сошкина. – М.: 2014. – 50 с.
19. Буйлин, В.А. Сборник методических рекомендаций и пособий для врачей по лазерной терапии / В.А. Буйлин, В.И. Козлов, Г.Д. Литвин. М.: 2000. – 114 с.
20. Ванин, А.Ф. Оксид азота - универсальный регулятор биологических систем / А.Ф. Ванин // В сб. NO-терапия: теоретические

аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М.: Русский врач – 2001. – С. 22-27.

21. Владимиров, Ю.А. Универсальные молекулярные механизмы повреждения биологических мембран: их изучение биофизическими и, в частности, люминесцентными методами / Проблемы молекул, и клеточной фармакологии. – М.: 1973. – С. 4-6.

22. Владимиров, Ю.А. Хемилюминесценция как метод обнаружения и исследования свободных радикалов в биологических системах / Ю.А. Владимиров, Е.В. Проскурина, Д.Ю. Измайлов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – С. 13-20.

23. Владимирова, Е.С. Диагностика и лечение тяжелых инфекций мягких тканей / Е.С. Владимирова, О.А. Алексеечкина, Д.Д. Меньшиков, Г.П. Титова, И.Е. Попова // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 74-77.

24. Воробьев, А.А. Место аппаратных методов обработки ран в повседневной практике отделения гнойной хирургии / А.А. Воробьев, И.С. Миронова, С.А. Щербаков, С.Ю. Наумова // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г – М.: 2014. – С. 42-44.

25. Вторенко, Д.В. Лимфотропная и экзогенная монооксидазотная терапия в комплексном лечении угревой болезни: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Вторенко Д.В. – М., 2012. – 24 с.

26. Выренков, Ю.Е. Клиническая лимфология / Ю.Е. Выренков. – М.: Медицина, 1986. – 170 с.

27. 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, Е.В. Лукьяненко, М.А. Сакиев // Вестник лимфологии. – 2006. – №1 – С. 38-39.

28. Выренков, Ю.Е. Комплексная NO- и лимфатическая терапия в клинической практике / Ю.Е. Выренков, В.И. Москаленко, А.В. Есипов, В.К. Шишло. – М.: Московские учебники- Сидипресс, 2011. – 286 с.

29. Выренков, Ю.Е. Экспериментальное обоснование возможности применения комплексного лечения огнестрельных ран с использованием монооксида азота и лимфогенной терапии / Ю.Е. Выренков, В.И. Москаленко, В.К. Шишло // Хирург. – 2009. – № 9 – С. 5-12.

30. Гололобов, А.М. Оксигенированные лекарственные препараты и NO-терапия в комплексном лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом / А.М. Гололобов, В.В. Мельников, М.А. Топчиев // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и

медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 86-87.

31. Гостищев, В.К. Новые технологии на основе использования оксида азота в лечении гнойных ран / В.К. Гостищев, К.В. Липатов, А.Ю. Емельянов // Сб. докладов Инфекция в хирургии - проблема современной медицины – М.: 2002. – С. 13-15.

32. Гостищев, В.К. Инфекции в хирургии: Руководство для врачей / В.К. Гостищев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007 – 761 с.

33. Грачев, С.В. NO-терапия- новое направление в медицине. Взгляд в будущее / С.В. Грачев // NO- терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине – М.: Русский врач, 2001 – С. 8-11.

34. Григорьян, А.С. Опыт применения оксида азота при хирургическом лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.С. Григорьян, А.И. Грудянов, О.А. Фролова, З.П. Антипова, А.И. Ерохин // NO- терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М.: Русский врач, 2001 – С. 129-130.

35. Грушко, В.И. Применение плазменного потока в комплексном лечении гнойных ран: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.И. Грушко – М., 2008. – 23 с.

36. Гурьев, Г.С. Использование монооксида азота и методов лимфотропного введения лекарственных препаратов в лечении и профилактике послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Г.С. Гурьев – Тверь, 2011. – 18 с.

37. Гульмурадова, Н.Т. Применение лазерных технологий в лечении острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Т. Гульмурадова – М., 2011. – 24 С.

38. Давыдов, Ю.А. Вакуум-терапия ран и раневой процесс / Ю.А. Давыдов, А.Б. Ларичев – М.: Медицина, 1999. – 160 с.

