

УДК. 616-001.4-002+ 612.017.2+ 616-08-039.71

## ПРОФИЛАКТИКА ГЕНЕРАЛИЗАЦИИ ИНФЕКЦИИ ПРИ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАНАХ

Умаров Бахтиёр Ятгарович.

Бухарский государственный медицинский институт

**Аннотация.** Применение разработанных нами методов прогнозирования и профилактики генерализации инфекции у больных с ДНЗР позволило сократить частоту развития данного грозного осложнения в 2,6 раза. Это в свою очередь отразилось на сокращении сроков нахождения больных в клинике в 1,6 раза, а длительность амбулаторного лечения – в 2,3 раза.

**Ключевые слова.** рана, инфекция, профилактика.

**Актуальность.** Процесс полноценной регенерации длительно незаживающих ран (ДНЗР) не происходит, когда иммунная система не может продолжить нормальный процесс восстановления, что приводит к длительному присутствию нейтрофилов и провоспалительных макрофагов в поврежденной коже, что способствует воспалению, фиброзу тканей и плохой васкуляризации. Исследования в данном направлении продолжаются, однако, на сегодняшний день требуется выяснения причин развития генерализации воспалительного процесса при применении общеизвестных методов лечения ДНЗР и определить роль изменения иммунного статуса. Это позволило бы разработать эффективные методы иммунодиагностики, а также прогнозирования и профилактики генерализации инфекции, что в конечном счете, по нашему мнению, можно добиться улучшения результатов лечения больных с ДНЗР.

**Цель исследования.** Разработка и сравнительная оценка эффективности методов профилактики генерализации инфекции при длительно незаживающих ранах.

**Материал и методы.** Разработка и оценка эффективности методов профилактики генерализации инфекции проводили у больных с ДНЗР основной группы. При этом применение разработанного нами метода прогнозирования вероятности генерализации

инфекции показало, что из 85 больных основной группы у 32 (37,6%) больных вероятность развития генерализации инфекции была выраженной. Среди них в 15,3% случаев (13 пациентов) такие больные были представлены нейтрофическими язвами синдрома диабетической стопы, в 11,8% случаев (10 пациентов) – пролежнями и в 10,6% случаев (9 пациентов) – трофическими язвами на фоне варикозных расширений вен нижних конечностей.

У 29 (34,1%) больных с ДНЗР вероятность развития генерализации инфекции была незначительной. Среди них в основном (17,6% случаев – 15 больных) они были представлены пролежнями. В остальных 10,6% и в 5,9% случаев это были больные с трофическими язвами на фоне синдрома диабетической стопы (9 больных) и варикозного расширения вен нижних конечностей (5 больных).

Только у 24 (28,2%) больных основной группы вероятность развития генерализации инфекции отсутствовала. Среди них 11 (12,9%) больных были с пролежнями, 5 (5,9%) больных с трофическими язвами синдрома диабетической стопы и 8 (9,4%) варикозных болезни ног.

Комплекс лечебно-профилактических мероприятий у больных основной группы основывался на патогенетическом подходе в воздействии на течение воспалительного процесса в ране и предупреждение генерализации инфекции.

Весь комплекс разработанных мероприятий применялся на фоне регулярного туалета раны, применения медикаментозных средств (тромбоцитарных дезагрегантов, флеботонизирующих препаратов, периферических вазодилататоров, препаратов метаболического действия, иммуностропных и антибактериальных средств).

Хирургическую обработку раны (или дебридмент) проводили при наличии большого количества некротических тканей и фибрина. Дальнейшая тактика местного лечения ДНЗР зависела от степени прогностической вероятности генерализации инфекции.

При отсутствии прогностической вероятности генерализации инфекции методом выбора при местном лечении ран было применение повязок с воздействием контролируемого отрицательного давления (вакуумная терапия).

Для проведения сеансов воздействия на рану контролируемого отрицательного давления мы использовали пенополиуретановые повязки с микропорами в 400-600 микрон. Это позволяло обеспечить равномерное распределение контролируемого отрицательного давления по всей поверхности ДНЗР. Такой вариант лечения, как известно, является оптимальным с точки зрения генерирования как физических, так и биологических реакций в ране.

Каждый сеанс применения контролируемого отрицательного давления проводился в режиме разрежения 0,1-0,15 атм. (76-115 мм рт.ст.) в течение 9-10 минут. Среди побочных эффектов применения такого режима воздействия на рану контролируемого отрицательного давления было отмечено ощущение со стороны больных умеренных болей в области раны, которые не требовали применения каких-либо анальгезирующих медикаментозных средств.

