

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Дальневосточный федеральный университет»
(ДФУ)

На правах рукописи

МИТЯШОВ КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ

**КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ
РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В МЕСТНОМ
ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ КОЖИ**

Специальность: 14.01.17 – Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
докт. мед. наук, профессор Усов В. В.

Владивосток – 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Определение, проблематика, морфологические изменения в пограничной ожоговой ране.....	13
1.2. Местные патогенетические нарушения и роль условно-патогенных микроорганизмов в патологии заживления ожогов.....	16
1.3. Местное лечение пограничных ожоговых ран.....	20
1.4. Определение и классификация современных раневых покрытий.....	24
1.5. Применение современных раневых покрытий в местном лечении пограничных ожоговых ран.....	26
1.6. Применение раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты в местном лечении пограничных ожогов.....	34
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1. Общая характеристика исследований.....	37
2.2. Характеристика основной и группы сравнения.....	42
2.3. Технологии местного лечения пограничных ожоговых ран.....	45
2.4. Клинические и лабораторные методы исследований.....	48
2.5. Морфологические методы исследований.....	52
2.6. Микробиологические (бактериологические) методы исследования.....	53
2.7. Статистические методы исследования.....	56

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВЯЗОК В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ	57
3.1. Общая оценка эффективности лечения пограничных ожогов раневыми покрытиями и атравматическими повязками.....	59
3.2. Сравнительная оценка местной воспалительной реакции в ожоговой ране при использовании раневых покрытий и атравматических повязок.....	61
3.3. Сравнительная оценка общей воспалительной реакции организма.....	69
3.4. Морфологические изменения в пограничной ожоговой ране.....	73
3.5 Оценка качества восстановленного кожного покрова.....	75
ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОГРАНИЧНОЙ ОЖГОВОЙ РАНЫ В ДИНАМИКЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ И АТРАВМАТИЧНЫХ ПОВЯЗОК.....	79
4.1. Общая характеристика микрофлоры и динамика микробной контаминации ожоговых ран.....	80
4.2. Качественная характеристика микрофлоры.....	84
4.3. Количественная характеристика микрофлоры.....	90
4.4. Характеристика ассоциаций микрофлоры.....	92
4.5. Условно-патогенные микроорганизмы группы ESKAPE с устойчивостью к антимикробным препаратам.....	95
4.6. Сравнительная характеристика микрофлоры ран у больных основной и группы сравнения.....	100
ГЛАВА 5. ПРИЧИНЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖГОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ И АТРАВМАТИЧНЫХ ПОВЯЗОК	107

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ.....	111
6.1. Особенности контаминации пограничных ожоговых ран условно-патогенной микрофлорой.....	111
6.2. Местное лечение пограничных ожогов кожи современными раневыми покрытиями.....	113
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	119
ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	157
Приложение А. № историй болезни и даты поступления в стационар пациентов ожогового отделения ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России принявших участие в исследовании.....	157
Приложение Б. Регистрационное Удостоверение на Материал гистозэквивалент – биопластический «G-DERM» (Джи Дерм), Заключение ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора, Разрешение Росздравнадзора на проведение клинических испытаний.....	158

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В России ожоги сохраняют шестое (2,1-2,4 %) ранговое место в структуре общего травматизма и регистрируются в 2,1 случаев на 1000 взрослого населения, в 2,5 случаях – на 1000 среди детей [19, 49, 58]. Большинство пострадавших составляют люди трудоспособного возраста и дети [5, 9, 121].

Особое место занимают ожоги IIIа степени, при которых погибает не только эпидермис, но частично и дерма, а самостоятельная эпителизация наблюдается через 18-21-й день после травмы. До 80 % больных, госпитализируемых в стационары, имеют ожоговые раны IIIа степени, 49,8 % из них – дети, у 81,7 % больных площадь поражения менее 10 % поверхности тела (п.т.) [9, 11, 254].

По мнению некоторых авторов, ожоги IIIа степени, правильно называть пограничными ожогами. Это определение наиболее точно характеризует эти ожоги, так как позволяет методически правильно и наиболее объективно, на основании клинико-морфологических данных, разрабатывать тактику их лечения [6, 51, 76, 148, 175].

Пограничные ожоги остаются значительной проблемой в комбустиологии, как наиболее распространённый вариант ожоговой травмы, представляющий значительные сложности для диагностики и выбора тактики лечения, склонных к «углублению». В отдалённые сроки, сохраняется высокий процент неудовлетворительных косметических и функциональных исходов, особенно в детском возрасте [24, 54, 71, 85, 151].

С целью удаления нежизнеспособных тканей до начала инвазии и развития раневой инфекции в ожоговой ране большинство комбустиологов выступает за хирургическую тактику, основанную на раннем тангенциальном иссечении ожогового струпа в пределах дермы (РХЛ). При пограничных ожогах РХЛ направленно на создание оптимальных условий для эпителизации и максимально

быстрого закрытия пограничной ожоговой раны, что признано наилучшим методом предупреждения местных инфекционных осложнений [25, 35, 65, 105, 127, 140, 172, 204, 215].

Отечественные и зарубежные авторы приводят различные способы закрытия пограничных ожогов после хирургической обработки: аутодермопластика (АДП), аллогенная и ксеногенная кожа, культивированные клетки кожи, различные перевязочные средства и раневые покрытия (РП) [64, 77, 123, 160, 162, 176, 195].

Такое разнообразие методик показывает, что, несмотря на современный широкий арсенал медицинских технологий и достигнутый прогресс в этой области, нет универсального подхода, который был бы оправдан во всех клинических ситуациях.

Создание новых перевязочных материалов связывают с группой раневых покрытий на основе природных биополимеров, которые предназначены для временного замещения кожного покрова. Структура повязки имитирует строение кожного трансплантата, и частично придаёт РП барьерные и защитные функции кожи [16, 17, 34, 61, 78, 119, 124, 125, 126, 149, 171, 185, 208]. С середины прошлого века у больных с обширными пограничными ожогами нашли применение в клинической практике биологические покрытия и культивированные клетки кожи и опубликовано достаточно работ по этим материалам [3, 13, 20, 55, 72, 80, 104, 136, 143, 228, 242]. В меньшей степени освещен в литературе вопрос использования РП на основе биополимеров в местном лечении пограничных ожогов.

Основная часть клинических и экспериментальных работ в этом направлении посвящена изучению РП на основе коллагена и хитозана [7, 28, 29, 41, 93, 94, 95, 96, 110, 111, 130, 177, 178]. В этих работах, основное внимание отводилось изучению ранозаживляющих свойств РП, в том числе способность создавать оптимальную для заживления «влажную среду», но не освещался вопрос антибактериальных и барьерных свойств РП в отношении микробных патогенов.

По мнению ряда авторов, перспективными являются полимеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) – природного компонента внеклеточного матрикса [31, 114, 126, 199, 200, 211, 251]. В отечественной литературе обнаружены единичные тезисные работы, основанные на малом числе клинических наблюдений за больными с пограничными ожогами, в лечении которых, использовались раневые покрытия на основе ГК [10, 27, 43, 89, 91, 92]. Вместе с тем, в этих работах не дана сравнительная оценка клинической эффективности раневых покрытий на основе ГК, не изучен вопрос барьерных свойств отношении патогенных микроорганизмов.

Воспалительный процесс в зоне поражения – одна из основных причин неудовлетворительных результатов лечения пограничных ожогов [8, 74, 116, 137, 170, 173, 174]. Госпитальные штаммы условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) представляют наибольшую опасность для обожженных, среди которых в последние годы особо выделяют группу микроорганизмов ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacteriaceae* spp. [1, 42, 47, 50, 73, 188, 221, 222, 229, 249].

Бактериологические исследования и динамическое наблюдение за раневой флорой наиболее перспективный путь в плане прогнозирования развития и лечения местного инфекционного процесса [18, 26, 40, 45, 48, 82, 98, 56, 120].

Признавая важность инфекционного фактора для патогенеза ожогов, в литературе значительное место отводится микробиологическим исследованиям. В многочисленных работах описан видовой состав, показатели микробной контаминации ожогов, межвидовые взаимодействия. Предметом пристального изучения остаётся чувствительность к противомикробным препаратам возбудителей ожоговой инфекции [60, 99, 108, 109, 133, 156, 187, 218, 237].

Видовой полиморфизм обнаруживаемых микроорганизмов, их ассоциативный характер, преобладание условно-патогенных штаммов, постоянные изменения в бактериальной экосистеме ожоговых стационаров

сохраняют актуальность исследований в этом направлении, особенно в отношении возбудителей внутрибольничных инфекций (ВБИ).

Авторы, изучающие использование РП в лечении ожогов II степени, отмечают определённое количество случаев замедленного заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий, когда процесс эпителизации ран занимает более трёх недель [27, 30, 41, 185, 168, 211].

Причины этого явления изучены недостаточно.

Изучение этих не решённых вопросов и является целью нашего исследования.

Цель исследования:

Улучшить результаты лечения больных с пограничными ожогами путём обоснованного выбора раневых покрытий на основе оценки раневой микрофлоры.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительное клиническое исследование эффективности раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты и атравматичной повязки в местном лечении пограничных ожогов.

2. Исследовать микробиоценоз пограничной ожоговой раны в динамике и выявить клинически значимые микроорганизмы.

3. Выявить причины замедленного заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий после раннего хирургического лечения.

4. Дать обоснование применения раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты и разработать рекомендации по оптимизации местного лечения пограничных ожогов.

Научная новизна

Впервые проведена сравнительная оценка эффективности местного лечения пограничных ожогов с использованием атравматичных повязок и раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты в сочетании с ранним хирургическим очищением ран и показано, что местное лечение с использованием раневых покрытий на основе ГК эффективнее традиционного лечения атравматичными повязками. Разработаны рекомендации по оптимизации местного лечения

больных с пограничными ожогами с использованием раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты.

Получены новые данные о микробиоценозе пограничной ожоговой раны и впервые отдельно изучена группа микроорганизмов ESKAPE, которые являются основными возбудителями раневых инфекций в хирургических стационарах. Выявлено участие резистентных штаммов *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae spp. (входят в группу ESKAPE) и *S. epidermidis* в контаминации пограничных ожогов.

Впервые использован показатель цепного прироста частоты встречаемости микроорганизмов и определены сроки начала контаминации ран микрофлорой группы ESKAPE и обнаружена одна из причин замедленного заживления пограничных ожоговых ран при использовании раневых покрытий и атравматичных повязок.

Методология и методы исследования

В исследование вошли 215 больных, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении Федерального государственного бюджетного учреждения «Дальневосточный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства (далее - ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России), в период с 2013 по 2018 гг. В работе были использованы клинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Применение раневых покрытий после раннего хирургического лечения на вторые-третьи сутки после пограничного ожога является обоснованным, так как уменьшается кратность перевязок, уменьшается вероятность вторичного микробного загрязнения ран, снижается степень контаминации ран микрофлорой, создаются благоприятные условия для камбиальных клеток кожи с высокой пролиферативной активностью.

2. Использование раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты у больных с пограничными ожогами является более эффективным по сравнению с традиционным использованием атравматичной повязки.

3. Клинически значимыми микроорганизмами в пограничной ожоговой ране являются *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae spp. (входят в группу ESKAPE) и *S. epidermidis*. Вторичное микробное загрязнение ожогов происходит на третьи-четвёртые сутки госпитализации. Обсеменённость ран более 10^5 КОЕ/мл и резистентная микрофлора является одной из причин замедленного заживления пограничных ожогов.

Степень достоверности исследования

Обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel-2010 и SPSS-13, использовали статистические методы для количественных и качественных данных, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Апробация материалов исследования

Основные положения диссертации доложены на съездах и конференциях:

- Научно-практической конференции посвящённой 85-летию ФГУ ДВОМЦ ФМБА России «Актуальные вопросы организации лечебно-профилактической помощи, медицинской и социальной реабилитации населения Дальневосточного Федерального округа, 25 мая 2010 г. (Владивосток, Россия);

- III Съезд комбустиологов России, 15-18 ноября 2010 г. (Москва, Россия);

- Всероссийской конференции с международным участием «Современные аспекты лечения термической травмы», 22-24 сентября 2011 г. (Санкт-Петербург, Россия);

- 5-й Санкт-Петербургский венозный форум «Диагностика и лечение острых венозных тромбозов и хронической венозной недостаточности, 7 декабря 2012 г. (Санкт-Петербург, Россия);

- III Национальный конгресс «Пластическая хирургия», 12-14 декабря, 2012 г. (Москва, Россия);

- XII Internationaler Medizinischer Kongress Euromedica-Hannover «Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Behanbilitation», 4-5 June 2013 (Hannover, German);

- IV съезд комбустиологов России, 14-16 октября 2103 г. (Москва, Россия);

- Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Ожоги и медицина катастроф», 11-13 октября 2014 г. (Уфа, Россия);
- Конференция «Актуальные вопросы лечения термической травмы», 7-11 сентября 2015 г. (Якутск, Россия);
- Internationaler Medizinischer Kongress Euromedica-Hannover «Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation», 24-25 Mai 2016 (Hannover, German);
- V Съезд комбустиологов России, Международная конференция «Термические поражения и их последствия», 31 октября - 3 ноября 2017 г. (Москва, Россия);
- Всероссийская конференция с международным участием «Актуальные вопросы комбустиологии», 1-5 октября 2019 г. (Сочи, Россия).

Реализация результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в практику работы ожогового отделения ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России и КГБУЗ «Владивостокская детская поликлиника № 5» (Акт о внедрении материалов диссертационного исследования Митряшова К. В. в практическое здравоохранение № 1 от 07.09.2020).

Материалы диссертации используются при проведении учебных занятий в Школе Биомедицины ДВФУ и на кафедре микробиологии и вирусологии ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Учебно-методические материалы: приложение к методическим рекомендациям для студентов, обучающихся по специальности Лечебное дело (3-й курс), Акт о внедрении № 1 от 08.10.2020).