39. Дейл М.М. Руководство по иммунофармакологии: пер. с англ. / М.М. Дейл, Дж. К. Формен – М.: Медицина, 1998. – 332 с.

40. Дробушевская, А.И. Применение озонотерапии в лечении инфекций кожи и мягких тканей у больных сахарным диабетом II типа / А.И. Дробушевская // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 101.

41. Джумабаев, Э.С. / Э.С. Джумабаев, К.К. Мирзаев, С.Э. Джумабаева, Д.Г. Саидходжаева, Е. Гладышев // Тезисы к VI съезду Лимфологов России: эпоха возрождения 15–16 ноября 2017 г. – М.: 2017. – С. 54.

42. Есипов, А.В. Влияние монооксида азота на предупреждение раневой инфекции / А.В. Есипов, В.А. Мусаилов, А.В. Лисовский, В.И. Москаленко // Вестник лимфологии. – 2014. – №1 – С. 5-6.

43. Ермолов, А.С. Эндолимфатическая антибактериальная терапия гнойно-септических осложнений и заболеваний в хирургии / А.С. Ермолов, Т.А. Васина // Проблемы лимфологии и количественной патологии, сборник статей – М.: 1996. – С. 12-14.

44. Ефименко, Н.А. Руководство по клинической лимфологии / Н.А. Ефименко, Н.Е. Чернеховская, Ю.Е. Выренков – М.: Полимаг, 2001. – 157 с.

45. Ефименко, Н.А. Возможности использования воздушно-плазменных (ВПП) и NO-содержащих газовых потоков в военно-полевой хирургии / Н.А. Ефименко, Л.А. Марахонич, В.И. Москаленко, В.Н. Французов // Сборник тез. докл. IV Всеармейской международной конф.: интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций 23-24 сентября 2004 г. – М.: 2004. – С. 15.

46. Ефименко, Н.А. Руководство по применению аппарата «Плазон» в хирургической клинике / Н.А. Ефименко. – М.: Щербинская типография 2003. – 96 с.

47. Жилияев, Е.Г. Применение воздушных плазменных потоков в военно-полевой хирургии и медицине катастроф / Е.Г. Жилияев, В.И. Хрупкин, Л.А. Марахонич, Б.П. Кудрявцев, Л.В. Писаренко, А.В. Пекшев, Н.А. Слепцов // Воен.-мед. журнал. – 1998. – № 7, т. 319. – С. 55-62.

48. Жуков, А.О. Комплексное хирургическое лечение инфекций кожи и мягких тканей / А.О. Жуков, А.Б. Земляной, Л.А. Блатун, Р.П. Терехова, Т.В. Майорова, В.А. Колтунов // Московский медицинский журнал. – 2012 – №3 – С. 41-43.

49. Жуков, Ю.В. Применение монооксида азота и озона в лечении больных гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей на амбулаторном этапе / Ю.В. Жуков, Е.Г. Градусов // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г – М.: 2014. – С. 95-96.

50. Завацкий, В.В. Результаты клинического применения вакуумной терапии в лечении ран и раневых инфекций / В.В. Завацкий, А.А. Сулейманов, А.С. Новицкий, А.Н. Олещук // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 112-113.

51. Засорин, А.А. Оценка системной воспалительной реакции и микроциркуляции у военнослужащих с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей при использовании озонотерапии / А.А. Засорин, Е.Ю. Гусев // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 128.

52. Засорина, М.А. Профилактика абсцедирования воспалительных инфильтратов мягких тканей в амбулаторной хирургии / М.А. Засорина // Лечащий врач – М., 2005. – №5 – С. 35-41.