В случае выявления у больных с ДНЗР выраженной прогностической вероятности развития генерализации инфекции, сеансы с применением воздействия на рану контролируемого отрицательного давления были не достаточны. Несмотря на продления сеансов применения вакуумной терапии в среднем до  $13,6 \pm 2,1$  суток, таким больным, после проведения каждого сеанса вакуумной терапии применяли еще лазерную фотодинамическую терапию (ЛФДТ) по методу Б.З. Хамдамова.

Для этого, после завершения очередного сеанса вакуумной терапии на накладывали фотосенсибилизатор – 0,05% раствор метиленового синего относящийся к группе фенотиазинов с максимумом абсорбции  $\lambda_{\max}$  (нм) – 668 нм с экспозицией 5 минут. Затем после смывания с раневой поверхности фотосенсибилизатора выполняли засвечивание раневой поверхности лазерным излучением с помощью аппарата «АЛТ-Восток» модель 03, соответствующий техническим условиям TSh 64-15302652-002:2010.

Расстояние от торца световода до раневой поверхности составляло 0,5-5,0 см при отсутствии теплового дискомфорта у пациента. Среднее время облучения раны составляло  $5,3 \pm 0,5$  минут. При большой площади раны использовались полипозиционные облучения раневых поверхностей, путём плавного перемещения терминала над всей поверхностью раны. Применения ЛФДТ после каждого сеанса



вакуумной терапии позволяло усиливать лечебное воздействие на рану не только стимулируя рост грануляционной ткани, но и ускорения эпителизации за счет максимальной демаркации патологического очага.

Общее профилактическое воздействие на возможную вероятность генерализации инфекции у больных с ДНЗР проводили путем применения препаратов Нейпоген® и Инфликсимаб по разработанной нами схеме.

Нейпоген® применяли в зависимости от степени прогностической вероятности развития генерализации инфекции у больных с ДНЗР. Так, больным с незначительной вероятностью генерализации инфекции Нейпоген® применяли путем подкожного введения в дозе 0.1-0.4 млн. ЕД (1-4 мкг)/кг в сутки однократно. При наличии положительной динамики изменений показателей прогностической вероятности генерализации инфекции на 7-сутки лечения применяли повторную инъекцию в той же дозе.

У больных с выраженной прогностической вероятностью генерализации инфекции Нейпоген® вводили в дозе 1.0 млн. ЕД (10 мкг)/кг/сут (максимальная суточная доза), с последующим повторным введением на 3 и 7 сутки проводимого лечения. При снижении значений прогностической вероятности генерализации инфекции до незначительной, дозу вводимого Нейпоген® уменьшали до 0.1-0.4 млн. ЕД (1-4 мкг)/кг до двух инъекций через каждые 72 часа. При отсутствии прогностической вероятности генерализации инфекции инъекции Нейпоген® прекращали.

Учитывая усиленную экспрессию TNF- $\alpha$  у больных с генерализацией инфекции, которая при длительном течении может привести к эндотелиальной дисфункции и прогрессированию полиорганной недостаточности, у больных с выраженной вероятностью развития сепсиса мы так же применяли Инфликсимаб, известного как специфическое антитело против TNF- $\alpha$ . Препарат назначали в дозе 5 мг/кг на 1, 7 и 14-сутки лечения. При незначительной вероятности развития генерализации инфекции у больных с ДНЗР Инфликсимаб применялся в той же дозе на 1 и 7 сутки лечения.

**Результаты и их обсуждение.** Весь комплекс разработанных мероприятий применялся на фоне регулярного туалета раны, применения медикаментозных средств (тромбоцитарных дезагрегантов, флеботонизирующих препаратов, периферических

вазодилаторов, препаратов метаболического действия, иммуностропных и антибактериальных средств).

Хирургическую обработку раны (или дебридмент) проводили при наличии большого количества некротических тканей и фибрина. Дальнейшая тактика местного лечения ДНЗР зависела от степени прогностической вероятности генерализации инфекции.

Таким образом, профилактика генерализации инфекции у больных с ДНЗР включающая в себя дифференцированный подход местного (вакуумная терапия и ЛФДТ) а так же общего воздействия на течение как раневого, так и воспалительного процесса, предусматривает применения патогенетически обоснованных методов коррекции нарушений местного и общего иммунитета.

При этом исходные значения количества клеток были почти идентичными как у больных контрольной ( $4,52 \pm 0,3\%$ ), так и основной ( $4,48 \pm 0,3\%$ ) групп.

Достоверный рост нейтрофилов в отпечатках ран больных основной группы начинается уже на 7-14-сутки проводимого лечения по сравнению с контрольной группой в 1,34 ( $p < 0,05$ ) и в 1,41 раза ( $p < 0,05$ ).