Публикация материалов исследования

По теме исследования опубликовано 13 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК. Написана в соавторстве Глава 3 в монографии «Оценка клинической эффективности гистозэквивалент-биопластического материала в хирургии / под редакцией Е. В. Зиновьева. – СПб. : Своё издательство, 2016».

Личный вклад автора

Автор самостоятельно составил аналитический обзор литературы, провел отбор пациентов, лично выполнил весь объем клинических исследований, участвовал в проведении лабораторных исследований, курировал больных и проводил лечение. Автором самостоятельно составлена база данных, проведена статистическая обработка, обобщение полученных результатов, формулирование выводов и составление практических рекомендаций. Концепция исследования разработана совместно с научным руководителем.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 162 страницах машинописного текста и состоит из введения, шести глав, заключения, списка литературы, списка сокращений, приложений. Диссертация содержит 40 таблиц и иллюстрирована 19 рисунками. Список литературы состоит из 259 источника, включая 156 публикаций отечественных авторов и 103 зарубежных авторов.

Автор выражает слова признательности и благодарности д. м. н. В. А. Шарковой, д. м. н. А. Э. Бобровникову, д. м. н. Г. В. Рева за помощь при выполнении работы.

ГЛАВА 1. ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Определение, проблематика, морфологические изменения в пограничной ожоговой ране

Ожоги сохраняют шестое ранговое место в структуре общего травматизма [19, 58, 121]. Особое место занимают ожоги II степени (классификация ожогов по МКБ 10-го пересмотра), при которых погибает не только эпидермис, но частично и дерма, и самостоятельная эпителизация наблюдается через 18-21-й день после травмы. До 80 % больных, госпитализируемых в ожоговые стационары, имеют ожоговые раны II степени, у 49,8 % (из них дети – 81,7 %) с площадью поражения до 10 % ПТ [5, 10, 97, 49]. Евдокимов В. И., Коуров А. С. (2018) после анализа 1649 научных журнальных публикаций отечественных авторов за 2005-2017 гг. отмечают, что поверхностные и ограниченные ожоги исследовались в меньшей степени, хотя в реальности они преобладают [52].

В литературе значительное внимание уделяется вопросу классификации глубины термического поражения. В 1960 году на 27-м Всесоюзном съезде хирургов была принята четырёхступенчатая классификация, где III степень разделялась на две ступени: IIIa степень – дермальные ожоги, частичное повреждение дермы и IIIб степень – глубокие дермальные ожоги, когда повреждается кожа на всю толщину. К этой же группе относили ожоги с частичным повреждением подкожно-жирового слоя. Ожоги IIIa степени лечили консервативно и относили к поверхностным, ожоги IIIб степени требовали оперативного восстановления, их относили к глубоким. В связи с переходом на МКБ-10, в России стали использовать трехступенчатую классификацию степени (глубины) ожога. По Международной классификации болезней 10-го пересмотра (текущая версия) ожоги IIIa степени относят ко II степени (потеря эпидермиса).

Авторы для определения этой группы ожогов продолжают использовать различные термины – ожоги IIIa степени, ожоги II степени, пограничные, дермальные ожоги, в зарубежной литературе – «partial-thickness burns» или «second-degree» [6, 7, 24, 35, 51, 59, 66, 70, 76, 127, 131, 163, 175, 247].

По мнению Клячкина Л. М., Пинчука В. М. (1969) ожоговую травму отличает полиморфизм, одновременное нахождение на одной площади разных по глубине участков повреждения, сочетание поверхностного и глубокого ожога. Клинически установить различия между участками ожога IIIa и IIIб степени в первые часы, а иногда даже дни болезни чрезвычайно трудно. У детей, пожилых людей на участках с тонкой кожей ожоги нередко оказываются более глубокими, чем казались при первичном осмотре [68]. Будкевич Л. И. с соавт. (2006), отмечает, что дифференциальная диагностика ожоговых ран IIIa и IIIб степени важна для выбора тактики лечения – оперативного или консервативного. Ранняя диагностика глубины повреждения тканей ожоговой раны затруднена и не позволяет в первые дни после травмы дифференцировать ожоги без использования специальных диагностических методов, что недоступно большинству ожоговых стационаров [38]. Monstrey S. и соавт. (2008), Кравцов А. В. и соавт. (2017) подчёркивают, что правильное определение глубины поражения при первичном осмотре, отмечается только в 60-75 % случаев [100, 163]. Еремеев С. А. и соавт. (2013) отмечает, что положительные результаты лечения с пограничными ожогами кистей констатируются лишь в 38 % случаев, что связано в 49 % с неверной диагностикой глубины ожога [54].

Большинство исследователей считают, что ожоговая рана не является стабильным образованием. На фоне нарушения кровообращения и развития воспалительной реакции может наступить феномен вторичного углубления раны. Ожоги IIIa степени «углубляются» до IIIб степени. У больных с площадью пограничных ожогов более 20 % п.т. травма сопровождается шоком и ожоговой болезнью и происходит углубление ожоговых ран, которое во многом определяет тяжесть заболевания и его прогноз [11, 71, 83, 102, 132, 148]. При неблагоприятном течении раневого процесса дериваты кожи, в которых

происходит самостоятельная эпителизация ран, вовлекаясь в паранекротическую зону, погибают и рана заживает вторичным натяжением с формированием рубца. У части больных происходит рубцовое перерождение самостоятельно эпителизовавшихся участков, что особенно актуально для детского возраста, частей тела с более тонкой кожей, суставов, тыльных поверхностей кистей и стоп. По данным ряда авторов, у детей ожоги IIIa степени, заживающие при консервативном лечении в сроки более 3-х недель, образуют гипертрофические рубцы и рубцовые деформации в 39,5-57 % случаев [24, 25, 66].

Крутиков М. Г., Рахаев А. М. (2000), Бобровников А. Э. (2012), Зиновьев Е. В. и соавт. (2013) считают, что такие ожоги отличает «мозаичность» поражения, вероятность «углубления» ран, трудность ранней диагностики. По их мнению, ожоги II степени, правильно называть не поверхностными, а промежуточными, дермальными или пограничными ожогами. Этот термин, по мнению авторов, наиболее точно характеризует ожоги II степени, так как позволяет методически правильно и наиболее объективно, на основании клинико-морфологических данных разрабатывать тактику и методику их лечения [34, 59, 76]. Алексеев А. А. (1999), Тюрников Ю. И. (2012) отмечают, что внедрение методов РХЛ дают веские основания для исключения выделения IIIa степени, так как она наиболее трудно диагностируется, сдерживает РХЛ формальным отношением к поверхностному ожогу [11, 138]. К пограничным ожогам относят полиморфные ожоговые раны IIIab степени, которые подлежат раннему хирургическому лечению [24, 35, 102]. В классификации ожоговых ран предложенных Э. Я. Фисталем в 1998 году к пограничным ожогам, относятся ожоговые раны II степени (по МКБ-10) – дермальный поверхностный ожог [71].

Большинство авторов придерживается мнения, что такое промежуточное положение пограничных ожогов вызывает известные трудности при выборе тактики лечения. Необходимость одновременного сочетания двух методов лечения – консервативного и оперативного – отражается на лечебном процессе и подчёркивает их клинические особенности, а формирование ожогового струпа и частые неудовлетворительные результаты консервативного лечения приближают

данную группу в плане выбора лечебной тактики к глубоким ожогам [105, 146, 164].

1.2 Местные патогенетические нарушения и роль условно-патогенных микроорганизмов в патологии заживления ожогов

Гибель тканей при ожогах является следствием воздействия нескольких причин, которые разделяют на первичные и вторичные (поздние) повреждающие факторы. Термический агент, вызывающий денатурацию белка и гибель клеток, является непосредственным повреждающим фактором. Вторичным фактором служит местная воспалительная реакция, которая приводит к альтерации клеток кожи. Воспалительный процесс сочетается с бактериальным обсеменением ожогов и механической травмой при уходе за раневой поверхностью [37, 101, 113, 258].

По мнению Подойницына М. Г. с соавт. (2015), Тюкавина А. И. (2017) большое значение имеет распространённость и выраженность воспалительной реакции в ране и местные микрососудистые нарушения в повреждённой дерме. Отмечено, что углубление ожогов связано с повреждением оставшихся дериватов кожи, эпителий которых является субстратом для самостоятельной эпителизации ожоговых ран [106, 137]. В многочисленных работах подчёркивается, что местный инфекционный процесс составляет пусковой механизм для системной воспалительной реакции и осложнений ожоговой болезни и является причиной 75 % летальных исходов при обширных ожогах. Воспаление подавляет репаративные процессы, замедляет заживление поверхностных ожогов и созревание грануляционной ткани, препятствует приживлению кожных лоскутов, способствует избыточному рубцеванию ожоговых ран и контракции кожных лоскутов, увеличивает расходы на лечение [2, 8, 45, 57, 116, 173, 174, 203, 213].

Принято считать, что инфекция у обожженных – результат повреждения кожного барьера, нарушения микроциркуляции, снижения гуморального и клеточного иммунитета. Это приводит к изменению микробиоценоза и появлению в ране УПМ, которые активируют свои факторы патогенности [98, 108, 113, 156,

170, 193]. Частота развития инфекционных осложнений находится в прямой зависимости от общей площади и глубины поражения. При общей площади ран более 20 % ПТ или более 10 % глубоких ожогов вероятность развития инфекционных осложнений возрастает в несколько раз [74, 159, 246].

Инфекционный процесс, по В. А. Pruitt (1998), имеет три стадии: контаминации, колонизации или пролиферации и инвазии.

В стадии контаминации происходит обсеменение, загрязнение ожоговой раны и струпа микробами внешней среды и кожными комменсалами. Микробы не размножаются, не оказывают патогенного влияния и легко удаляются с поверхности ран. Отсутствие кровотока в повреждённых тканях делает невозможным доставку иммунных клеток и антител к очагу поражения, наступает стадия колонизации ожоговых ран. Микроорганизмы фиксируются на влажной, аваскуляризированной поверхности, состоящей из коагулированных белков и представляющий хороший субстрат для размножения и дальнейшей диссеминации по поверхности и в глубину раны. Микроорганизмы, обладающие факторами патогенности и инвазивности, в благоприятных условиях проникают из зоны некроза в зону паранекроза и здоровые ткани, где, размножаясь, выделяют токсины и ферменты, и наступает стадия инвазии или раневой инфекции. Эту стадию морфологически разделяют на микроинвазию (фокусы микроорганизмов в зоне паранекроза), генерализацию (проникновение микроорганизмов в глубже лежащие здоровые ткани) и микрососудистую (появление микробных эмболов в мелких кровеносных и лимфатических сосудах) [116, 173, 189].

По данным литературы, в процессе инфицирования ожоговых ран отмечается характерная ротация микрофлоры. Под действием термического агента происходит гибель всей нормальной микрофлоры кожи, поэтому сразу после повреждения ожоговая рана стерильна, но в последующие 48 часов происходит активное «заселение» кожными комменсалами. На 5-7-е сутки после травмы представители эндогенной флоры больного постепенно «вытесняются» резистентными грамположительными микроорганизмами и увеличивается

количество грамотрицательных палочек. Эти бактерии склоны к выработке ферментов агрессии – коллагеназ, протеаз, липаз, эластаз, гиалуронидаз, и при заселении глубоких слоёв кожи происходит повреждение сохранившихся эпидермальных ростковых зон и вторичное «углубление» пограничных ожоговых ран. Если проводится консервативное лечение у больных с обширными ожогами и сопутствующим вторичным иммунодефицитом и раны длительное время остаются открытыми, на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия происходит заселение ран УПМ, представленной полирезистентными стафилококками, неферментирующими грамотрицательными палочками, грибами [21, 83, 99, 166, 193]. Многие исследователи связывают ротацию микрофлоры со сроками госпитализации и внутрибольничным инфицированием.

Внутрибольничная инфекция (ВБИ) характеризуется перекрёстным инфицированием, высоким процентом микробных ассоциаций, неферментирующих грамотрицательных бактерий, полирезистентных микроорганизмов, нарастанием микробного загрязнения ран. Госпитальные штаммы представляют наибольшую опасность для обожженных, обладая высокой степенью резистентности к антимикробным препаратам, выраженной вирулентностью и патогенностью [1, 40, 42, 53, 98, 133, 159, 179].

Среди УПМ в последние годы зарубежные авторы особо выделяют шесть лидирующих видов микроорганизмов представляющих наибольшую опасность для развитых и развивающихся стран. Эти УПМ являются постоянными обитателями различных экосистем организма, обладают способностью быстро приобретать устойчивость ко многим антибактериальным препаратам и передавать ее другим бактериям. К этой группе относят два вида Грам (+) коков – *Enterococcus faecium* и *Staphylococcus aureus*, три вида Грам (-) палочек – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacteriaceae* spp. Для обозначения этой группы УПМ используют акроним «ESKAPE». Микроорганизмы этой группы отличает высокое распространение в ЛПУ, они обладают врождённой устойчивостью к некоторым антимикробным

препаратам, склонны к образованию микробных сообществ [47, 50, 73,188, 221, 222, 229, 249].

Ранее большинство авторов признавало, что микробное загрязнение раны более 10^5 КОЕ на 1 г ткани считается критическим уровнем микробной колонизации ран и служит основанием для диагностики инвазивной раневой инфекции. Однако исследования последних лет показали, что обсеменённость раны более 10^5 КОЕ на 1 г ткани, коррелирует с гистологическими доказательствами раневой инфекции только в 50 % случаев. На сегодняшний день считается, что обсеменённость микроорганизмами может считаться показателем возможности её инфицирования и является её доказательством при наличии дополнительных признаков.