53. Зинченко, А.В. Особенности применения ультразвуковой кавитации в лечении синдрома диабетической стопы / А.В. Зинченко // Тезисы конференции: инновационные технологии в лечении ран и раневых инфекций 12-14 ноября 2014 г. – Спб.: 2014. – С. 26-27.
54. Кавалерский, Г.М. Лимфатическая терапия в травматологии / Г.М. Кавалерский, Ю.Е. Выренков – М.: МЕДпресс-информ., – 2005. –134 с.
55. Кисляков, В.А. УЗК и современные перевязочные средства в лечении рецидивов гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы / В.А. Кисляков, М.А. Топчиев // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 150-151.
56. Кожевников, В.Б. Лечение осложненных инфекций мягких тканей локальным отрицательным давлением / В.Б. Кожевников, А.Б. Сингаевский // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 162.
57. Козаченко, Н.В. Влияние прямой эндолимфатической терапии на показатели иммунного статуса / Н.В. Козаченко, Ю.М., Оптунов, Р.Т. Кожанова, Х.Б. Бисмильдин // Клин. лимфология: Тез. докл. – Подольск: 1985. – С. 226.
58. Крайнюков, П.Е. Применение современных хирургических технологий в лечении перитонитов / П.Е. Крайнюков, А.В. Есипов, В.А. Мусаилов // Тезисы к VI съезду лимфологов России: эпоха возрождения 15–16 ноября 2017 г. – М.: 2017. – С. 35.
59. Кротовский, Г.С. Терапия экзогенным оксидом азота - новый метод стимуляции заживления трофических дефектов кожи на фоне хронической венозной недостаточности / Г.С. Кротовский, А.В. Пекшев, А. Зудин, И.Г. Учкин, А.Г. Мосесов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2001. – №3 – С. 37-42.
60. Крылов, А.Ю. Применение экзогенной NO-терапии для лечения гипертензивно-ишемических язв нижних конечностей / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, Е.Г. Чирикова, Э.Г. Османов // Рос. мед. журн. – 2002 – №2 – С. 23-25.
61. Кудрявцев, Б.П. Применение плазменных потоков в хирургии. Военно-медицинские аспекты: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / Б.П. Кудрявцев – М., 1993. – 34 с.
62. Кузин, М.И. Синдром системного ответа на воспаление / М.И. Кузин // Хирургия. –2000. –№2 – С. 54-59.
63. Кулешов, И.Ю. Лазерная фотохимическая терапия ран мягких тканей (гнойных, термических и огнестрельных): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И.Ю. Кулешов – М., 2014. – 52 с.
64. Куприянов, В.В. Микролимфология / В.В. Куприянов, Ю.И. Бородин, Я.Л. Караганов, Ю.Е. Выренков. М., Медицина 1983. – 288 с.

65. Кутовой, А.Б. Вакуум терапия гнойных ран / А.Б. Кутовой, С.О. Косульников, К.В. Кравченко, А.М. Беседин // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 185.
66. Лазаренко, В.А. Опыт применения мирамистина в условиях районной поликлиники / В.А. Лазаренко, К.В. Кононенко, Г.А. Бондарев, А.И. Колесник, И.И. Винокуров, С.В. Лазаренко // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 155-156.
67. Ларичев, А.Б. Симбиоз экзогенного монооксида азота и лимфотропной антибиотикопрофилактики раневой инфекции / А.Б. Ларичев, В.И. Москаленко, А.В. Лисовский // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С.192.
68. Левин, Ю.М. Лимфотропная антибиотикотерапия / Ю.М. Левин, В.М. Буянов, К.Ю. Данилов // Хирургия. – 1987. – №1 – С.72-75.
69. Лецишин, Я.М. Инфекции области хирургического вмешательства в экстренном хирургическом стационаре: распространенность и структура / Я.М. Лецишин, К.В. Серозудинов // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 198.
70. Липатов, К.В. Использование физических методов в лечении гнойных ран / К.В. Липатов, М.А. Сопромадзе, А.Ю. Емельянов, И.Д. Канорский // Хирургия. – 2001. – №10 – С. 56-61.
71. Липатов, К.В. Использование газового потока, содержащего оксид азота (НО-терапия) в комплексном лечении гнойных ран / К.В. Липатов, М.А. Сопромадзе, А.Б. Шехтер, А.Ю. Емельянов, С.В. Грачев // Хирургия. – 2002. – №2 – С .41-43.
72. Липин, А.Н. Опыт использования аппаратных средств лечения ран у пациентов с синдромом диабетической стопы / А.Н. Липин, А.Г. Орлов, В.О. Срабионов // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 201-202.
73. Лохвицкий, С.В. Эндолимфатическая терапия при гнойно-воспалительных заболеваниях конечностей и таза / С.В. Лохвицкий, Ю.М. Шептунов // Хирургия – 1984. – № 1 – С. 129-132.
74. Лохвицкий, С.В. Лимфатический транспорт антибиотиков новый подход к противомикробной химиотерапии хирургической инфекции / С.В. Лохвицкий, А.Е. Гуляев, С.К. Жаугашева и др. // Актуальные проблемы клинической лимфологии 17-18-19 октября 1991 г. – Андижан.: 1991. – С. 57-58.
75. Лохвицкий, С.В. К вопросу лечения больных с газовой гангреной / С.В. Лохвицкий, А.И. Корабельников // Активные методы лечения хирургической инфекции. – Караганда.: 1986. – С. 157-159.