При сравнительной оценке характера изменения основных параметров нейтрофилов в отпечатках ран выявлен преобладающий рост количества палочкоядерных нейтрофилов начиная с 7-14-суток лечения у больных основной группы в 2,0-2,1 раза (до  $9,2 \pm 1,8\%$  и до  $9,8 \pm 2,1\%$  соответственно;  $p < 0,05$ ) со стабильным соотношением их и на 28-сутки лечения ( $10,1 \pm 2,15\%$ ). В противовес этому у больных основной группы нами выявлено снижение сегментоядерных нейтрофилов по сравнению с данными больных контрольной группы с  $29,7 \pm 2,8\%$  до  $20,3 \pm 3,1\%$  на 14-сутки лечения и с  $31,9 \pm 3,1\%$  до  $24,5 \pm 3,5\%$  на 28-сутки лечения ( $p < 0,05$ ).

Однако более достоверные изменения нами были отмечены при сравнительной динамике изменения дегенеративных форм нейтрофилов. Их количество достоверно уменьшалось на сравнительной разнице начиная с 14-суток лечения с  $15,7 \pm 2,3\%$  в контрольной группе больных и до  $7,2 \pm 0,5\%$  в основной группе больных, а так же на 28-сутки лечения с  $15,2 \pm 2,45\%$  у больных контрольной группы до  $2,3 \pm 0,1\%$  у больных основной группы ( $p < 0,001$ ).

Таким образом, начиная с 14-суток применения разработанного нами лечебно-профилактического алгоритма разница в прогрессирующем уменьшении количества дегенеративных форм нейтрофилов была существенной в пользу показателей больных основной группы. Так, если на 14-сутки лечения количество дегенеративных форм нейтрофилов в ране у больных основной группе было меньше, чем у больных контрольной группы в 2,2 раза ( $p < 0,05$ ), то на 28-сутки лечения эта разница уже возростала до 6,6 раза ( $p < 0,001$ ). Все это в свою очередь привело к существенному улучшению цитоморфометрической картины раны, что проявилось ростом регенеративно-дегенеративного индекса в 1,91 раза ( $p < 0,05$ ) на 14-сутки и в 6,16 раза ( $p < 0,001$ ) на 28-сутки лечения.

Более наглядные сравнительные изменения можно отметить по отношению к лейкоцитам и лимфоцитам.

В основной группе больных нами был отмечен рост интенсивности Т-лимфоцитов и их регуляторных субпопуляций, в частности CD3+, CD4+ и CD8+-клеток. В отличие от контрольной группы больных, значения основной группы в конечном счете достигали референсных значений. Применение разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма профилактики генерализации инфекции у больных с ДНЗР обладало сравнительно выраженным иммунокорректирующим эффектом, за счет повышения функционального состояния иммунной системы.

Увеличивалось содержание иммунокомпетентных клеток, в частности Т-лимфоцитов в виде повышения их абсолютного количества которые в конечном счете достигали референсных значений ( $p < 0,001$ ).

В конечном счете нами был отмечен стабильный уровень показателей клеточного звена иммунитета на протяжении 14-28-сутки проводимого лечения, что может свидетельствовать о высокой эффективности разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма профилактики генерализации инфекции у больных с ДНЗР.

Интересным остается вопрос прогрессирующего уменьшения субпопуляций CD38+-клеток как среди абсолютных, так и относительных значений, что, по-видимому, было связано с применением гранулоцитарного фактора роста нейтрофилов.



Идентичный характер положительной динамики изменения можно отметить и по отношению к показателям В-системы лимфоцитов и гуморального иммунитета в целом у обследованных больных.

Отмеченное среди больных контрольной группы рост количества CD20<sup>+</sup>- и CD23<sup>+</sup>-клеток было связано с продолжающимся воспалительным процессом ( $p < 0,001$ ), который не купировался при условии применения традиционных способов лечения. В противовес этому среди больных основной группы, вследствие применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма все показатели В-лимфоцитов достигали референсных значений на 28-сутки лечения ( $p < 0,001$ ), что может свидетельствовать о купировании воспалительного процесса и исчезновении вероятности развития генерализации инфекции, что в конечном счете позволило применять окончательные варианты закрытия поверхности ДНЗР.

Таким образом, результаты изучения параметров В-системы лимфоцитов у больных с ДНЗР до и после комплексного лечения показали, что все параметры восстановились уже через 7-суток и держались на стабильно высоком уровне и после проведения комплексного лечения. Как и параметры Т-системы лимфоцитов, так и показатели В-системы лимфоцитов отличились высокой интенсивностью изменений после лечения, стабильностью высокого содержания иммунокомпетентных клеток, нормализацией всех показателей этих звеньев иммунной системы у обследованных больных с ДНЗР.