В клинической практике критериями клинической значимости для условно-патогенных бактерий является совокупность следующих признаков: обнаружение микроорганизмов в концентрации более 10^5 КОЕ в 1 мл отделяемого из раны, двух- трёхкратное выделение возбудителя из раны, наличие специфических иммунологических сдвигов, наличие соответствующей клинической картины [8, 48, 113, 117, 139]. Сложность определения клинически значимого возбудителя обусловлена видовым полиморфизмом, обнаруживаемых микроорганизмов, их ассоциативным характером, преобладанием условно-патогенных штаммов, постоянными изменениями в бактериальной экосистеме ожоговых стационаров под действием различных факторов [18, 45, 82, 120, 158].

Основываясь на данных, что первые 48 часов в ожоговой ране отмечается микробная контаминация и начало колонизации, микробы не фиксированы и могут быть легко удалены. Наиболее рациональным считается хирургическая обработка раны с целью удаления нежизнеспособных тканей до начала инвазии и развития раневой инфекции. Это стратегия лечения получила название «раннее хирургическое лечение». Она реализуется чрез выполнение первичной хирургической обработки ран (ПХО) или дебридмента (очищения) ожоговых ран [4, 10, 14, 15, 25, 35, 65, 127, 140, 145, 164, 236, 247].

Между тем микробиологические исследования ран после ПХО показали, что даже при использовании антимикробных препаратов в 40 % случаев происходит контаминация ран госпитальной микрофлорой, что приводит к замедлению заживления, лизису кожных лоскутов при АДП, а при обширных ожогах вызывает системную воспалительную реакцию [86, 153, 155, 186, 237].

1.3 Местное лечение пограничных ожоговых ран

Долгое время в лечении пограничных ожогов преобладал открытый метод ведения ран, основанный на высушивании тканей, с целью предотвращения развития микроорганизмов в ране [11, 209]. Обожжённые поверхности обрабатывали химическими веществами, способными коагулировать белки или имеющими гиперосмолярную активность, использовали влажно-высыхающие повязки с антисептиками. Широко применяли разнообразные технические устройства: инфракрасные излучатели, вентиляторы, локальные изоляторы, аэротерапевтические установки, флюидизирующие кровати, световые установки. Сформированный сухой струп являлся своеобразной «биологической» повязкой. При заживлении под струпом проявляются биологические особенности эпителия – способность выстилать живую ткань, ограничивая её от внешней среды [87].

Ряд авторов считают, что высушивание ожоговой поверхности купирует воспаление в ране, снижает тяжесть интоксикации и частоту осложнений, а при обширных ожогах препятствует водно-электролитным потерям из ран. [37, 103, 141, 131].

Однако, по мнению других авторов, ведение ожоговых ран сухим способом не лишено недостатков. При высушивании и дегидратации раны отмечается усиление болезненности, смена повязок сопровождается повреждением эпителия, пограничные ожоговые раны высыхают, погибают оставшиеся эпителиальные элементы не только в самой ране, но и в зоне парабиоза. Сухой струп замедляет темп контракции и эпителизации раны. Струп не является надёжным барьером для защиты раны от вторичного инфицирования и сам является благоприятной средой для размножения микроорганизмов [7, 45, 69]. Метод не потерял своей

актуальности при лечении поверхностных ожогов, донорских ран как временная мера для консервации струпа при лечении глубоких обширных ожогов.

На сегодняшний день при лечении ожогов II степени большинство исследователей считают закрытый метод более эффективным. В ряде публикаций показано, что под плёночными повязками создается влажная среда, которая обеспечивает благоприятное протекание всех процессов заживления. Отмечено снижение степени бактериальной обсеменённости ран, усиливается макрофагальная реакция и фагоцитарная активность. В условиях влажной среды поддерживается постоянная температура и влажность, нормализуется микроциркуляция, нейтрализуется рН раневого экссудата и снижается тканевой ацидоз. Это приводит к быстрой элиминации токсических продуктов распада тканей и бактериальных токсинов. К положительным клиническим эффектам влажной среды относят уменьшение болезненности ожогов под плёночными повязками и лучшая переносимость больными [62, 75, 128, 157].

Мензул В. А., Кобелев К. С. (2017) описывают результаты лечения 90 пациентов с ожогами II степени при использовании плёночной повязки «Menzul dressing». Авторы отмечают, что ведение ран под повязками ускоряет заживление ожогов и создает более комфортные условия лечения для пациентов и медицинского персонала. На фоне проводимого лечения самостоятельная эпителизация отмечена в 100 % случаев, в группе сравнения – только в 75 % [69].

В то же время другие авторы отмечают, что отсутствие у плёночных повязок дренирующих свойств делает невозможным их использование при лечении инфицированных ожоговых ран, с микробной обсеменённостью более 10^4 КОЕ /см² раны, постоянная окклюзия ран замедляет течение раневого процесса, в 25-75 % случаев развиваются нагноения ран. Большинство авторов подчеркивают, что наилучшие результаты отмечены при использовании влажного метода, начиная со второй фазы раневого процесса. При свежих ожогах используют защитные повязки, предотвращающие проникновение микроорганизмов на раневую поверхность, а так же ограничивающие испарение влаги [128, 135].

В клинической практике наибольшее распространение получили сетчатые атравматичные раневые повязки (АП). Данные перевязочные материалы относительно дешевы по сравнению с интерактивными гидрогелевыми и гидроколлоидными повязками, воздухопроницаемы, не препятствуют дренированию экссудата, не травмируют ткани при перевязках, могут сочетаться с другими необходимыми компонентами (антисептики, ферменты, стимуляторы репарации), длительное время находятся на ранах без необходимости замены. Большинство авторов считают, что использование АП – это наиболее эффективный способ местного лечения ожогов II степени в условиях влажной среды и находят их использование экономически целесообразным за счет сокращения сроков госпитализации, количества перевязок [11, 23, 54,62, 75, 223, 242]. Максютя В. А., Адамакин А. Л. с соавт. (2012) описывают успешный опыт применения АП у пострадавших с пограничными ожогами, у всех пациентов отмечена тенденция к снижению бактериальной обсеменённости ран, эпителизация наступала на $18,6 \pm 3,2$ сутки [77, 90]. На российском рынке группа АП представлена отечественными медицинскими изделиями «Воскопран» и «Парапран», а также зарубежными аналогами «Bactigras», «Acticoat», «Бранолин», «Meritel» и другими. «Влажное» ведение раны с использованием АП сегодня считается стандартным методом лечения пограничных ожоговых ран. По мнению Бобровникова А. Э. (2012) основой тактики местного консервативного лечения ожоговых ран является не выбор конкретного препарата, а чередование влажного и сухого метода, направленных на создание оптимальных условий для регенерации в зависимости от локализации ожога, площади ран, стадии течения раневого процесса и наличия инфекции. Консервативное ведение ран с использованием современных перевязочных средств и методов сокращает длительность лечения при пограничных ожогах в среднем на 2,1 день [34].

Таким образом, ведение пограничных ожоговых с использованием АП, сокращает сроки эпителизации ран, уменьшает количество АДП, улучшает отдалённые результаты лечения.

Однако предложенные методы не препятствуют развитию раневой инфекции. Большинство авторов признаёт, что при обширных ожогах тактика ведения ран во «влажной» среде не рациональна, так как не снижает летальность и количество осложнений ожоговой болезни [12, 22, 33, 145, 183, 198].

Надо отметить, что в связи с этими обстоятельствами ряд авторов в лечении пограничных ожогов стали применять хирургические методы, доказавшие свою эффективность при лечении глубоких ожогов.

Активная хирургическая тактика – тангенциальная некрэктомия (ТН) с одномоментной кожной пластикой цельными лоскутами для глубоких дермальных ожогов – была предложена Jancekovic Z. в 1970 году. Monafu W. W. (1974), Burke J. F. и соавт. (1974) усовершенствовали хирургический метод лечения пограничных ожогов, но основными принципами остаются те, которые предложил Z. Jancekovic [161, 172, 204, 214, 215, , 243, 244, 255]. В основе РХЛ лежит патогенетический подход удаления нежизнеспособных тканей как источника воспаления. АДП препятствует потерям из ран, вторичному инфицированию ран, происходит максимально раннее восстановление утраченного кожного покрова. Внедрение в клиническую практику РХЛ позволило уменьшить количество гнойно-септических осложнений, снизить смертность среди больных с обширными ожогами, улучшить отдалённые косметические и функциональные результаты лечения. Метод нашёл широкое применение у больных с обширными ожогами в функционально значимых областях, в педиатрической практике [24, 35, 66, 147, 198, 216, 220].

С целью совершенствования РХЛ предложены различные способы ранней диагностики глубины поражения кожного покрова – тепловизионный метод, метод инфракрасного зондирования, метод доплеровской флоуметрии для определения показаний к оперативному лечению. Благодаря применению инструментальных методов диагностики удалось отказаться от неоправданных оперативных вмешательств у пострадавших с пограничными ожогами [15, 38, 65].

Параллельно идёт поиск новых селективных методик удаления погибших тканей, предложены методы санации ожоговых ран гидрохирургической

обработкой, ультразвуковой кавитацией, радиочастотной и лазерной абляцией [14, 233].

Несмотря на теоретическую обоснованность и видимые очевидные преимущества РХЛ у больных с пограничными ожогами в отличие от глубоких ожогов, оно не получило широкого распространения в России. Причинами отказа от РХЛ являются трудности с верификацией поверхностного и глубокого ожога в первые сутки после травмы, полиморфизм и мозаичность пограничной ожоговой раны, «непредсказуемость» жизнеспособности эпителия дериватов кожи, большая операционная травма для больного, сопровождающаяся массивной кровопотерей. При РХЛ отмечаются случаи значительной потери аутодермотрансплантатов, по данным некоторых авторов – до 30 % АДП [15, 39, 86, 112, 146, 155, 182, 202, 219].

1.4 Определение и классификация современных раневых покрытий

Новые подходы к лечению пограничных ожогов связывают с созданием современных раневых покрытий, некоторые авторы используют термин – «эквиваленты кожи». За рубежом широкое распространение получили термины «artificial skin», «dermal regeneration templates», «skin substitutes» [16, 17, 64, 124, 125, 126, 134, 118, 149, 154, 165, 190, 169, 176, 185, 192, 195, 201, 208, 212, 217, 230, 232, 235, 238, 239, 245, 252, 253, 256, 257, 259].

Shores J. T., Gabriel A., Gupta S. (2007) относят к заменителям или эквивалентам кожи разнородную группу РП, которые обладают морфологическим сходством и функциями нормальной кожи, предназначенные для временного или постоянного замещения кожного покрова, когда использование кожного лоскута нежелательно или невозможно. Некоторые типы РП основанные на принципах тканевой инженерии, не всегда в полной мере удовлетворяют этому определению, так что можно считать его в некоторой степени условным [234].

Pruitt B. A. и Levine N. S. (1984) описали характеристики «идеального» РП: отсутствие антигенных свойств, тканевая совместимость, низкая токсичность, проницаемость для паров воды и непроницаемость для микроорганизмов, быстрая

адгезия к дну раны, достаточная пористость для миграции клеток и прорастания сосудов, пластичность и эластичность для моделирования на ранах любой формы, структурная стабильность, управляемая биodeградация, длительный срок хранения, относительно низкая цена [224].

Одно из основных требований, предъявляемое к РП при лечении больных с пограничными ожогами, – барьерная функция, способность препятствовать проникновению патогенной микрофлоры из внешней среды в рану [16, 17, 32, 107, 118]. Организованные ткани обладают врождённым свойством подавлять рост бактерий. Антибактериальные свойства кожного лоскута проявляются сразу после трансплантации, до того как лоскут васкуляризируется и приживает к ране. Это качество присуще и другим типам биологических покрытий – аллокоже, ксенокоже, амниотической мембране [126, 210, 226, 248]. Защита от проникновения микроорганизмов и торможение их размножения у синтетических аналогов кожи выражено значительно слабее [227, 238]. Барьерные свойства достигаются путем использования полупроницаемых мембран, особенно если в них добавлены антибактериальные добавки, такие как ионы серебра. Вторым важным свойством является степень адгезии ко дну раны, что предотвращает формирование пустот, где может скапливаться экссудат и размножаться патогенная микрофлора. Быстрая миграция иммунных клеток и гуморальных факторов еще один барьер на пути пролиферации микрофлоры [171]. Полимерные матрицы очень быстро разрушаются под действием микробных протеаз, поэтому все исследователи сходятся во мнении, что эффективное применение РП возможно лишь в ране с низкой микробной обсеменённостью и освобождённой от некротических тканей [16, 17, 56, 134].

На сегодняшний день общепринятой классификации РП не существует. Наиболее широко распространена классификация, предложенная Т. Lazic и V. Falanga (2010). РП разделяются на группы по происхождению (биологические, искусственные), по анатомической структуре (эпидермальные, дермальные и композитные), по назначению (временные, постоянные), по присутствию

клеточного компонента (клеточные, бесклеточные) [208]. Другой вариант классификации предложил Р. Kumar (2008). Он разделил РП на классы [207].

В I класс вошли РП, не содержащие живых клеток, основное назначение которых, восстановление барьерных функций кожи. Наиболее известный представитель – РП Biobrane [194, 258]. На российском рынке представлено РП Suprathel [25, 144]. Во II класс вошли эпидермальные клеточные продукты (EpiDex®, EpiCel®, Apligraf®), дермальные бесклеточные продукты природного происхождения (Permacol®, Matriderm®, Alloderm®, OASIS Wound Matrix®) [165, 169, 223]. В III класс вошли биологические покрытиями композитные клеточные и бесклеточные продукты биоинженерии (INTEGRA Dermal Regeneration Template®, Orcel®, Apligraf®) [245, 256, 259]. В лечении пограничных ожогов нашли применение представители всех трёх классов современных РП.