76. Лукомский, Г.И. Плазменный скальпель в хирургии легких / Г.И. Лукомский, И.В. Ступин, А.С. Качикин, Г.Н. Тихонов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. – №2 – С. 41-45.

77. Лукьянченко, Б.Я. Лимфография: монография / Б.Я. Лукьянченко. М.: Медицина, 1966. – 220 с.

78. Лукьяненко, Е.В. Использование NO-содержащих воздушно-плазменных потоков в комплексном лечении перитонита: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Лукьяненко – М., 2006. – 24 с.

79. Луцевич, О.Э. Воздушно-плазменные потоки в режиме коагуляции, NO-терапии в комплексном лечении длительно незаживающих и хронических ран (язв) нижних конечностей / О.Э. Луцевич, О.Б. Тамразова, И.Ю. Кулешов, А.А. Сорокатый, А.Ю. Шикунова, У.Д. Усмонов, И.Г. Старичков // Московский хирургический журнал – 2011. – №2 – С. 9-13.

80. Луцевич, О.Э. Современный взгляд на патофизиологию и лечение гнойных ран / Луцевич О.Э., Тамразова О.Б., Шикунова А.Ю. // Хирургия. – 2011. – №5 – С. 72-75.

81. Луцевич О.Э. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия в комплексном лечении длительно незаживающих ран нижних конечностей / О.Э. Луцевич, У.Д. Усмонов // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г. – М.: 2014. – С. 152-154.

82. Малек, П. Вопросы патоморфологии лимфатической системы / П. Малек. – Прага: Гос. изд-во мед. лит., 1962. – 174 с.

83. Макарович, А.Г. Использование низкочастотного ультразвука в хирургии панкреонекроза / А.Г. Макарович, С.А. Чернядьев, Д.В. Айрапетов, А.А. Засорин // Материалы I Международного конгресса Раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 217-218.

84. Марахонич, Л.А. Опыт лечения легкораненых и больных с гнойно-воспалительными заболеваниями из района локальных боевых конфликтов плазменным потоком и оксидом азота в условиях гарнизонного госпиталя / Л.А. Марахонич, И.В. Качура, С.Х. Хейгетян, Г.П. Плутешко // В сб. NO-терапия: теоретические аспекты, клинический опыт и проблемы применения экзогенного оксида азота в медицине. – М.: Русский врач. – 2001. – С. 150 – 152.

85. Марахонич, Л.А. Комплексная лимфатическая и NO- терапия у раненых с огнестрельными повреждениями конечностей / Л.А. Марахонич, В.И. Москаленко, В.К. Шишло // Сборник тез. докл. IV Всеармейской международной конф.: интенсивная терапия и профилактика хирургических инфекций 23-24 сентября 2004 г. – М.: 2004. – С. 136.

86. Марахонич, Л.А. Воздушно-плазменные потоки и NO-терапия – новая технология в клинической практике военных лечебно-

профилактических учреждений / Л.А. Марахонич, Н.А. Ефименко, В.И. Хрупкин // Воен.-мед. журн. – 2005. – №5, т. 326. – С.51-54.

87. Минаков, О.Е. Опыт работы центра амбулаторной хирургии в многопрофильном стационаре / О.Е. Минаков, М.В. Аралова, Е.Ф. Кокин // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 176-177.

88. Молочников, А.Ю. Эффективность последовательного воздействия на рану воздушно-плазменных потоков и озон-кислородной газовой смеси у больных с синдромом диабетической стопы / А.Ю. Молочников, В.Н. Оболенский // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г – М.: 2014. – С. 170-172.

89. Москаленко, В.И. Комплексное лечение огнестрельных ранений с использованием оксида азота и лимфогенных методов: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.И. Москаленко – М., 2006. – 32 с.

90. Насыров, М.В. Применение метода фотодинамической терапии в комплексном лечении вазотрофических расстройств на фоне хронической венозной недостаточности / М.В. Насыров, Б.Н. Жуков, П.Ф. Кравцов, М.А. Мельников, С.Е. Каторкин // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 252-253.