Высокая интенсивность изменений через 7 дня и стабильность результатов через 28 дней после комплексного лечения наблюдали и по уровню лимфоцитов с маркером активации и апоптоза, а также NK-клеток у больных с ДНЗР.

Сниженные параметры CD25<sup>+</sup>- и CD95<sup>+</sup>-лимфоцитов, выявленные до лечения резко повысились после проведенного комплексного лечения - соответственно уже через 7-суток ( $p < 0,001$ ). Видно, что оба параметра дошли до значений контрольной группы, достоверно не отличаясь от них ( $p > 0,05$ ), что указывает на нормализацию показателей после лечения. Такие изменения не были установлены после традиционного лечения. Только комплексное лечение приводит к нормализации вышеуказанных клеток иммунной системы пациентов.

Относительный уровень CD16+-клеток после проведенного комплексного лечения, на 7-сутки лечения оставались достоверно высокими, не только по отношению к данным до лечения ( $P<0,001$ ), но и по отношению к референсным значениям ( $p<0,001$ ). Однако в последующие сроки количество CD16+-клеток у больных основной группы прогрессивно снижались, достигая референсных значений, что свидетельствует о стабильном стихании воспалительного процесса.

Таким образом, содержание лимфоцитов с маркерами активации и апоптоза (CD25+- и CD95+-клетки), а также NK-клеток в периферической крови больных с ДНЗР после проведенного комплексного лечения были достоверно повышенными, доходя до значений контроля (CD25+- и CD95+-клеток) и оставались высокими по отношению к нормальным значениям ( $p<0,001$ ).

Интенсивность изменения динамики иммуноглобулинов в крови у больных основной группы целиком отличалось от больных контрольной (рисунок 8).

Исходные высокие значения IgM, IgA и IgG свидетельствовало об интенсивности воспалительного процесса на исходном уровне обследования больных. Однако, в динамике применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма, интенсивность воспалительного процесса снижалась более выражено по сравнению с контрольной группой больных ( $p<0,05$ ). Такие изменения можно отметить по отношению к IgM и IgA.

В конечном счете, на 28-сутки лечения данные показатели достигали референсных значений ( $p<0,05$ ), свидетельствуя о ликвидации активного воспалительного процесса и снижения прогностической вероятности развития генерализации инфекции. Наравне с вышеуказанным, динамика изменения IgG свидетельствовало о выраженных иммунологических ответных реакциях организма, соответствующие их интенсивного проявления и более высокой продукции данного вида иммуноглобулина ( $p<0,05$ ).

Динамика изменения концентрации провоспалительного цитокина IL-1 $\beta$  в крови больных основной группы на момент первичного обследования было выше, чем у больных контрольной группы более чем на 10% с низкой достоверной разницей ( $p>0,05$ ). Применение разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма в основной группе больных привело к снижению концентрации IL-1 $\beta$  до  $117,9\pm 18,5$



пг/мл ( $p < 0,05$ ), что было уже на 30% меньше, чем среди больных контрольной группы в данный срок применения традиционных методов лечения. Эффективность разработанных нами лечебно-диагностических мероприятий, направленных на профилактику генерализации инфекции у больных с ДНЗР основной группы доказано достоверным снижением концентрации IL-1 $\beta$  на 14-28-сутки в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) и в 16,9 раза ( $p < 0,05$ ) с достижением референсных значений, чего не удалось получить среди больных контрольной группы.

Интенсивность изменения динамики TNF- $\alpha$  у больных основной группы, в отличие от контрольной была более выраженной, характеризующаяся прогрессивным снижением концентрации данного цитокина уже на 7-сутки применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма с  $42,8 \pm 9,3$  пг/мл до  $18,9 \pm 3,7$  пг/мл, то есть почти в 2,3 раза ( $p < 0,05$ ). Как видно из значений данного показателя в крови больных основной группы, его превышение референсных значений было на достоверном уровне ( $p < 0,05$ ) лишь до начала лечебных мероприятий. Мы намеренно акцентируем внимание на этих данных, так как на 14-28-сутки лечебных мероприятий концентрация TNF- $\alpha$  у больных основной группы достигала референсных значений ( $p < 0,05$ ), чего не было отмечено среди больных контрольной группы.