1.5 Применение современных раневых покрытий в местном лечении пограничных ожоговых ран

Препараты природного происхождения используются в лечении ожогов с 1881 года, когда J. N. Girdner представил опыт использования кадаверной кожи у 10-летнего ребенка с ожогом верхней конечности [цит. по 161]. В группу биологических РП входят различные варианты консервированной кожи или дермы, амниотической оболочки человека или животных. По мнению большинства авторов, аллокожа оптимальный вариант РП для временного закрытия пограничных ожогов после иссечения на уровне глубоких слоев дермы. Наиболее распространено посмертное донорство. При использовании аллокожи уменьшаются потери воды и белка через испарение. Аллокожа предотвращает высыхание раневой поверхности и подавляет пролиферацию микроорганизмов. Больные отмечают уменьшение болевых ощущений, что способствует ранней активизации. Биологические покрытия обладают хорошей адгезией ко дну раны, снижают потери тепла и смягчают гипер метаболический ответ в период ожогового шока. Так же в ряде работ выявлено преимущество биологических

покрытий перед местными антимикробными препаратами при лечении пограничных ожогов. Авторами отмечено, что защитное действие на сохранившиеся дериваты кожи во многих случаях вызывает феномен реваскуляризации остатков некротических тканей, что снижает необходимость в АДП [3, 13, 104, 127, 195, 205].

Однако в России метод не получил широкого распространения. Это связано с неизбежной выраженной иммунной реакцией отторжения, угрозой переноса трансмиссивных инфекций, отсутствием постоянного доступа к донорскому материалу – «Банков кожи», нерешённые этические и законодательные вопросы посмертного донорства [11, 22, 191].

Современной тенденцией является создание препаратов бесклеточной дермы. Удаление клеточного материала значительно снижает антигенные свойства, обеспечивает постоянное приживание такого покрытия к раневому ложу с прорастанием сосудов и постепенным заполнением собственными клетками реципиента. Для снижения антигенных свойств кожи, угрозы переноса инфекций и создания запасов предложены различные технологии консервации. Одним из распространённых способов консервации кожи является лиофилизация. В некоторых странах получила развитие криоконсервация при температуре жидкого азота и консервация в глицерине высокой концентрации. Эти методы обеспечивают поддержание определённого уровня жизнеспособности тканей даже после длительного хранения и сохраняют барьерную функцию аллокожи [12, 104, 190, 195, 197, 224, 230].

Максюта В. А. (2012) в своей работе, основанной на наблюдениях за 136 больными с ожогами II степени, показал, что высокой эффективностью обладает лиофилизированная ксенонокожа. Отчётливый эффект отмечен по снижению количества патогенной флоры в ране, к концу первой недели бактериальная обсеменённость снижается до уровня менее 10^5 КОЕ/г [77]. Солошенко В. В., Носенко В. М. (2014) изучили результаты лечения 33-х шахтёров с обширными пограничными ожогами (более 50 % п.т.). Наличие дермального ожога было подтверждено лазерной доплеровской флоуметрией. Больным в первые - вторые

сутки была выполнена дермабразия или тангенциальная некрэктомия с закрытием участков поверхностного ожога лиофилизированными ксенотрансплантатами. Авторы отмечают снижение количества АДП, уменьшение количества осложнений и длительности стационарного лечения на 27 % [127]. Однако широкое применение консервированных аллотрансплантатов и бесклеточных препаратов кожи ограничивается количеством доноров, нерешёнными этическими и правовыми вопросами трансплантологии, дорогостоящими и трудоемкими технологиями получения и высокой ценой.

Указанные недостатки трансплантации кожи, послужили толчком к возникновению принципиально нового подхода к восстановлению повреждённых тканей – клеточной и тканевой инженерии. Культивированный аутологичный эпидермис стал первым заменителем кожи такого типа. Технология была предложена J. Rheinwald и H. Green в 1975 году [228]. На основании данной технологии были созданы коммерческие продукты Epicel®, Celaderm®, MySkin®, Laserskin®, OrCel®. Ключевым недостатком данного метода является отсутствие в материале дермального слоя или его аналога, сложность и высокая стоимость культивирования клеток. Несмотря на хорошие клинические результаты, культивируемый эпидермис нашел очень ограниченное применение в лечении обширных ожогов [10, 231].

В России более широкое распространение нашел метод трансплантации, на пограничные ожоговые раны, культивированных аллофибробластов (АФ), предложенный в 1993 году Д. С. Саркисовым и усовершенствованный В. П. Тумановым и А. А. Алексеевым [136]. Многочисленные исследования показали, что при использовании АФ сокращается потребность в ресурсах донорской кожи, обеспечивается быстрая эпителизация раневой поверхности и своевременное восстановление целостности кожного покрова, улучшаются косметические и функциональные результаты [12, 55, 80, 129, 143].

Жиркова Е. А. (2011) считает, что основными механизмами стимулирующего влияния АФ на заживление ожоговой раны является участие ростовых факторов и цитокинов, образующихся в результате разрушения АФ и

стимулирующих пролиферативную активность клеток, синтез АФ коллагена, который играет роль временной экзогенной дермы, обеспечивающей необходимые условия для миграции сохранившихся кератиноцитов [55]. Hayashida K. (2012), Бобровников А. Э., Алексеев А. А. (2017) подчеркивают, что применение факторов роста и цитокинов, в том числе продуцирующих их аллогенных кератиноцитов и фибробластов, наиболее эффективно в составе перевязочных средств [33, 196].

В лечении пограничных ожогов наибольшее распространение по причине относительно низкой стоимости и длительных сроков хранения, простоты использования, получили временные неклеточные биотехнологические покрытия [64, 70, 78, 118, 160, 208, 224, 232, 235, 239, 247].

Первый двухслойный неклеточный эквивалент кожи Integra Dermal Regeneration Template, представили в 1981 году I. V. Yannas и соавт. Верхний слой, имитирующий эпидермис, состоял из полупроницаемой силиконовой мембраны, нижний дермальный – из волокон бычьего коллагена I типа. РП создавалось как альтернатива аллокоже при лечении глубоких ожогов, для закрытия ран после субфасциальной некрэктомии [245, 259].

Во всех типах современных РП присутствует два слоя – верхний слой, имитирующий эпидермис кожи и нижний дермальный слой, имитирующий дерму. Верхний слой состоит из прозрачного тонкого полупроницаемого листка полимера, как правило – это полиуретан, силикон, модифицированный коллаген, пептиды и другие материалы. Ключевой ролью наружной мембраны является обеспечение барьерной функции кожи – непроницаемость для микроорганизмов, и проницаемость для водяного пара и кислорода. Нижний слой изготавливают из различных природных или синтетических полимеров различного химического состава – на основе коллагена, полисахаридов, эластина, фибронектина, гиалуроновой кислоты и ряда других. Адгезия ко дну раны, ускорение репаративных процессов, направленная регенерация тканей происходит благодаря пористой структуре и химическому составу дермальной матрицы РП. В процессе биодеградации происходит полное замещение биополимерной матрицы

собственными тканями пациента. Современные раневые покрытия от плёночных, гидроколлоидных, гидрогелиевых, атравматических, сорбирующих повязок отличает присутствие пористой матрицы из биodeградируемых природных полимеров. Основное назначение традиционных повязок – лечебное воздействие на раневой процесс, современных РП – замещение функций кожи [32, 56, 134, 115].

Большое количество созданных к настоящему времени РП объясняется широким ассортиментом используемых биополимеров, поскольку именно физико-химические характеристики материала определяют их свойства. Характер заживления раны обеспечивает дермальная матрица, которая может включать в состав различные биоматериалы имитирующие внеклеточный матрикс. Особый интерес представляют РП на основе биополимеров коллагена, полисахаридов, гиалуроновой кислоты [107, 126, 152, 180].

Коллаген является основным белком внеклеточного матрикса дермального слоя. Свойства коллагена – способность ускорять заживление ран, усиливать адгезию тромбоцитов, стимулировать миграцию клеток кожи – обусловили его широкое применение в изготовлении РП. «Biobrane» используется в лечении ожогов с 1979 г., представляет двухслойное РП, где верхний слой – полупроницаемая силиконовая мембрана, выполняющая функции эпидермиса, а нижний слой состоит из бычьего коллагена I типа. Это первый продукт, который изначально позиционировали как более дешёвую и безопасную альтернативу аллокожи в качестве временного раневого покрытия в лечении дермальных ожогов. Greenwood J. E. и соавт. (2009) констатировали у 469 больных с пограничными ожогами, что РП Biobrane™ существенно уменьшает болевой синдром и укорачивает сроки госпитализации [194].

Сходным с «Biobrane» РП является «Suprathel». Синтетическое раневое покрытие представляет собой микропористую мембрану из сополимера полилактида, триметилен карбоната и лакто-капромера. Имеются исследования, в том числе и проведённые в России, которые показывают, что использование описанных выше РП в сочетании с дермабразией сокращает сроки лечения,

снижает потребность в АДП, уменьшает болевой синдром, снижает риски послеожогового рубцевания. Но в то же время при использовании РП, авторы в 10 % случаев отмечали нагноение ран и связывали это с отсутствием у повязки антибактериальной активности [25, 144].

В отечественной литературе описаны примеры эффективности использования РП на основе коллагена у больных с пограничными ожогами. Крылов К. М. и соавт. (2010) представили опыт использования оригинального продукта, представляющего коллагеновый гель с суспензией фибробластов в питательной среде ДМЕМ. Основываясь на наблюдениях за 29-ю пострадавших с ожогами II степени, авторы отмечают, что использование РП позволяет сократить сроки лечения, уменьшить количество перевязок, исключить формирование струпа, существенно уменьшить площадь АДП [93].

Другие авторы приводят клинические результаты об эффективности в лечении больных с обширными ожогами II степени двуслойной биологически-активной повязки, состоящей из кремнийорганического полимера «Карбосил-П», коллагена I типа с тромбоцитарным фактором роста. РП использовали у 82-х больных с обширными пограничными ожогами, с площадью более 10 % п.т. после ПХО ожоговых ран [30, 85, 130].

Исследования Р. Д. Бодун (2004) проводилось у 53-х больных с площадью пограничного ожога $20,4 \pm 13,6$ % п.т. и глубокого $5,7 \pm 5,3$ % п.т. Всем больным выполняли тангенциальную некрэктомию и использовали перфорированные плёнки из натуральной целлюлозы с диаметром пор 10 мкм «Копрофан» и нанесённого на них нативного коллагена. По мнению автора, применение биопокрытий с нативным коллагеном при лечении ожогов II степени повышает скорость эпителизации в 2-3 раза, обеспечивают более хорошие ближайшие функциональные и косметические результаты лечения, снижают микробную обсеменённость ран. Применение биопокрытий эффективно с первых суток лечения [36, 84]. Будкевич Л. И. и соавт. (2018) представили результаты международного многоцентрового исследования при использовании РП из нативного коллагена I типа у 94-х пациентов с пограничными ожогами кожи. По

мнению авторов, применение биопластического коллагенового материала позволяет сократить сроки эпителизации ран и в ряде случаев отказаться от оперативного вмешательства [67]. Недостатком коллагеновых покрытий является слабая устойчивость к деструкции в раневой среде, особенно под действием микробных протеаз. Для придания устойчивости в состав покрытия вводят сшивающий реагент. Продукты на основе коллагена – самый дорогостоящий класс раневых покрытий [160].

В качестве основы РП широко используют полисахариды, среди которых в отдельную группу можно выделить раневые покрытия на основе производных хитина, в частности хитозана. Уникальность хитозана заключается в его химической природе – катионный биodeградируемый полимер с собственной физиологической активностью [177, 178, 184, 250].

Погорелов А.Г. и соавт. (2012), Салахиддинов К. З. и соавт. (2013) показали хороший результат применения регенераторного комплекса у ожоговых больных, состоящего из РП «Биокол» и «Биокол-Гель». Данная композитная система состоит из латексной основы с инкорпорированным в нее водорастворимым полисахаридом. Были исследованы 40 больных с пограничными ожогами II степени, площадью от 4 до 80 (в среднем 42) % п.т. Всем больным выполняли хирургическую обработку ожоговых ран и наносили гель, а сверху накладывали плёнку «Биокол». В группе сравнения использовали гидрогелиевую повязку Гелепран™. При применении РП эпителизация регистрировалась через $19 \pm 2,1$ сутки, в группе сравнения через $21 \pm 3,4$ сутки. Отмечено в группе сравнения на 3-6 е сутки увеличение встречаемости *S. aureus* по сравнению с основной группой [118, 122].

Власов А. А. (2010), Большаков И. Н. и соавт. (2011) в своих работах приводят данные о лечебной эффективности нового класса биodeградируемых РП на основе полисахаридных биополимеров с использованием клеточных технологий для реконструкции обширной ожоговой поверхности. Экспериментальное исследование выполнено на 124 крысах-самцах, в клинических исследованиях приняли участие 20 пациентов с ожогами II степени и

площадью от 1 до 10 % п.т. Аппликацию РП «Коллахит-Бол» осуществляли в максимально раннем периоде после получения травмы, предварительно подвергая рану хирургической обработке. Исследование показало, применение РП позволило сократить продолжительность 1-й фазы раневого процесса и предотвратить инфицирование ожоговой поверхности, получить быстрый рост грануляций и эпителизации раны с удовлетворительными косметическими и функциональными результатами. Авторы отмечают, что АДП у больных основной группы не потребовалась [29, 41]. Зиновьев Е. В. и соавт. (2013) провели наблюдения на сорока крысах при лечении донорских ран после АДП различными РП и обнаружили, что наибольшая эффективность была при применении покрытий на основе полисахаридов [91].

Меламед В. Д. и соавт. (2016, 2017) провели доклинические исследования РП, содержащего внутренний слой нановолокнами хитозана диаметром 60-200 нм и более, подложку в виде нетканого материала из экструзионного полипропилена и съемного защитного слоя с малой адгезией к хитозану. Анализ результатов планиметрических исследований выявил достоверное ускорение заживления экспериментальных кожных ран у крыс. При использовании РП у 9-и больных отмечена оптимизация течения раневого процесса, заживление ран происходило интенсивнее, чем в группе сравнения. Отмечены антимикробные свойства РП с нановолокнами хитозана с концентрациями микроорганизмов от 10^2 до 10^4 КОЕ/мл, в зависимости от вида микроорганизма [79, 110, 111].