91. Оболенский, В.Н. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении острых гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 261-262.

92. Оболенский, В.Н. Анализ работы амбулаторного центра по оказанию медицинской помощи больным с ранами и раневыми инфекциями / В.Н. Оболенский, Л.С. Аронов, В.А. Кисляков // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 190.

93. Османов, Э.Г. Применение воздушно-плазменных технологий при лечении гелевых флегмон различной локализации / Э.Г. Османов, А.М. Шулутко, И.В. Новикова, А.Г. Натрошвили, О.Ю. Горбачева, О.О. Кочеткова // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г – М.: 2014. – С. 185.

94. Панченков, Р.Т. Эндолимфатическая антибиотикотерапия / Р.Т. Панченков, Ю.Е. Выренков, И.В. Ярема, Э.Г. Щербакова. М.: Медицина, 1984. – 240 с.

95. Пекшев, А.В. Теплофизические характеристики плазменных потоков для воздействия на биологические ткани / А.В. Пекшев, Ю.С.

Протасов // Тез.докл. VII Всесоюзной конференции по физике низкотемпературной плазмы –Ташкент.: 1987. – С. 239-240.

96. Петренко, В.М. Лимфатический узел и лимфотток из органов: нодальные сегменты лимфатической системы / В.М. Петренко // Вестник лимфологии. – 2012. – №2 – С.19.

97. Плескановская, С.А. Современное состояние проблемы использование низкоинтенсивного монохроматического гелий- неоновом лазера в гнойной хирургии / С.А. Плескановская, Х. Бабаев, Ш. Оразбаев // Молодой ученый. – 2011. – №9. – С. 244–250

98. Пшеничникова-Пеленева, И.М. Лимфотропная сурфактантпротективная терапия у больных туберкулезом легких / И.М. Пшеничникова- Пеленева, Е.А. Цгоева, П.А. Царев // Тезисы к VI съезду Лимфологов России: эпоха возрождения 15–16 ноября 2017 г. – М.: 2017. – С. 63.

99. Пятаков, С.Н. Опыт применения современных физических методов в активном хирургическом лечении ран мягких тканей / С.Н. Пятаков, А.А. Завражнов, В.Г. Славинский, И.О. Лебедев // Материалы Международной научно-практической конференции: хирургическая обработка ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых 17-18 апреля 2014 г – М.: 2014. – С. 18-20.

100. Самохин, Г.Г. Роль методов клинической лимфологии в практической медицине / Г.Г. Самохин, Л.П. Свиридкина, Л.И. Королева-Мунц // Тезисы к VI съезду Лимфологов России: эпоха возрождения 15–16 ноября 2017 г. – М.: 2017. – С. 52

101. Сибилев, А.В. Сравнение эффективности лечения гнойных ран мягких тканей углекислотным лазером и плазменными потоками: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Сибилев – М., 2000. – 28 с.

102. Смирнова, Е.С. Сравнительные результаты местного лечения трофических язв венозного генеза в амбулаторных условиях / Е.С. Смирнова, И.М. Васильев, Л.И. Богданец // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 218-220.

103. Степанов, Е.В. Современные принципы лечения ран и раневой инфекции / Е.В. Степанов, А.С. Чеканов, С.А. Ошкуков, В.П. Волошин, А.В. Еремин // Тезисы конференции: инновационные технологии в лечении ран и раневых инфекций 12-14 ноября 2014 г. – Спб.: 2014. – С. 74.

104. Студеникин, А.В. Совершенствование способов лечения гнойных ран / А.В. Студеникин, О.Б. Нузова, А.А. Стадников // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 220-222.

105. Толстых, М.П. Проблема комплексного лечения гнойных ран различного генеза и трофических язв (экспериментально-клиническое

исследование): автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / М.П. Толстых. – М., 2002. – 41 с.

106. Толстых, М.П. Теоретические и практические аспекты заживления ран / М.П. Толстых, О.Э. Луцевич и др. М.: Дипак, 2007. – 96 с.

107. Толстых, П.И. Маленькие секреты использования лазерного излучения для профилактики и лечения гнойных ран / П.И. Толстых, А.Н. Иवानян, А.В. Гейниц – М., 1999. – С. 55-59.

108. Торгашова, О.Е. Фурункулы, карбункулы лица и их лечение с применением озонотерапии и коротких лимфотропных новокаиновых блоков: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.Е. Торгашова. – М., 2005. – 26 с.