Обратная, но в сторону позитива была отмечена нами сравнительная динамика по концентрации в крови TGF- $\beta$ . Данный показатель, как известно по ранее представленным данным увеличивался в крови у больных контрольной группы на всем протяжении проведенного исследования. Максимальный пик TGF- $\beta$  приходился на 28-сутки применения традиционных методов лечения ( $p < 0,05$ ). Интересным является факт рост концентрации TGF- $\beta$  в крови больных с ДНЗР основной группы тоже, несмотря на более низкие значения чем у больных контрольной группы до начала лечебных мероприятия. Уже на 7-сутки применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма концентрация TGF- $\beta$  увеличивалась в крови до  $13,7 \pm 0,4$  пг/мл ( $p < 0,05$ ), а на 14-сутки - уже до  $19,4 \pm 1,3$  пг/мл ( $p < 0,05$ ). Более достоверное значение было выявлено нами на 28-сутки проведенного лечения, когда концентрация TGF- $\beta$  достигала референсных значений и превышала показатели контрольной группы больных в данный срок в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). В целом, можно отметить, что применение разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма позволило у больных

основной группы с ДНЗР добиться не только регресса воспалительного процесса, но и поднять уровень показателя усиления регенеративных свойств раневого процесса.

Динамика изменения таких показателей как MIP-1 $\alpha$ , MIP-2 $\beta$  и PDGF, свидетельствующие об активности клеточных факторов в начале регенерации раны была не однозначной. В отличие от больных контрольной группы изменения среди больных основной группы были не выраженными, что видимо было связано с направленностью вектора разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма в направлении профилактики генерализации инфекции.

Между тем, процесс, связанный с изменением концентрации MIP-1 $\alpha$  и MIP-2 $\beta$  в крови было идентичным, в частности концентрация MIP-1 $\alpha$  в крови у больных основной группы увеличивалось с 9,2 $\pm$ 1,4 пг/мл на 1-сутки лечения до 14,1 $\pm$ 2,6 пг/мл на 28-сутки лечения ( $p < 0,05$ ). При этом уровень концентрации данного показателя соответствовал референсным значениям. На этом фоне нами было выявлено обратная динамика MIP-2 $\beta$  в крови с 22,7 $\pm$ 3,8 пг/мл на 1-сутки лечения до 16 $\pm$ 1,8 пг/мл на 28-сутки лечения ( $p < 0,05$ ).

Тромбоцитарный фактор роста увеличивался как среди больных контрольной группы, так и основной. При этом следует отметить, что в контрольной группе больных повышение PDGF в крови было менее интенсивным (с 16,1 $\pm$ 2,7 пг/мл до 19,8 $\pm$ 3,1 пг/мл;  $p < 0,05$ ), тогда как среди больных основной группы повышение уровня PDGF в крови было более интенсивным (с 8,9 $\pm$ 1,3 пг/мл до 22,1 $\pm$ 4,5 пг/мл;  $p < 0,05$ ). Все это привело к достижению у больных основной группы референсных значений на 28-сутки лечения ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о повышении интенсивности регенеративных процессов в ране.

При оценке непосредственных результатов лечения учитывались местные и общие изменения течения ДНЗР. Среди 85 больных основной группы такие изменения были не однозначными. В этой связи полученные данные были оценены в зависимости от прогностической вероятности развития генерализации инфекции, которая подразделялась нами, как указывалось выше, на отсутствующая, незначительная и выраженная. При этом описание признаков патологического процесса было основано

на усовершенствованной нами балльной градации, описанная во второй главе диссертационной работы.

У большинства больных (54,1%) основной группы активный воспалительный процесс в ДНЗР либо отсутствовал (17 больных) либо сопровождался без образования некроза тканей (29 больных), что, по-видимому, было связано с повышением навыков самостоятельной смены повязки. У остальных 39 больных в ДНЗР присутствовало некробиотический процесс в ране. Среди них преимущественно были отмечены смешанный тип некроза (24,7%) и наличие сухого некроза (12,9%).

Среди больных с отсутствием вероятности генерализации инфекции преимущественно были зарегистрированы случаи отсутствия воспалительного процесса в ране (62,5%), среди больных незначительной вероятностью генерализации инфекции приоритетными были случаи наличия воспалительного процесса в ране, но без некробиоза (72,4%), а среди больных в выраженной вероятностью развития генерализации инфекции преимущественно были случаи со смешанным некрозом в ДНЗР.

По типу ткани в ложе ДНЗР преимущество было (34,1%) за больными с наличием хрупкой и бледной грануляционной ткани. Таковых больных среди с отсутствием вероятности генерализации инфекции оказались 37,5%, среди больных с незначительной вероятностью – 58,6% и с высокой вероятностью – 9,4%. На втором месте (21,2%) оказались больные с частотой наличия плотной и красной грануляционной ткани. При этом среди больных с отсутствием вероятности генерализации инфекции они оказались в преимущественном количестве (54,2%), среди больных с незначительной вероятностью - в 13,8% случаев, и среди больных в выраженной вероятностью – в 21,2% случаев.