Ряд авторов описывает результаты исследования РП «Фолидерм-Гель». Покрытие представляет композиционное раневое покрытие: верхний слой – пленка толщиной 0,2-0,4 мкм из лавсана с множественными порами субмикронного размера, нижний слой – из хитозана. Наблюдения за 587-ю больными показали, что при использовании РП заживление ожогов на уровне сосочкового слоя происходит на $14,0 \pm 1,5$ сутки, а при поражении на уровне сетчатого слоя – на $22,3 \pm 2,5$ сутки. РП при аппликации на ожоговые поверхности оказывает комплексное лечебное действие, надежно защищает раны от инфицирования. В ходе клинических исследований установлено, что при

пограничных ожогах после хирургической обработки раны, первичная повязка является окончательной и не требует замены [4, 95, 96].

Филимонов К. А. и соавт. (2017) описывают опыт применения у 25-и пациентов использования отечественного РП «Хитопран» – изделия из нетканого биodeградируемого материала на основе электроформованных хитозановых микроволокон, армированных высокомолекулярным полиэтиленоксидом в качестве защитного слоя. Покрытия использовались после дермабразии или некрэктомии с использованием гидрохирургической системы. Авторы отмечают, что при ожогах II степени эпителизация ран наступала на 14-23-и сутки [94, 142].

1.6 Применение раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты в местном лечении пограничных ожогов

Гиалуроновая кислота (ГК) – гликозаминогликан, естественный компонент межклеточного вещества мягких тканей позвоночных – представляет перспективный материал в восстановительной хирургии ожогов. ГК ингибирует пролиферацию фибробластов и частично ограничивает формирование внеклеточного матрикса и коллагена, что играет определённую роль в предотвращении формирования рубцовой ткани. Композиты на основе ГК используют хирурги в качестве барьерного средства [31, 46, 114].

Наибольший опыт использования РП на основе ГК накоплен итальянскими авторами. Авторы отмечают, что при использовании материала отмечается эпителизация ран у всех пациентов к 29-м суткам, в то время как в группе сравнения в половине случаев потребовалась АДП. Также авторы сообщают о результатах лечения 300 детей, с использованием Hyalomatrix, отмечая, что у 83 % пациентов глубокие дермальные ожоги зажили самостоятельно к 21-м суткам, послеожоговые рубцы, потребовавшие коррекции, сформировались только у 4 % больных [199, 200, 251].

Ряд российских авторов описывают эффективность применения отечественного РП на основе гидрогеля гиалуроновой кислоты и наружной полупроницаемой мембраны в виде эластичной пленки из пептидного комплекса

толщиной от 350 до 500 мкм. Зиновьев Е. В. и соавт. (2016) наблюдали 39 пострадавших с дермальными ожогами, в лечении которых использовали РП на основе ГК Джи-дерм. Отмечено, что эпителизация ран ускорилась на 5-6-е суток, частота развития воспаления оказалась ниже на 10-28 % [91].

Барова Е. В. и соавт. (2016) исследовали применение РП на основе ГК у 16 детей с ожогами разной глубины и пришли к выводу, что применение биопокрытий на основе ГК является эффективным и перспективным методом замещения раневых дефектов у детей [89].

Борисов В. С. и соавт. (2016) включили в исследование 24 пациента с площадью поражения не менее 40 % п.т., где пограничные ожоги составляли от 5 до 20 % п.т. Отмечено снижение микробной обсеменённости ран в основной группе, однако разницу авторы находят недостоверной [43]. Алексеев А. А. и соавт. (2016) в своей работе описывают опыт лечения десяти пациентов с пограничными ожогами. Лечение начиналось в среднем в период на вторые-четвертые сутки после дермабразии ран синтетической щёткой и гидрохирургической системой Versajet. Срок эпителизации составил $15,0 \pm 6,2$ дня, наилучшие результаты были получены, если лечение начиналось на 1-2-е сутки после травмы. В работе отмечено снижение уровня микробной обсеменённости ран на один порядок за 5-7 дней. Авторы делают вывод, что предварительные результаты показали перспективу представленной технологии у больных с пограничными ожогами [10]. Бикташев В. С. и соавт. (2017) описывают опыт применения у 3-х детей и сообщают, что покрытие показало эффективность в лечении поверхностных ожогов, но не проявило действия на инфицированных ранах [27]. Стеценко Б. Г. и соавт. (2017) отмечают, что использование РП уменьшает риск реинфицирования раневой поверхности при проведении лечения в условиях стационара [92].

Таким образом, согласно обзору литературы, проблема улучшения результатов местного лечения пограничных ожогов остается актуальной. Всё более широкое применение в клинической практике находят биополимерные РП. В доступной литературе обнаружены единичные работы, посвящённые РП на

основе ГК, большая часть из них тезисного характера и основана на незначительном количестве клинических наблюдений.

Следовательно, актуально было провести сравнительную клинико-лабораторную оценку эффективности лечения пограничных ожогов с использованием традиционных атравматических повязок (АП) и РП на основе гиалуроновой кислоты. Несмотря на широкий арсенал современных технологий местного лечения пограничных ожоговых ран и достигнутый прогресс в этой области у части больных отмечаются замедленные сроки заживления ожогов. Многие исследователи связывают нарушение заживления ожогов с высокой степенью микробной контаминации ран, особенно нозокомиальной флорой. Изучение особенностей контаминации пограничных ожоговых ран микрофлорой и выявление клинически значимых нозокомиальных патогенов остаётся актуальной задачей.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследований

Для решения задач исследования был проведен анализ историй болезни 215-и пациентов ($n = 215$), находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России (690022, г. Владивосток, Проспект 100 летия Владивостока 161) с января 2013 г. по декабрь 2015 г. (Приложение А). Длительность наблюдения за пациентами – от 15-и до 35-и суток в период стационарного лечения и через 3, 6, 12 месяцев после выписки.

В исследование включили пациентов, у которых преобладали ожоги IIIа степени. Для определения ожогов IIIа степени в работе использовали термин «пограничный ожог».

Все пациенты исследуемой группы соответствовали критериям включения:

- ожоги IIIа степени;
- время поступления в стационар менее 6 часов с момента травмы;
- возраст от 18 до 60 лет;
- площадь ожоговых ран от 5 до 15 % ПТ;
- локализация ожогов туловище, верхние и нижние конечности;
- информированное согласие больного.

Критериями исключения пациентов из клинического исследования служили:

- ожоги II или IIIб степени;
- время поступления в стационар более 6 часов с момента травмы;
- возраст моложе 18 и старше 60 лет;
- площадь ожоговых ран менее 5 % и более 15 % ПТ;
- локализация ожогов на лице, шее, промежности, ожоги тыла кистей и стоп;

- наличие у больного ожогового шока, ожога дыхательных путей, некомпенсированных сопутствующих заболеваний включая эндокринные, аутоиммунные, психические заболевания, иммунодефицит, онкологические заболевания, беременность;
- отказ больного на участие в исследовании.

Ни одна из причин исключения из исследования не имела отношения к технологиям, используемых в местном лечении ран.

Методы лечения и клинических исследований, информированные согласия на участие и протоколы проведения обследования пациентов одобрены и утверждены на заседании Этического комитета ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет» Министерства образования и науки Российской Федерации (протокол № 3 от 23.12.2017, Дело № 2). Все участники исследования были ознакомлены с характером научной работы. На все выполненные обследования и манипуляции получено информированное добровольное согласие. Все клинические исследования были проведены с соблюдением стандартов Надлежащей клинической практики (GCP). За проведение исследований вознаграждение или иная финансовая поддержка производителями раневых покрытий не осуществлялась, конфликт интересов отсутствовал.

Диагностику степени глубины поражения кожного покрова производили, опираясь на характер термического агента и длительность его воздействия, наличие характерных изменений в ране (толстостенные пузыри или лишённая эпидермиса дерма ярко-розового цвета, тонкий светло-жёлтый или коричневый струп). Использовали диагностические пробы сосудистой и болевой чувствительности. В проведённом исследовании приняли участие 152 мужчины (70,7 %), и 63 женщины (9,3 %).

Известно, что первичные местные изменения при пограничных ожогах и дальнейшее протекание раневого процесса зависит от возраста, термического агента, площади ожогов, локализации ожоговых ран. У детей до 18-и лет и пациентов старше 60-и лет имеются особенности в клинической картине термических ожогов. Меньшая толщина кожи причина более выраженных

первичных повреждений тканей термическим агентом, ожоги нередко оказываются глубже, чем казались при первичном осмотре, ожоговая болезнь развивается при менее обширных поражениях и протекает тяжелее, у пожилых пациентов присутствуют выраженные висцеральные изменения возрастного характера [104].

В исследование вошли пациенты в возрасте от 20 до 59 лет, средний возраст составил $38,2 \pm 9,7$ года.

Причинами, вызвавшими большинство ожогов, были кратковременное воздействие на обнажённые участки тела открытого пламени – 51,6 % (n = 111) и горячей жидкостью – 40,9 % (n = 88), значительно реже пламенем вольтовой дуги без поражения током – 7,5 % (n = 16). Из исследования исключили больных с химическими ожогами, контактными ожогами, электротравмами, ожогами, полученными при горении или расплавлении одежды, длительного воздействия температурных агентов, так как эти факторы чаще вызывают глубокие ожоги, требующие оперативного лечения.

В исследование были включены пациенты с площадью ожоговых ран от 5 % до 15 % п.т. Выбранная нижняя граница площади ожогов – это показание для экстренной госпитализации в стационар для взрослых пациентов. Выбор верхней границы основан на факте, что ожоговая болезнь развивается у пациентов с площадью поражения более 15-20 % п.т. [87, 148]. Точно определить показатель «площадь ожогов» достаточно трудно из-за индивидуальных особенностей каждого человека. Была определена площадь ожоговых ран по «правилу ладони» – количеству ладоней, которые помещаются на поверхности ожога. По данным Yrager J. (1997) площадь ладони взрослого человека составляет от 1,1 % до 0,78 % п.т. Для целей данного исследования приняли допущение, что площадь ладони пациента составляет 1 % п.т., $170-200 \text{ см}^2$. Метод рекомендован к использованию у взрослых пациентов с ограниченными по площади и расположенными в различных частях тела ожогами [175]. Показатель измеряли в процентном соотношении к общей площади кожного покрова. В проведённом исследовании общая площадь ожоговых ран составила $8,1 \pm 2,41$ % п.т. У пациентов отмечались

ожоговые раны различной глубины от II до IIIа степени, но пограничные ожоги преобладали и занимали в среднем 75,3 % от площади всех ран (таблица 1).

Таблица 1 – Распределение больных по глубине ожогов (МКБ-10)

Группы больных	II степень, % п.т.	IIIа степень, % п.т.	IIIб степень, % п.т.	Общая площадь, % п.т.
от 5 до 7 % п.т.	0,9 ± 0,21	4,9 ± 1,14	0,6 ± 0,37	5,8 ± 0,86
от 8 до 10 % п.т.	1,1 ± 0,56	6,5 ± 1,01	1,4 ± 0,65	8,8 ± 0,79
от 11 до 15 % п.т.	1,4 ± 0,61	8,9 ± 1,09	1,9 ± 0,60	12,3 ± 1,38
Итого:	1,1 ± 0,51	6,1 ± 1,63	1,3 ± 0,52	8,1 ± 2,41

Ожоги IIIб степени составили в среднем $1,3 \pm 0,52$ % п.т., носили мозаичный характер и зажили самостоятельно. Результаты лечения во многом зависят от локализации ожогов. Участки с более тонкой подвижной кожей в функционально-значимых областях (кисти и стопы) при консервативном лечении пограничных ожоговых ран в большей степени склонны к формированию гипертрофических рубцов и контрактур. Большинство исследователей придерживается преимущественно оперативного подхода к лечению ожогов этих областей. При локализации ожогов на лице, шее, промежности, учитывая анатомо-физиологические особенности, основным является открытый метод лечения [35, 51]. В исследование вошли пациенты с локализацией ожогов на передней и задней поверхности туловища, верхних и нижних конечностях, нескольких частях тела (рисунок 1).

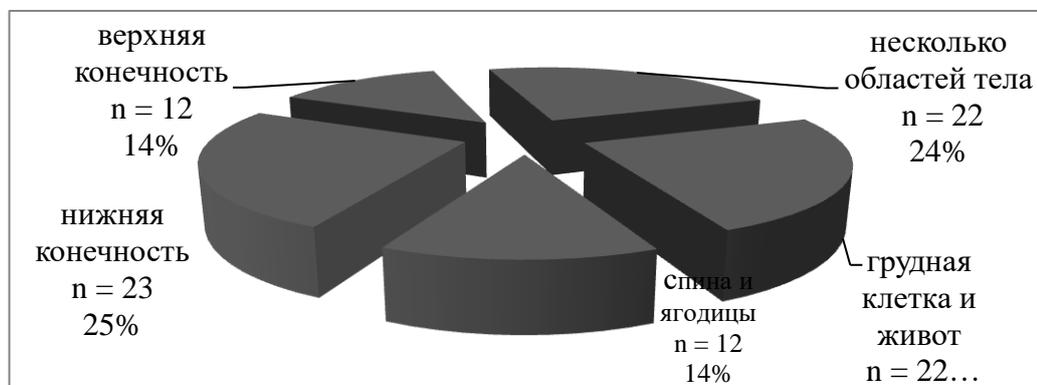


Рисунок 1 – Характеристика исследуемой группы по локализации ран

Оценивали общее состояния пострадавшего, учитывая совокупность клинических признаков – жалоб, механизма травмы, анамнеза жизни, результатов визуального осмотра, физикального обследования, лабораторных данных. Общее состояние 88-и пациентов (40,9 %) при поступлении в стационар оценили как средней тяжести, состояние 127-и пациентов (59,1 %) признали удовлетворительным. К третьим суткам состояние всех больных расценивалось как удовлетворительное. Всем пациентам рассчитали индекс Франка (ИФ) по формуле:

$$\text{ИФ} = S(\text{II}) + S(\text{IIIa}) * 3, \quad (1)$$

где $S(\text{II})$ – площадь ожогов II-IIIa степени;

$S(\text{IIIb})$ – площадь ожогов IIIb степени.