109. Уртаев, Б.М. Концентрация фортума в паховых лимфатических узлах в стенке бедренной вены при проведении лимфотропной антибиотикотерапии / Б.М. Уртаев, Г.М. Керимова // Материалы пятой научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области. – М.: 2004. – С. 134.

110. Уртаев, Б.М. Показатели клеточного и гуморального иммунитета у больных с посттромбофлебитическими язвами нижних конечностей в условиях лимфотропной терапии / Б.М. Уртаев, В.К. Шишло, Г.М. Керимова // Материалы пятой научно-практической конференции поликлинических хирургов Москвы и Московской области. – М.: 2004. – С. 138-139.

111. Хакимов, В.А. Республиканский научный центр клинической лимфологии. Итоги и перспективы деятельности / В.А. Хакимов, Д.Г. Саидходжаева, Г.М. Тешабаев, З.К. Хакимова // Научно-практический журнал: Лимфология. Журнал имени С.У Джумабаева. – 2009. – № 1-2. – С. 18-19.

112. Халилов М.А. Экзогенный оксид азота в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей / М.А. Халилов, А.С. Мошкин // Вестник развития науки и образования. – 2007. – №1. – С. 20-21.

113. Халилов, М.А. Эффективность использования экзогенного оксида азота в лечении раневой инфекции / М.А. Халилов, Д.Б. Марков // Материалы сборника научно-практических работ, посвященных 40-летию МЛПУЗ «Г.Б. им. С.П. Боткина» – М.: 2009. – С. 188-192.

114. Хачатрян, Н.Н. Особенности антибактериальной терапии хирургических инфекций кожи и мягких тканей / Н.Н. Хачатрян, И.М. Дизенгтроф, Г.Г. Смирнов, Л.И. Лазуткина, Т.А. Фесенко // Consilium medicum. – 2011. – С. 34-37.

115. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации. М.: Боргес, 2009. – С. 89.

116. Храмин, В.Н. Метод ультразвуковой кавитации в комплексной терапии хронический ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.Н. Храмин // Вестник РГМУ. – 2004. – № 6 – С. 32-37.

117. Черняховская, Н.Е. Лимфатическая терапия в практической медицине / Н.Е. Черняховская, В.К. Шишло, В.Г. Андреев, А.В. Поваляев. М.: МЕДпресс-информ., 2011. – 136 с.
118. Шабловская, Т.А. Оптимизация местного лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей в амбулаторно-поликлинических условиях, клинико-экономические аспекты / Т.А. Шабловская, Д.Н. Панченков, И.С. Шатохина // Сборник тезисов Международной научно-практической конференции: местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и 21-22 мая 2015 г. – Сочи: 2015. – С. 261-262.
119. Шаманаев, С.В. Экзогенная NO-терапия в комплексном лечении больных с фурункулами и карбункулами лица: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.В. Шаманаев. – М., 2010. – 23 с.
120. Шандуренко, И.Н. Полифункциональные композиции на основе альгинатов в комплексном лечении гнойных и огнестрельных ран: автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.Н. Шандуренко. – М., 1995. – 49 с.
121. Шевхужев, З.А. // Эндолимфатическая лекарственная терапия в комплексном лечении гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / З.А. Шевхужев. – М., 2002. – 54 с.
122. Шулаков, В. В. Воспалительные заболевания челюстно-лицевой области и патогенетическое обоснование их лечения с применением медицинского озона: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / В.В. Шулаков. – М., 2004. – 46 с.
123. Шулутко, А.М. Применение воздушно-плазменного аппарата «Плазон» при выполнении высоких ампутаций нижних конечностей / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Н.В. Антропова, К.А. Шанавазов // Материалы I Международного конгресса: раны и раневые инфекции 11-13 октября 2012 г. – М.: 2012. – С. 363-364.
124. Ярема, И.В. Эндолимфатический метод антибиотикотерапии при хирургических гнойных инфекциях / И.В. Ярема, Е.Е. Коробков, Б.М. Уртаев // Новые методы диагностики и лечения гнойных хирургических заболеваний. Тез. доклада респ. симпозиума по хирургическим инфекциям. – М.: 1989. – С. 289-290.
125. Ярема, И.В. Метод лекарственного насыщения лимфатической системы / И.В. Ярема, И.А. Мерзвинский, В.К. Шишло // Хирургия. – 1999. – №1 – С. 14-16.
126. Ярема, И.В. Лимфогенные методы в хирургии / И.В. Ярема, Н.Н. Сильмонович, В.В. Евдокимов // Хирургия. – 1987. – №1 – С. 112-114.
127. Ярема, И.В. Трансфузия лимфы и ее компонентов / И.В. Ярема, Б.М. Уртаев. М.: 1995 – С. 87-88.
128. Alderton, W. Nitric oxide synthesis: structure, functions and inhibi-