Характер раневого экссудата ДНЗР был разнообразным. Преимущественно (43 больных; 50,6%) он носил гнойный (27,1%) или серозно-гнойный (23,5%) характер. Среди остальных 49,4% случаев были констатированы геморрагический (17 больных; 20%), серозно-геморрагический (14 больных; 16,5%) и серозный (11 больных; 12,9%) характер.



Среди больных с низкой прогностической вероятностью генерализации инфекции нами диагностированы наличие только серозного (45,8%) и серозно-геморрагического (54,2%) характера раневого экссудата. У больных с незначительной прогностической вероятностью генерализации инфекции преимущественно было отмечено наличие геморрагического (55,2%) и серозно-геморрагического (37,9%) характера раневого экссудата. В то же время среди больных в выраженной прогностической вероятностью генерализации инфекции в ДНЗР преобладали гнойный (68,8%) и серозно-гнойный характер раневого экссудата.

Цвет экссудата ДНЗР у больных основной группы преимущественно был красного (28,2%) или желтого (21,2%) цвета. Такой характер экссудата был характерен для больных с отсутствием прогностической вероятности генерализации инфекции 58,3% и для больных с незначительной прогностической вероятностью 62%. Среди больных с выраженной прогностической вероятностью генерализации инфекции такой характер экссудата был отмечен лишь у 31,3% больных. Следует отметить, что для больных данной подгруппы ДНЗР имела характерный экссудат зеленого или грязно-серого цвета (50%).

Характер консистенции раневого экссудата был распределен равномерно среди больных с ДНЗР основной группы. Преимущественная концентрация показателей приходилось на кровянистый и густой водянистый характер консистенции раневого экссудата (54,1%). Такой характер консистенции экссудата приходился на больных с низкой прогностической вероятностью генерализации инфекции.

Почти в одинаковой пропорции были водянистый (18,8%) и густой характер консистенции раневого экссудата (17,6%). При этом среди больных с выраженной прогностической вероятностью генерализации инфекции густая консистенция раневого экссудата (65,7%).

Микробная обсемененность ДНЗР у больных основной группы была представлена смешанной флорой во всех проведенных исследованиях. Преобладающим был *Staphylococcus aureus*, который высеивался почти у половины больных (49,4%). Относительно меньше по частоте регистрировалась наличие в ДНЗР *Pseudomonas aeruginosa*, который был отмечен нами в 42,8% случаев. В организации

комбинированного симбиоза микробов ДНЗР у больных основной группы большую роль играли так же *Staphylococcus haemolyticus* (32,9%) и *Acinetobakter* (29,7%).

Среди других возбудителей идентифицировались *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *St. Epidermidis*, *Candida albicans* и *E.coli*. Средний уровень количества микробной флоры ДНЗР у больных основной группы колебалось в пределах от  $10^7$  до  $10^9$  КОЕ/см<sup>2</sup> раневой поверхности, что значительно превышало допустимый предел ( $\times 10^2$  КОЕ/см<sup>2</sup>) микробной обсемененности раны.

Сравнительный характер изменения местных клинических проявлений ДНЗР показал степень нарастания выраженности изменения после применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма. Так, площадь раневой поверхности у больных контрольной группы уменьшалась в динамике от 1,1 до 1,2 раза, тогда как в основной группе больных уже через 1 неделю проведенного лечения уменьшение площади раны было в 1,2 раза, а в последующие сроки лечения данная тенденция лишь нарастала. В отличие от контрольной группы больных, прирост разницы на 14-сутки лечения составил 1,6 раз ( $p < 0,05$ ), а на 28-сутки лечения – в 3,1 раза ( $p < 0,05$ ). Исходная глубина поражения ДНЗР была почти идентичной между больными как контрольной, так и основной групп. Через 7-суток проведенного лечения данный показатель уменьшался, причем среди больных контрольной группы в 1,1 раза, а среди больных основной группы в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). В последующие сроки проведенного лечения динамика изменения глубины раны у больных контрольной группы была стабильной, все так же в 1,1 раза, однако среди больных основной группы, благодаря применению разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма, разница в заполнении раны тканями лишь нарастала и составляла уже в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ).