ИФ был менее 30 у всех пациентов, прогноз заболевания у всех исследуемых расценивали как благоприятный. У всех пострадавших отсутствовали клинические синдромы ожоговой болезни. В исследование не вошли пациенты с сопутствующими заболеваниями, которые могли повлиять на результаты лечения ожогов. Во всех наблюдениях с момента травмы прошло менее 6 часов ($M = 3,2 \pm 1,9$). Сроки поступления обусловлены исключением больных с вторично-инфицированными ранами. Критерием исключения был - госпитализация больных из других ЛПУ.

Лечение всех больных проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями, утверждёнными на Съездах комбустиологов России [81, 88, 145]. Всем больным при поступлении в стационар купировали болевой синдром, выполняли экстренную профилактику столбняка, проводили первичный туалет ожоговой поверхности. Рану и окружающую кожу охлаждали проточной холодной водой в течение 10-15 минут, осторожно очищали ожоговую поверхность от загрязнения, инородных тел, обрывков эпидермиса, экссудата и закрывали стерильной марлевой салфеткой в четыре слоя, пропитанной физиологическим раствором.

В лечении пограничных ожогов придерживались активной хирургической тактики. Согласно Клиническим рекомендациям «Хирургическое лечение

пострадавших от ожогов», 2015 год, оперативные вмешательства, выполненные на вторые-четвёртые сутки с момента ожога до развития в ране клинических признаков воспаления, относят к раннему хирургическому лечению (РХЛ) [145]. В исследуемой группе большинству больных 74,9 % (n = 161), РХЛ проводилось на вторые сутки; у меньшей части 25,1 %, (n = 54) – на третьи сутки, если травма произошла в выходные или праздничные дни

Ожоговые пузыри, отслоенный эпидермис, экссудат удаляли, используя марлевые салфетки, щетки. Участки некротизированной дермы, сформированный струп иссекали тангенциально послойно до «коровой росы» лезвиями для безопасной бритвы, ножом Гамби, на обширных участках использовали дисковый дерматом ДЭ 60-01 (производитель ЗАО «Ассоциация Аэрокосмических Инженеров»). При операции придерживались прецизионной хирургической техники для максимального сохранения жизнеспособных тканей, оставляя резерв для самостоятельной эпителизации кожи в зоне поражения за счёт сохранившихся дермальных дериватов. Гемостаз осуществляли прижатием марлевых салфеток с тёплым 2% раствором перекиси водорода на 5-10 минут, электрокоагуляцией точечных сосудов. Если дном раны являлись глубокие слои дермы с множественными участками оголённой мелкозернистой подкожно-жировой клетчатки, выполняли АДП перфорированным лоскутом (степень перфорации 1:2), что отвечает современным общепринятым стандартам лечения – эти больные исключались из исследования. Для закрытия раны после хирургической обработки в одной группе использовали раневое покрытие на основе гиалуроновой кислоты (РП), в другой группе и атравматичную повязку (АП).

2.2 Характеристика основной и группы сравнения

Для решения задач исследования, из числа обследуемых пациентов были сформированы две группы: основная группа – 61 пациент, в местном лечении которых использовались бесклеточные биотехнологические РП и группа сравнения – 154 пациента, у которых местное лечение проводили с использованием АП. Группы формировали методом последовательного

включения поступающих пострадавших и отвечающих критериям включения. Рандомизацию пациентов проводили по дню поступления (чётные/нечётные) методом случайных чисел.

Большинство пациентов в сравниваемых группах составили мужчины: в основной группе – 77,1 % (n = 47); в группе сравнения – 68,2 % (n = 105). Женщины составили, соответственно, 22,9 % (n = 14) и 31,8 % (n = 49) ($\chi^2 = 2,03$, df = 1, p = 0,16). В основной группе возраст колебался от 20-и до 59-и лет (в среднем $36,9 \pm 10,5$), в группе сравнения – 24-х до 56-и лет (в среднем $36,9 \pm 10,5$) (таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика групп больных по возрасту

Возраст, лет* абс.(%)	18-28	29-39	40-50	51- 60
Основная группа, (n = 61)	n = 11 (18,0 %)	n = 19 (31,2 %)	n = 23 (37,7 %)	n = 8 (13,1 %)
Группа сравнения, (n = 154)	n = 25 (16,2 %)	n = 51 (33,1 %)	n = 61 (39,6 %)	n = 17 (11,1 %)

Примечание: * – Критерий $\chi^2 = 0,398$, df = 3, p = 0,941

Площадь ран в исследуемых группах колебалась от 5 до 15 % п.т., в основной группе средние показатели были $7,9 \pm 2,3$ % п.т., в контрольной группе – $8,5 \pm 2,5$ % (U критерий Манна-Уитни = 0,786, Z = - 1,098, p = 0,272). Площадь пограничных ожогов в основной группе составила $6,1 \pm 0,9$ % п.т., в группе сравнения – $6,5 \pm 1,1$ % п.т. Повреждающим фактором у большинства пострадавших было пламя и горячие жидкости, реже – вольтова дуга (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика исследуемых групп по термическому агенту

Показатель (термический агент), абс. (%)*	Открытое пламя	Горячая жидкость	Вольтова дуга
Основная группа, (n = 61)	n = 30(49,2 %)	n = 26 (42,6 %)	n = 5 (8,2 %)
Группа сравнения, (n = 154)	n = 81 (52,6 %)	n = 62 (40,2 %)	n = 11 (7,2 %)

Примечание: * – Критерий $\chi^2 = 1,143$, df = 2, p = 0,57.

Ожоговые раны локализовались преимущественно на нижних конечностях и передней поверхности туловища (грудная клетка, живот) и у трети больных в основной группе ожоги занимали несколько частей тела (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристика исследуемых групп по локализации ожогов

Показатель (локализация ожогов), абс.(%)*	Грудная клетка и живот	Спина и ягодицы	Нижняя конечность	Верхняя конечность	Несколько областей
Основная группа, (n = 61)	n = 14 (23,0 %)	n = 6 (9,8 %)	n = 15 (24,6 %)	n = 8 (13,1 %)	n = 18 (29,5 %)
Группа сравнения, (n = 154)	n = 38 (24,7 %)	n = 22 (14,3 %)	n = 39 (25,3 %)	n = 25 (16,2 %)	n = 30 (19,5 %)

Примечание: * – Критерий $\chi^2 = 5,705$, $df = 4$, $p = 0,223$.

Состояние большинства пострадавших в двух группах при поступлении в стационар оценивалось как удовлетворительное (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристика исследуемых групп по общему состоянию при поступлении в стационар

Показатель (состояние) абс. (%)*	Удовлетворительное (%)*	Средней тяжести (%)*
Основная группа, (n = 61)	n = 38 (62,3 %)	n = 23 (37,7 %)
Группа сравнения, (n = 154)	n = 89 (57,8 %)	n = 65 (42,2 %)

Примечание: * – Критерий $\chi^2 = 1,66$, $df = 1$, $p = 0,198$.

Хирургическое лечение проводилась на вторые и третьи сутки (таблица 6).

Таблица 6 – Характеристика исследуемых групп больных по времени выполнения РХЛ

Показатель (время выполнения ПХО)*	2-ые сутки с момента ожога	3-и сутки с момента ожога
Основная группа, (n = 61)	n = 46 (75,4 %)	n = 15 (24,6 %)
Группа сравнения, (n = 154)	n = 115 (74,7 %)	n = 39 (25,3 %)

Примечание: * – Критерий $\chi^2 = 0,027$, $df = 1$, $p = 0,869$.

Статистически значимых различий между группами по параметру «пол», «возраст», «площадь ожоговых ран», «термический агент», «локализация ран», «общее состояние», «время выполнения РХЛ» не обнаружено ($p > 0,05$) и можно было считать обе группы однородными.

2.3 Технологии местного лечения пограничных ожоговых ран

У больных основной группы использовали в качестве РП гистозэквивалент-биопластический материал гиалуроновой кислоты «G-derm» (ГБМ). Материал для исследования был предоставлен ООО «ДЖИ-Групп», г. Санкт-Петербург. Для проведения клинических исследований материала «G-derm» производителем было предоставлено Заключение ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора № 072-725-684/1-14 от 27.01.2014 «О возможности проведения клинических испытаний медицинского изделия Материал гистозэквивалент – биопластический «G-derm», Разрешение Росздравнадзора на проведение клинических испытаний Материала гистозэквивалент – биопластический «G-derm» № 452/2015 от 06.05.2015, РУ № РЗН 2015/3135 от 01.10.2015 на Гиаматрикс (предшественник Материала гистозэквивалент – биопластический «G-derm», идентичный ему по составу). Класс потенциального риска 2 Б (Приложение Б).

Материал представлял собой биополимерный пластинчатый микро- и наноструктурированный биополимер, состоявший из пептидного комплекса и полимера ГК в соотношении – гиалуроновая кислота 90 %/пептидный комплекс 10 %. Раневое покрытие имело вид эластичной плёнки толщиной 65-350 мкм с нано-шероховатым рельефом поверхности со следующими параметрами: длина глобул 101,5 нм, ширина 110,3 нм, высота 23,4 нм, пространство между глобулярными образованиями 127,2 нм. Материал обладал адгезионными свойствами (коэффициент адгезии – 99,88 мН/м²) и умеренной гидрофильностью. Раневое покрытие было биodeградируемое в условиях раневого процесса метаболizировать в течение 7-8-и суток. В увлажнённом состоянии материал был газопроницаем для кислорода и паров воды [31, 46, 91].

Перед нанесением на рану полностью погружали пластину в лоток с физиологическим раствором или раствором антисептика (использовали 0,05 % водный раствор хлоргексидина биглюконата). Экспозиция погружения – 1-2 минуты. Аппликацию производили гладкой стороной к поверхности раневого дефекта. При одномоментном использовании нескольких пластин укладку производили «черепичным» способом. Размер пластин 15,0 x 10,0 см. ГБМ моделировали по форме и размеру раны с учетом выступа за края раны на 1 см. Покрытие расправляли пинцетом, удаляли скопившиеся под ним воздушные пузыри, сверху накрывали марлевой повязкой. Критерием правильного наложения материала считали отсутствие воздушных карманов и затёков с полным повторением рельефа дефекта. Для дренажа делали насечки ножницами 1 см через 3-4 см. Сверху укладывали марлевые салфетки в четыре слоя, фиксировали повязку бинтом. Первую перевязку выполняли спустя сутки. Поскольку внешняя поверхность материала инертна, салфетки к нему не прилипают и легко удаляются. В случае плотной фиксации ГБМ к раневому ложу смену покрытия не осуществляли. Далее перевязки делали через день. При скоплении экссудата под пластиной в ней вырезали дренажные отверстия. При усилении местных признаков воспаления, резорбции материала, ГБМ удаляли, и возникала необходимость замены РП на новое. При нагноении ран выполняли вторичную хирургическую обработку, и дальнейшее лечение осуществляли повязками с антисептиками местными антибактериальными препаратами. ГБМ формировал в ране биологический струп, что позволяло не менять покрытие. По мере самостоятельного отторжения ГБМ по периферии раны края покрытия подрезали ножницами (рисунок 2).



Рисунок 2 – Этап лечения ГБМ, больной П., 3 сутки с момента ожога

У больных группы сравнения раневые поверхности закрывали АП. В качестве АП использовали сетчатую повязку из полиамидной сетки (текстильной основы) с пропиткой пчелиным воском (96,8 %) – ВОСКОПРАН™ без мази (изготовитель ООО «Новые Перевязочные Материалы», РУ № ФСР 2008/022013 от 17.03.2015). Класс потенциального риска 3. Форма выпуска пластины размером 7,5 x 10,0 см. АП приобретались в аптечной сети г. Владивостока в рамках программы ОМС. Покрытие накладывали на рану с захватом здоровой кожи на 1-2 см, сверху укладывались марлевые салфетки в 4 слоя, фиксировали повязку бинтом. Перевязки делали один раз в два-три дня, заменяли верхние салфетки, визуально оценивали состояние раны и раневого покрытия. АП меняли по мере его загрязнения и скопления под ним раневого экссудата. Если признаки местной воспалительной реакции отсутствовали, РП и АП не удаляли до полного заживления ран (рисунок 3).



Рисунок 3 – Этап лечения АП, больной С., 3 сутки с момента ожога

Системную антибактериальную терапию с профилактической целью больным основной и контрольной групп не проводили (площадь ожогового поражения менее 15 % п.т.).

2.4 Клинические и лабораторные методы исследований

Всем больным были выполнены инструментально-клинические исследования, согласно стандартам оказания стационарной медицинской помощи для взрослого населения: клинический и биохимический анализ крови, общеклинический анализ мочи, серологические реакции на наличие антигенов к вирусным гепатитам и ВИЧ, ЭДС, коагулограмма, определение группы крови по системе АВ0, резус-фактора, флюорография органов грудной клетки, ЭКГ. При наличии соответствующих показаний больных консультировали врачи-специалисты.

Общую оценку эффективности двух методов лечения ожогов проводили по наиболее показательному параметру для клинических исследований – сроку заживления (эпителизации) ожоговых ран. Также оценивали количество аппликаций на рану РП и АП за весь курс лечения. Сроком эпителизации ожоговой раны считали промежуток времени с момента ожога до формирования на большей части поверхности раны (не менее 90 % площади) молодого эпителия

розового цвета. По данным большинства исследователей, самостоятельное заживление пограничных ожогов в сроки до трёх недель, признаётся оптимальным сроком заживления ожоговых ран. В случаях, когда эпителизация ран задерживается на срок более 21-и суток, как правило, выполняется АДП остаточных ран.