- tions / W. Alderton, C. Cooper, R. Knowles // *Biochem. J.* –2001. – Vol.357. – P. 593-615.
129. Ankri, R. Evaluation of the optimal wavelengths for laser-induced wound healing / R. Ankri, X. Taitelbaum // *Lasers in surgery.* – 2010. – 42 (8). – P. 760-764.
130. Attri, P. Influence of nanosecond pulsed plasma on the non-enzymatic pathway for the generation of nitric oxide from L-arginine and the modification of graphite oxide to increase the solar cell efficiency / P. Attri, J.H. Park, J. Gaur // *Phys. Chem Chem Phys.* – 2014. – 16 (34). – P. 75-82.
131. Bulgrin, J.P. Nitric oxide: suppressed in steroid impaired and diabetic wounds / J.P. Bulgrin, M. Shabani, D. Charrovarthy et al. // *Wounds.* – 1995. – Vol.7. – P.48-57.
132. Carter, E.A. Nitric oxide production is intensely and persistently increased in tissue by thermal injury / E.A. Carter // *Biochem J.* – 1994. – Vol.304. – P.201-204.
133. Canty, J.M. Nitric oxide and short-term hibernation / J.M. Canty // *Friend of or foe. Circ. Res.* – 2000. – Vol.87. – P.85-87.
134. David, J.L. Surgical site infection-a European perspectives of incidence and economic burden / J.L. David, Harry van Goor et al. // *Int. Wound J.* – 2004. – 1. – P. 247-273.
135. Efron, D.T. Role of nitric oxide in wound healing / D.T. Efron, D. Most, A. Barbul // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* –2000. – Vol.3. – №3. – P.197-204.
136. Haifeing Z. Nitric Oxide Accelerates the Recovery from Bum Wounds / Z. Haifeing, K. Bian, M. Ferid // *World Journal of Surgery.* –2007. – Vol. 31. – №4. – P. 624-631.
137. Ignarro, L.J. Nitric oxide. Introduction and Overview // *Biology and Pathobiology* // L.J. Ignarro. –N-Y: Acad. Press.,–2001. – P.3.
138. Janero, D.R. Nitric oxide-related pharmaceuticals: contemporary approaches to therapeutic NO modulation / D.R. Janero // *Free Rad. Biol. Med.* – 2000. – Vol.28. – P. 1495-1506.
139. Justinger, C. Antibiotic coating of abdominal closure sutures and wound infection / C. Justinger, R. M. Mohammed, C. Schlueter et al // *Surgery* – 2009. – 3. – P. 330-334.
140. Fernandez- Guarino, M. Photodynamic therapy: new indication / M. Fernandez- Guarino, I. Garcia-Morales, A. Harto et al. // *Actas Dermosifiliogr.* - 2007. – 1998. – 6. – P. 377-395.
141. Fossier, P. Nitric oxide transforms serotonin into an inactive form and this affects neuromodulation / P. Fossier, B. Blachard, C. Ducrocq et al. // *Neuroscience.* – 1999. – v. 93. - № 2. – P. 597-603.