Подобный характер изменений можно отметить и по отношению к сокращению масштабов протяженности инфильтрата вокруг раны. У больных контрольной группы она не имела столь выраженных изменений, как среди больных основной группы. Так, через 7 суток проведенных исследований протяженность инфильтрата среди больных контрольной группы уменьшалась в 1,2 раза, а в последующие сроки исследования, то есть на 14 и 28-сутки, в 1,3 и в 1,2 раза соответственно. Однако у больных основной группы, в результате применения разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма, интенсивность уменьшения зоны инфильтрата вокруг раны была

существенной и выражалась в 1,6 ( $p<0,05$ ), в 1,8 ( $p<0,05$ ) и в 4,2 раза ( $p<0,05$ ) на 7, 14 и 28-сутки проведенного лечения.

Следует отметить, что сравнительный характер интенсивности происходящих изменений был отмечен нами между больными контрольной и основной групп так же разрезе вероятности генерализации инфекции.

В целом, полное самостоятельное заживление раны среди больных с ДНЗР было достигнуто в 17,2% случаев (29 больных). Среди них в 3,1 раза превалировали больные основной группы, что подтверждает эффективность разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма.

Применение дифференцированных подходов в лечении ран в зависимости от прогностической вероятности генерализации инфекции позволило в 2,3 раза больше достичь случаев уменьшения размеров раны. В целом такой результат лечения был отмечен нами в 35,5% (60 больных) случаев.

Несмотря на применение комплекса лечебных мероприятий, у 80 больных (47,3%) достичь желаемых результатов заживления раны нам не удалось. У таких больных было достигнуто очищение раны, уменьшения глубины и изменения характера некробиотических процессов в тканях. Однако применение разработанного нами лечебно-диагностического алгоритма среди больных основной группы позволило уменьшить количество таких случаев в 2,8 раза.

У 77 (45,6%) больных раны были закрыты методом кожной пластики, которая оказалась весьма эффективной среди больных основной группы. Применение разработанного нами дифференцированного подхода при лечении ДНЗР применение кожной пластики было выполнено в 2,1 раз чаще среди больных основной группы.

Применение разработанных нами методов прогнозирования и профилактики генерализации инфекции у больных с ДНЗР позволило сократить частоту развития данного грозного осложнения в 2,6 раза. Это в свою очередь отразилось на сокращении сроков нахождения больных в клинике в 1,6 раза, а длительность амбулаторного лечения – в 2,3 раза. Все этом может свидетельствовать об эффективности разработанных нами методов прогнозирования и профилактики инфекции у больных с длительно незаживающими ранами.



## **ВЫВОДЫ:**

1. Применение дифференцированных подходов в лечении ран в зависимости от прогностической вероятности генерализации инфекции позволило в 2,3 раза больше достичь случаев уменьшения размеров раны. В целом такой результат лечения был отмечен нами в 35,5% (60 больных) случаев.

2. Применение разработанных нами методов прогнозирования и профилактики генерализации инфекции у больных с ДНЗР позволило сократить частоту развития данного грозного осложнения в 2,6 раза. Это в свою очередь отразилось на сокращении сроков нахождения больных в клинике в 1,6 раза, а длительность амбулаторного лечения – в 2,3 раза.

## **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Трофические язвы нижних конечностей — обзор проблемы. / В.Н. Оболенский, Г.В. Родоман, В.Г. Никитин, М.А. Карев. // РМЖ. 2019;17:25(364):1647-1662.
2. Vasculitic and autoimmune wounds. / V.K. Shanmugam, D. Angra, H. Rahimi, S. McNish. // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat Disord. 2017;5(2):280-292.
3. Тамразова О.Б. Длительно не заживающие язвы нижних конечностей: патогенетическое обоснование тактики выбора терапии: Дис... д-ра мед. наук. М. 2013.
4. Мельник В.Р. Разработка технологий и компонентов препарата Нейпоген // Фармакология и фарминдустрия.-2012;3(1):218-225.
5. Подгорный П.Р., Сибирякова Р.Н., Мартыненко В.В. Гемопоэтический эффект Нейпогена у больных с заболеваниями крови // Онкогематология.-2010;2:34-39.
6. Смородина Г.В. Насколько требуется применения Нейпоген в условиях усиленной антибиотикотерапии сепсиса? (обзор литературы) // Вестник фармакологии.-2013;3:23-29.
7. Хамдамов Б.З. Метод лазерной фотодинамической терапии в лечении раневой инфекции при синдроме диабетической стопы. //Биология ва тиббиёт муаммолари. Самарканд, 2020. №1 (116) – С.142-148. (14.00.00; №19).