Замедленное заживление ран большинство авторов относит к неудовлетворительным результатам лечения. Наблюдения за отдалёнными результатами лечения показали, что при замедленных сроках самостоятельного заживления по более трёх недель на месте заживших ожогов формируется тонкий, хрупкий, легкоранимый эпителий, который в дальнейшем перерождается с образованием гипертрофических рубцов [37, 51, 71, 76, 83, 87, 88, 102, 175, 240].

Местную воспалительную реакцию на РП оценивали визуально: по характеру отделяемого, степени экссудации из ран, адгезии дна раны к РП, кровоточивости дна раны, наличия вторичного струпа и краевой (островковой) эпителизации. Оценку производили на пятые-шестые, десятые-двенадцатые и пятнадцатые-семнадцатые сутки. Эти временные рамки примерно совпадают со стадиями течения раневого процесса (классификация М. И. Кузина, 1977) [113, с.171 – 172].

Степень выраженности признака «отделяемое» и «экссудация из ран» определяли субъективно, по пропитыванию наружных повязок, характеру и количеству отделяемого из ран. Характер и количество раневого экссудата влияло на адгезию АП и биодеградацию РП на основе ГК, поэтому параллельно оценивали и признак «адгезия».

Степень выраженности признака «экссудация из ран» и «адгезия» оценивали по трем степеням:

- 1 степень – экссудация отсутствует, фиксирующие повязки сухие, покрытие фиксировано к дну раны;
- 2 степень – умеренная экссудация, фиксирующие повязки промокли «пятнами», отмечается появление подвижности покрытия на поверхности раны или частичная деструкция ГБМ;

- 3 степень – сильная экссудация, фиксирующие повязки полностью пропитаны экссудатом, покрытия не фиксированы, полностью подвижны или разрушены.

Контактную кровоточивость ран определяли визуально при замене покрытия и также оценивали по трём степеням. Признак «кровоточивость» характеризуют микроциркуляторный ответ раны на травму, а усиление контактной кровоточивости служит показателем усиления воспаления в ране. В стадиях восстановления эпителия и реорганизации рубца, он указывает на формирование участков грануляционной ткани. Оценивали формирование вторичного струпа визуально на перевязках при выполнении туалета ран. По степени выраженности признака «вторичный струп» пациентов относили к двум группам: отсутствует – струпа на поверхности ран нет, поверхность белесоватого цвета с мелкими ярко-розовыми точками (рисунок сохранившихся слоёв дермы); присутствует – появилась светло-коричневая плотная ткань на поверхности некротической раны, струп. При пограничных ожогах основным механизмом заживления ран является восстановление эпителия из сохранившихся дериватов кожи – «островковая» эпителизация. По степени выраженности признака «эпителизация» пациентов относили к двум группам: «отсутствует» – в центре раны нет «островков» эпителизации, хотя умеренная краевая эпителизация может отмечаться; «присутствует» – в центральных участках раны появились участки розового нового эпидермиса, идёт эпителизация с краёв раны. Для количественной оценки местной воспалительной реакции использовали модифицированную бальную шкалу оценки ожоговых ран, дополненную критерием формирования участков вторичного струпа, разработанной методом экспертных оценок в отделе термических поражений НИИСП им. И. И. Джанилидзе (таблица 7).

Таблица 7 – Оценка воспалительной реакции в ране (баллы)

Признак	Степень выраженности	Баллы
Отделяемое	серозно-гнойное	1
	серозное	2
Экссудация	обильная	1
	умеренная	2
	скудная	3
Адгезия РП	отсутствует	1
	слабая	2
	высокая	3
Кровоточивость	высокая	1
	умеренная	2
	отсутствует	3
Эпителизация	нет	1
	да	2
Вторичный струп	да	1
	нет	2

При 12-15-и балах считали, что в ране отсутствует воспалительная реакция и раневой процесс протекает нормально; меньшее количество баллов показывает, что раневой процесс сопровождается воспалительной реакцией [155].

Для оценки общей воспалительной реакции организма на ожоговую рану использовали клиничко-лабораторные методы диагностики. Определяли абсолютное и относительное содержание форменных элементов в одном литре крови, рассчитывали лейкоцитарную формулу, определяли уровень гемоглобина. Исследования выполняли при поступлении и в динамике на седьмые и четырнадцатые сутки. Гематологические исследования проводили на автоматическом анализаторе Mindray BC-5300 (Китай).

Оценку качества восстановленного кожного покрова производили через 3, 6 и 12 месяцев после заживления ожогов на основе изучения отдаленных результатов лечения при помощи Ванкуверской шкалы (VVS). Шкала оценки рубцов широко используется в клинической практике (Sullivan T. at al., 1990; Baryza M. J., Baryza G. A., 1995, Кислицин П. В., 2012) [65, 167, 225] (таблица 8).

Таблица 8 – Ванкуверская шкала (VSS), оценка в баллах

Параметр	Васкуляризация	Пигментация	Пластичность	Высота рубца
0	нормальная	нормальная	нормальная	уровень кожи
1	розовый	гипопигментация	мягкий, податливый	< 2 мм
2	красный	гиперпигментация	упругий	2 - 5 мм
3	багровый	X	твёрдый	> 5 мм
4	X	X	рубец неспаянный с окружающими тканями	X
5	X	X	контрактура	X

Суммарный результат по шкале VSS может быть от 0 до 13 баллов. 0 баллов соответствует состоянию нормальной кожи. С увеличением количества баллов отмечается более выраженные рубцовые изменения кожного покрова и чем ближе сумма баллов к 0, тем больше сходство с нормальной кожей.

2.5 Морфологические методы исследований

Проведение морфологических исследований осуществлялось в лаборатории молекулярной и клеточной нейробиологии Департамента фундаментальной медицины Школы биомедицины ДВФУ. Интерпретация и анализ морфологических данных осуществлялись при консультативной помощи д.м.н., профессором Рева Г.В.

Для характеристики морфологических изменений в ожоговой ране под местной анестезией проводили пункционную биопсию ожоговых ран. Исследования выполняли с письменного согласия больного, размеры биоптатов не превышали 1,0 мм³. Исследование было выполнено у 10 больных. Биопсию брали во время перевязок с 1 х по 7 е сутки с момента ожога. Для общей характеристики гистологических изменений в ожоговой ране использовали окраску гематоксилин-эозином, изучение соединительнотканых структур

проводили окраской Ван-Гизону. Для количественной оценки регенераторного потенциала тканей ожоговой раны изучали экспрессию гена Ki – 67 с применением панели моно - и поликлональных антител к этому антигену с последующим окрашиванием гематоксилином. Биопсию брали в первые, вторые, третьи, четвертые, пятые, шестые и седьмые сутки с момента травмы. Иммуногистохимическую метку пролиферирующих клеток на ген Ki67 определяли по методике, описанной в стандартном наборе для определения активности гена. В результате обработки препаратов выявляются ядра пролиферирующих клеток, находящихся в S периоде, когда наблюдается максимум синтеза белка гена Ki67, коррелирующий с концентрацией ДНК. Анализ материала проведён с помощью микроскопа Olympus B-82 (Мартыненко Е. Е., Усов В. В., Рева Г. В., 2017) [115].

2.6 Микробиологические (бактериологические) методы исследований

Микробиологические (бактериологические) исследования занимают важное место в общем комплексе клинико-лабораторных исследований у ожоговых больных. Комплексное изучение микрофлоры включает исследование материала при поступлении на стационарное лечение, в процессе лечения, а так же по клиническим показаниям.

Исследования выполнялись в бактериологической лаборатории ДВОМЦ ФМБА России. Интерпретация и анализ данных осуществлялись при консультативной помощи д.м.н., профессором Шарковой В.А.

В соответствии с Санитарными правилами СП 1.1.1.058-01 «Организация и проведение производственного контроля за соблюдением Санитарных правил выполнением санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий», СП 3.1.2485-09 «Профилактика внутрибольничных инфекций в стационарах (отделениях) хирургического профиля лечебных организаций (дополнение № 1 к СанПиН 2.1.3.1375-03)» в ожоговом отделении выполнялся микробиологический мониторинг ран.

Особое внимание обращалось на группу проблемных микроорганизмов ESKAPE с лекарственной устойчивостью: мецитилин-резистентный *S. aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентный *E. faecium* (VRE), фторхинолон-резистентный *P. aeruginosa* (FQRPA), карбопенем-резистентные *K. pneumoniae* (CRKP), *A. baumannii* (CRA) и Enterobacteriaceae spp. (CRE) для проведения целенаправленных лечебных и профилактических мероприятий. Учитывая значительную этиологическую роль для ожоговых стационаров, в исследование был включен мецитилин-резистентный *S. epidermidis* (MRSE).

По программе мониторинга, а так же при появлении признаков гнойно-воспалительного процесса в ожоговой ране у всех 215-и больных брали бактериологические мазки с поверхности ожоговых ран (таблица 9).

Таблица 9 – Количество бактериологических проб, абс

Кратность забора материала	Количество больных, абс.	Количество проб, абс.
Однократно	32	32
Двукратно	55	110
Трёхкратно	81	243
Четырёхкратно	47	188
Всего:	215	573

Исследование раневого отделяемого проводили в соответствии с действующими нормативными документами для клиничко-диагностических лабораторий лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) [117, 139]. Забор материала из раны производили при соблюдении правил асептики. Кожу вокруг раны обрабатывали антисептиком, удаляли некротические массы, материал брали с помощью стерильного тампона, круговыми вращательными движениями от центра раны к периферии. Материал доставляли в лабораторию в течение часа и немедленно засеивали на расширенный набор дифференциально-диагностических и селективных сред, в аэробных условиях. Видовая идентификация и антибиотикограммы выделенных микроорганизмов проводились на полуавтоматическом микробиологическом анализаторе Microscan Auto Scan 4

(Siemens) и 96-и луночных панелей Rapid Breakpoint Combo Panel методом фотоэлектрической колориметрии согласно рекомендациям «Определителя бактерий Берджи». Прибор определяет 300 видов клинически значимых микроорганизмов. Профиль чувствительности исследуемых культур к антибиотикам, включал определение уровня чувствительных (S), с промежуточным значением (I), резистентных (R) штаммов.

Для оценки общей микробной обсеменённости ран использовали чашечный метод – определяли количество колоний, выросших при первичном посеве на плотных питательных средах через сутки культивирования. Для определения степени обсеменённости ран и подсчета числа колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл была использована методика, используемая в клиничко-диагностических лабораториях ЛПУ. Интенсивность роста микроорганизмов соответствует содержанию определённого количества микробных клеток в 1 мл материала. Скудный рост единичных колоний (рост 30-50 колоний) соответствует содержанию менее 10^4 КОЕ, умеренный рост (рост множества сосчитываемых колоний, не менее 50) соответствует 10^5 - 10^6 КОЕ, обильный рост (более 50 колоний, сплошной рост «газоном») – более 10^6 КОЕ. Значимым для этиологии гнойно-воспалительных процессов признается содержание бактерий в 1 мл материала более 10^5 КОЕ.

Экологический анализ микробного пейзажа пограничной ожоговой раны осуществляли путём изучения его структуры и функциональных характеристик с использованием показателей и индексов. Для оценки видового богатства микробного пейзажа использовали индекс видового богатства Маргалефа (D_{mg}). С целью определения долевого участия микроорганизмов в структуре микробиоценоза был использован индекс постоянства. Для оценки уровня доминирования отдельных видов использовали индекс Симпсона. Значимость отдельных экологических групп изучали с помощью индекса флористической значимости (Наткевичайте-Иванаускене М. П., 1985). Для характеристики симбиотических взаимоотношений групп микроорганизмов входящих в микробиоценоз, был использован коэффициент Жаккарда (K_j).

2.7 Статистические методы исследования

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Microsoft Excel (2016) и SPSS Statistics 17,0. Проверку типа распределения осуществляли с помощью критерия Shapiro-Wilk и графических методов (построение гистограмм).

Для описания количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для непараметрических данных – медиану (Me) и квартили (Q). Для представления качественных данных использовали частоты и доверительный интервал.

Для сравнения параметрических количественных данных использовали непарный t-критерий Стьюдента (t), для непараметрических данных – критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных данных использовали критерий Пирсона (χ^2). При представлении результатов статистического анализа данных указывали значения критерия, количество степеней свободы и точное значение достигнутого уровня статистической значимости, округлённой до трёх знаков после запятой. Статистически значимыми признавались различия, если вероятность возможной ошибки составляла менее 5 % ($p < 0,05$).

ГЛАВА 3. СРАВНИТЕЛЬНОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АТРАВМАТИЧЕСКИХ ПОВЯЗОК В МЕСТНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ

При повреждении кожного покрова при ожогах основной задачей становится раннее удаление нежизнеспособных тканей с полным восстановлением структуры кожи, поскольку структура и функции органа тесно связаны. При пограничных ожогах восстановление утраченного кожного покрова происходит за счёт самостоятельной эпителизации, преимущественно из сохранившихся дериватов кожи.

При неблагоприятном течении раневого процесса дериваты кожи, из которых происходит самостоятельная эпителизация ран, вовлекаясь в паранекротическую зону, погибают и рана заживает вторичным натяжением с формированием рубца. По мнению большинства авторов, ожоги II степени, заживающие при консервативном лечении в сроки более трёх недель, образуют гипертрофические рубцы и рубцовые деформации .

Местное лечение пограничных ожогов направлено на создание оптимальных условий для регенерации кожи в зависимости от локализации ожога, площади ран, стадии течения раневого процесса и наличия инфекции.

Стандартным местным лечением пограничных ожоговых ран после ПХО для замещения утраченного кожного покрова являются атравматические повязки. Они применяются для лечения пограничных ожогов с конца XX века и доказали свою эффективность по сравнению с влажно-высыхающими мазевыми повязками. АП уменьшают потерю воды, электролитов, белков через рану, защищают её от

высыхания, уменьшают болевой синдром, смягчают гиперметаболический ответ, стимулируют рост остаточного эпителия.