142. Grundmann, E. Reaction Patterns of the lymph node / E. Grundmann, E. Volner // Springer-Verlag. – Berlin, Heidelberg, New- York – 1990. – P. 64-68.
143. Hopper, G.P. Enhancing patient recovery following lower limb arthroplasty with a modern wound dressing: a prospective; comparative audit / G.P. Hopper, A.H. Deakin, E.O. Crane, J.V. Clarke // *Wound Care*. – 2012. – № 21. – P. 200-203.
144. Kinmonth, J. Lymphangiography in man: method of lymphatic vessels at operation / J. Kinmonth // *Clin. Sci*. – 1952. – Vol. 11. – P. 13–20.
145. Kroncke, K. Nitric Oxide: Cytotoxicity versus Cytoprotection — how, why, and where? / K. Kroncke, K. Fehsel, V. Kolb-Bachoven // *Nitric Oxide: Biol. & Chem.* 1997. – v. 1. – P.107-120.
146. Laube, S. Skin infections and ageing / S. Laube // *Ageing Res. Rev.* – 2004. – Vol.3 (1). – P.69-89.
147. Leaper, D.J. Surgical site infection - a European perspective of incidence and economic burden / D.J. Leaper, H. van Goor, J. Reily et al. // *International wound Journal*. – 2004. – № 4. – P. 247-273.
148. Li, H. Nitric oxide in the pathogenesis of vascular disease / H. Li, U. Forstermann // *J. Pathol.* –2000. –Vol.190. – P. 244-254.
149. McIlroy, A. Histamine and prostaglandin-E up-regulate the production of Th2-attracting chemokines (CCL17 and CCL22) and down-regulate IFN-gamma-induced CXCL10 production by immature human dendritic cells / A. McIlroy, G. Caron, S. Blanchard, I. Fremaux et al. // *Immunology*. – 2006. – №117. – P. 507 – 516.
150. Mittermayr, R. Blue Laser Light Increases Perfusion of a Skin Flap Via Release of Nitric Oxide from Hemoglobin / R. Mittermayr // *Laser Ther.* – 2011. – №20. – P. 205–215.
151. Michael, A. West Contemporary Guide to Surgical Infections / A. Michael. – 2008. – 381 p.
152. Muller, B., A.L. Kleschyov, J.L. Alencar et al. Nitric oxide transport and storage in the cardiovascular system / B. Muller, A.L. Kleschyov, J.L. Alencar et al. // *Annals of the N.-Y. Acad. Sci.* –2002. – Vol. 962. – P. 131-139.
153. Muscara, M.N. Nitric Oxide. Therapeutic potential of nitric oxide donors and inhibitors / M.N. Muscara, J.L. Wallace // *Am. J. Physiol.* – 1999 – v. 276. – P. 1313-1316.
154. Parvizi, J. New definition for periprosthetic joint infection for Work group of the Musculoskeletal Infection Society / J. Parvizi, B. Zmistowski, E.F. Berbari et. el. // *Clin. Orthop. Related. Res.* – 2011. – 469(11). – P. 2992-2994
155. Patel, R.P. Cell signalling by reactive nitrogen and oxygenspecies in atherosclerosis / R.P. Patel, D. Moellering, J. Murphy-Ullrich et al // *Free Rad. Boil. Med.* –2000. – Vol.28. – P. 1780-1794.

156. Pereira Longo, P.M. The effect of laser irradiation on the proliferation of stem cells in normal and inflamed pulp / P.M. Pereira Longo, R.B. Asevedo // *Archives of oral biology*. – 2012. – 57. – P. 1079-1085.

157. Plowman, R. The rate and cost of hospital-acquired infections occurring in patients admitted to selected specialities of district general hospital in England and national burden imposed / R. Plowman, N. Graves, M.A.S. Griffin et al. // *J Hosp. Infect.* – 2001. – №47. – P. 198-209.

158. Pulgar, S. The edimiology of hospitalized cases of skin and soft tissue infection in Europe / S. Pulgar, M. Mehra, A. Quintana // 18<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. – 2008. – P. 821.

159. Schwentker, A. Nitric oxide and wound repair: role of cytokines / A. Schwentker, Y. Vodovotz, R. Weller // *Nitric oxide*. – 2002. – Vol.7. – P.1-12.

160. Schaffer, M.R. Nitric Oxide Regulates Wound Healing / M.R. Schaffer // *Journal of Surgical Research*. – 1996. – Vol.63. – P.237-240.

161. Stepien, A. The role of nitrogen oxide in migraine attack / A. Stepien // *Neurol. Neurochir. Pol.* – 1999. – v. 33. – P. 435-444.

162. Thronton, F.G. Enhanced Collagen Accumulation Followind Direct Transfection of the Inducible Nitric Oxide Synthase Gene in Cutaneos Wounds / F.G. Thronton. // *Biochemical and Biophysical Research communications*. – 1998. – Vol.246. – P. 654-659.

163. Witte, M., Barbul A. Role of nitric oxide in wound repair / M. Witte, A. Barbul // *Am. J. Surg.* – 2002. – Vol.183. – P. 406-412.