8. Храмин В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом. // Научно- практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН.2015;4:26-30.
9. Stone R.C. A bioengineered living cell construct activates an acute wound healing response in venous leg ulcers. // Sci. Transl. Med.2017;9(371):eaaf8611.
10. Burden of venous leg ulcers in the United States. / J.B. Rice, U. Desai, A.K. Cummings, et al. // J. Med. Econ. 2014;17:347-356.
- 11.Khamdamova M.T., Akramova D. E. Genetic aspects of genital prolapse in women of reproductive age // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - P. 638-643.
- 12.Khamdamova M.T., Teshayev Sh.Zh., Hikmatova M.F. Morphological changes of the thymus and spleen in renal failure in rats and correction with pomegranate seed oil // New day in medicine. Bukhara, 2024. - N. 3(65). - P. 167-187.
- 13.Khamdamova M. T. The state of local immunity in background diseases of the cervix // Eurasian journal of medical and natural sciences Innovative Academy Research Support Center.Volume 3 Issue 1, January 2023 ISSN 2181-287X R.171-175.
- 14.Khamdamova M.T., Khasanova M.T. Various mechanisms of pathogenesis of endometrial hyperplasia in postmenopausal women (literature review) // New day in medicine. Bukhara. 2023. - No. 8 (58). - P. 103-107.
15. Khamdamova M.T. Reproductive Health of Women Using Copper-Containing Intrauterine Contraception // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 39-45.
16. Khamdamov I.B. Advantages Of Laparoscopic Hernioplasty in Obesity Women of Fertile Age // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 33-38.
- 17.Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The state of nitric oxide in blood serum in patients with cutaneous leishmaniasis // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 5 (55). - P. 638-643.
18. Khamdamova M.T., Zhaloldinova M.M., Khamdamov I.B. The value of ceruloplasmin and copper in blood serum in women wearing copper-containing intrauterine device // New day in medicine. Bukhara, 2023. - No. 6 (56). - P. 2-7.

19. Khamdamova M. T. Bleeding when wearing intrauterine contraceptives and their relationship with the nitric oxide system // American journal of pediatric medicine and health sciences Volume 01, Issue 07, 2023 ISSN (E): P. 2993-2149. R.58-62
20. Khamdamova M.T. Reproductive Health of Women Using Copper-Containing Intrauterine Contraception // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 39-45.
21. Khamdamov I.B. Advantages Of Laparoscopic Hernioplasty in Obesity Women of Fertile Age // Eurasian Medical Research Periodical Volume 28 January 2024, ISSN: 2795-7624 .www.geniusjournals.org P. 33-38.
22. Mesenchymal stem cells for chronic wound healing: Current status of preclinical and clinical studies. / Y.Z. Huang, M. Gou, L.C. Da, et al. // Tissue Eng. Part B. Rev.2020;26:555–570.
23. Goldberg S.R., Diegelmann R.F. What makes wounds chronic. // Surg. Clin. New Am.2020;100:681–693.
24. Khamdamov B.Z. Indicators of immunocytocine status in purulent-necrotic lesions of the lower extremities in patients with diabetes mellitus. // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2020, 10 (7). -P 473-478. DOI: 10.5923/j.ajmm.20201007.08
25. Khamdamov B.Z., Sayfiddinov S.I., Khamdamov I.B., Teshayev U.Sh. The role and place laser photodynamic therapy in prevention postoperative complications at treatment of diabetic foot syndrome. // 5<sup>th</sup> International scientific conference “European Applied Sciences: challenges and solutions” December 10<sup>th</sup> 2015. Stuttgart, Germany. -P. 27-31.
26. Khamdamov B.Z., Khamdamov I.B., Teshayev U.SH. Laser photodynamic therapy in prevention postoperative complication at treatment of diabetic foot syndrome. // 3-й Международный конгресс Раны и раневые инфекции. Сборник тезисов. Москва, 2016. – С. 325-327.
27. Matrix metalloproteinases (MMPs) and diabetic foot: Pathophysiological findings and recent developments in their inhibitors of natural as well as synthetic origin. In The Eye and Foot in Diabetes. / K. Kaur, A. Singh, S. Attri, et al. // Intech. Open: London, UK, 2020.
28. Validation of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a novel target for the treatment of diabetic foot ulcers in humans and discovery of a potent and selective small-molecule MMP-9 inhibitor that accelerates healing. / T.T. Nguyen, D. Ding, W.R. Wolter, et al. // J. Med. Chem. 2018;61:8825–8837.



29. High glucose activates ERK1/2 to stabilize AP1 and increase MMP9 expression in diabetic foot ulcers. / J. Lang, C. Yang, L. Liu, et al. // Exp. Cell Res. 2021;112550.
30. Efficacy of Neupogen in the complex of cytotoxic therapy / R. Ching, F. Bore, Y. Yangu, et al. // Bulletin of Oncohematology.-2021; 8(11):1428-1433.