При консервативном ведении пограничных ожогов с использованием АП далеко не всегда удается добиться заживления ран в оптимальные сроки до трёх недель. Воспалительный процесс в зоне поражения одна из основных причин замедленных сроков заживления ожогов.

Цель улучшить результаты местного лечения пограничных ожогов служит толчком к поиску новых типов РП, обладающих ранозаживляющими и защитными свойствами. В эту группу входят РП на основе хитозана, альгинатов, гиалуроновой кислоты и других биополимеров. Эти РП имеют двухслойную структуру и являются хорошей матрицей для роста сосудов и эпителизации. Непроницаемая для бактерий структура материала наружного слоя и высокая адгезия ко дну раны внутренней поверхности препятствует вторичному инфицированию ран.

По данным литературы методом атомно-силовой микроскопии при визуализации поверхности ГБМ обнаружено, что ультраструктура поверхности материала представляет глобулярные образования однотипной морфологии. Свободное пространство между глобулярными образованиями составляет величину порядка $127,2 \pm 21,3$ нм [70]. Такой размер пор не препятствует свободной диффузии паров воды и газов, но предотвращает проникновение микробных клеток, имеющих больший диаметр (большинство коков и палочек имеют размер более 500 нм). Одна молекула ГК способна связывать до 1000 молекул воды. В ране создаются оптимальные условия для течения раневого процесса (влажная среда) для поддержания жизнеспособности кератиноцитов и фибробластов кожи, миграции иммунокомпетентных клеток, активизации местных механизмов защиты. Отведение избыточного экссудата из раны препятствует размножению микроорганизмов.

Эти факты послужили критериями выбора атравматических повязок раневого покрытия для сравнительного исследования.

3.1 Общая оценка эффективности лечения пограничных ожогов раневыми покрытиями и атравматическими повязками

Общую оценку эффективности двух методов лечения ожогов проводили по наиболее показательному параметру для клинических исследований – сроку заживления (эпителизации) ожоговых ран. Весь этот период больные находились на стационарном лечении. Средний показатель по всей исследуемой группе составил $22,9 \pm 1,7$ дней. Анализ показателя по группам, показал отличия в основной и группе сравнения (таблица 10).

Таблица 10 – Средний срок заживления ожоговых ран, сутки

Сроки заживления ран*	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Дни	$20,4 \pm 1,5$	$25,3 \pm 1,9$

Примечание: * – $t = 2,02$, $df = 213$, $p = 0,04$.

В основной группе раны заживают в среднем на пять суток быстрее (рисунок 4).

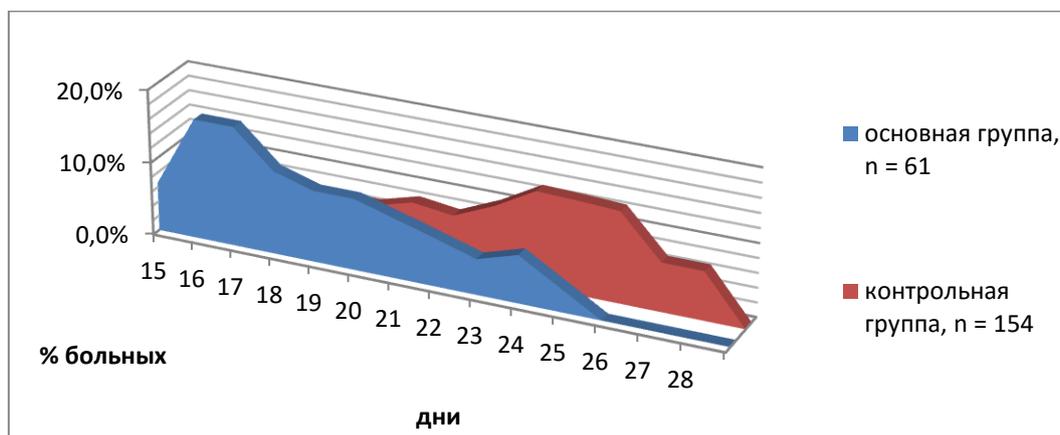


Рисунок 4 – Сроки эпителизации ран по дням, % больных

Обращает внимание, что в основной группе в 90,2 % (n = 55) случаях ожоги зажили в сроки до трёх недель, что признаётся как оптимальные сроки заживления пограничных ожоговых ран, и указывает на благоприятное течение раневого процесса с минимальной вероятностью формирования рубцовой ткани

на месте заживших ожогов. В группе сравнения только у 57,1 % (n = 88) больных ожоговые раны зажили в течение трёх недель.

В исследовании в 33,5 % (n = 72) наблюдений отмечалось замедленное заживление ран. У 23,7 % (n = 51) пациентов эпителизация ран задерживалась на срок более трёх недель, у 9,8% (n = 21) больным потребовалась АДП остаточных ран (таблица 11).

Таблица 11 – Сроки заживления ожогов

Сроки заживления ожогов	Оптимальный срок (до 21 дня)	Замедленный срок (более 21 дня)
Основная группа, n = 61	n = 55 (90,2 %)	n = 6 (9,8 %)
Контрольная группа, n = 154	n = 88 (57,1 %)	n = 66 (42,9 %)

Примечание: * – $\chi^2 = 23,571$ (df = 1), p < 0,001.

В основной группе не оптимальные сроки заживления ран встречаются в четыре раза реже, чем в группе сравнения (рисунок 5).

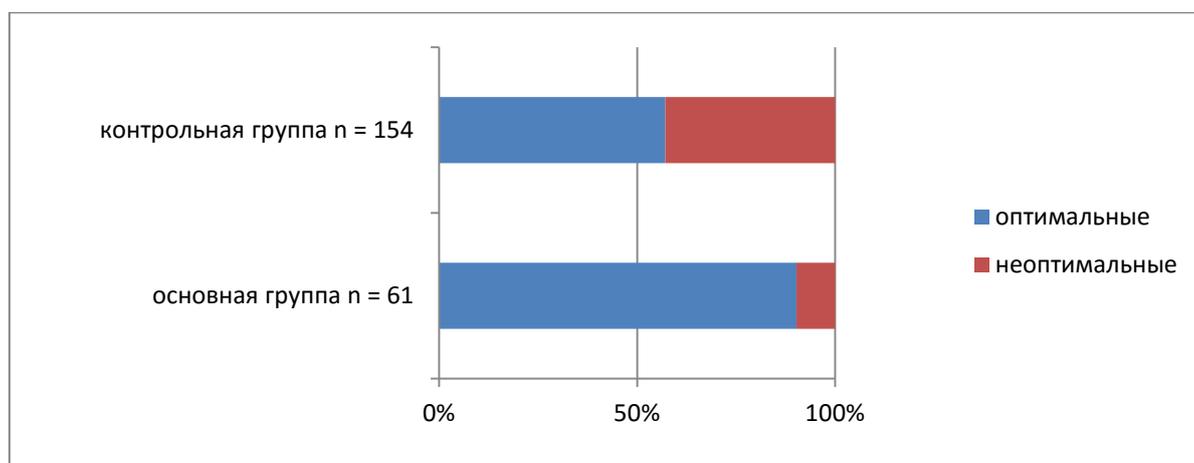


Рисунок 5 – Сроки заживления ожогов, % больных

За весь курс местного лечения каждому больному выполнено от 2 до 12 замен РП (в среднем $6,9 \pm 2,6$). В основной группе в среднем выполнялось от 2-х до 9-и аппликаций РП (в среднем $3,9 \pm 1,6$), за весь курс стационарного лечения, в контрольной группе – от 4 до 12 аппликаций (в среднем $8,1 \pm 2,1$). Различия показателей были статистически значимыми, ГБМ требовал замены в два раза реже, чем АП (таблица 12).

Таблица 12 – Количество замен РП за весь курс лечения

Количество аппликаций*	2-4	5-6	7-8	9-10	11-12
Основная группа, (n = 61)	n = 43 (70,5 %)	n = 12 (19,7 %)	n = 5 (8,2 %)	n = 1 (1,6 %)	0
Контрольная группа, (n = 154)	n = 9 (5,8 %)	n = 36 (24,8 %)	n = 45 (29,2 %)	n = 52 (33,8 %)	n = 12 (6,4 %)

Примечание:* – $t = 2,19$, $df = 213$, $p = 0,029$.

В основной группе у 70,5 % (n = 43) пациентов потребовалось всего 2-4 замены РП, в группе сравнения у большинства больных, 87,8 % (n = 21), выполнено от 5 до 10 замен РП.

При использовании ГБМ перевязки выполняли один раз в несколько дней, и у большинства больных выполняли только замену наружной повязки. Замену РП на новое выполняли только в случае его полной резорбции, которая происходила на 5-7-е сутки.

При скоплении экссудата под пластиной РП замены не требовало, достаточно было сделать дренажные насечки. По мере самостоятельного отторжения ГБМ по периферии раны края покрытия подрезали ножницами.

Использование ГБМ, по выше описанной технологии, позволило уменьшить вероятность внешнего (вторичного) инфицирования ран, снизить механическую травму на вновь образованный эпидермис, создать оптимальные условия для регенерации тканей и предотвратить потери через раневую поверхность.

3.2 Сравнительная оценка местной воспалительной реакции в ожоговой ране при использовании раневых покрытий и атравматических повязок

Удлинение срока раневого заживления пограничных ожогов могут быть обусловлены как системными, так и локальными факторами. В исследование не вошли пациенты детского и старческого возраста, с сопутствующими заболеваниями и ожоговой болезнью, поэтому влияние системных факторов на раневой процесс можно исключить. Местными причинами замедления раневого процесса являлись нарушение регионарного кровотока вызывающее ишемию

тканей, нарушение иннервации, но наиболее частая причина – инфекция. Раневой процесс отличается цикличностью и в своём развитии закономерно проходит несколько стадий и фаз. В настоящее время используют универсальную классификацию стадий раневого процесса, предложенную М. И. Кузиным [113, с.171 – 172].

Первая стадия раневого процесса – воспаление, в которой выделяют период сосудистых реакций и период очищения раны от омертвевших тканей. Воспалительная стадия сопровождается сосудистыми реакциями, отёком, экссудацией, выпадением фибрина, миграцией форменных элементов крови. В эту стадию обильный серозный экссудат нейтрализует продукты распада и обладает антибактериальным действием.

Вторая стадия – регенерация и созревание грануляционной ткани, при неосложнённом заживлении ожогов восстанавливается микроциркуляция, действие медиаторов воспаления ослабевает, происходит элиминация микроорганизмов, рана очищается от фибрина и участков оставшегося струпа, экссудация из ран уменьшается.

В третью стадию раневого процесса происходит рубцевание и эпителизация, преобладают процессы репарации, идет активная краевая и островковая эпителизация, площадь ран сокращается, в области глубоких ожогов формируется зрелая грануляционная ткань, экссудация по мере заживления ран прекращается. Увеличение количества экссудата и гнойно-фибринозного налёта свидетельствует о критической колонизации раны и появлении первых признаков инвазивной инфекции. При выраженной воспалительной реакции на ранах начинает формироваться вторичный струп.

По мнению Лавришина П. М. и соавт. (2017), стадии течения раневого процесса ожогов имеют отличия и условные временные рамки воспалительно-дегенеративная стадия 1-5-е сутки, воспалительно-регенеративная стадия 5-17-е сутки, стадия восстановления эпителия и реорганизации рубца после 17-и суток. [132]. В данном исследовании степень выраженности местных признаков

воспалительной реакции в ране на 5-6-е сутки при переходе I стадии раневого процесса во II в группах была одинаковой (таблицы 13, 14).

Таблица 13 – Оценка воспалительной реакции в ране, 5 - 6 сутки, абс., %

Признак	Степень выраженности	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	серозное	n = 55 (90,2 %)	n = 103 (66,9 %)
	серозно-гнойное	n = 6 (9,8 %)	n = 51 (33,1 %)
Экссудация	скудная	n = 49 (80,3 %)	n = 72 (46,8 %)
	умеренная	n = 12 (19,7 %)	n = 51 (33,1 %)
	обильная	нет	n = 31 (20,1 %)
Адгезия РП	высокая	n = 50 (82,0 %)	n = 111 (72,1 %)
	слабая	n = 11 (18,0 %)	n = 31 (20,1 %)
	отсутствует	нет	n = 12 (7,8 %)
Кровоточивость	отсутствует	n = 51 (83,6 %)	n = 77 (50,0 %)
	умеренная	n = 9 (16,4 %)	n = 67 (43,5 %)
	высокая	нет	n = 10 (6,5 %)
Эпителизация	да	нет	нет
	нет	n = 61 (100,0 %)	n = 154 (100,0 %)
Вторичный струп	присутствует	нет	нет
	отсутствует	n = 61 (100,0 %)	n = 154 (100,0 %)

Таблица 14 – Оценка воспалительной реакции в ране, 5-6-е сутки, баллы

Признак	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	1,9 ± 0,1	1,6 ± 0,4
Экссудация	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,6
Адгезия РП	2,8 ± 0,2	2,5 ± 0,5
Кровоточивость	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,4
Эпителизация	1,0	1,0
Вторичный струп	2,0	2,0
Итого*:	13,3 ± 0,7	11,7 ± 0,6

Примечание: * – $t = 1,74$, $df = 213$, $p = 0,084$.

Экссудация из ран отмечалась у всех больных с первых суток после ожоговой травмы. После проведения ПХО на 2-3-и сутки экссудат имел

геморрагический характер, в последующем он приобретал серозный или серозно-гнойный характер. Экссудат на 5-6-е сутки у большинства больных 73,5 % (n = 158) становился серозным. Серозно-гнойный характер был отмечен у 9,8 % (n = 6), больных основной группы и 33,1 % (n = 51) группы сравнения. Экссудация из ран в большинстве наблюдений 85,6 %, (n = 184) была скудная или умеренная. Отмечалась хорошая фиксация РП на ранах в двух группах у большинства больных 74,9 %, (n = 161). Контактная кровоточивость была умеренной или отсутствовала 95,3 %, (n = 205) наблюдений. Островковая эпителизация и формирование вторичного струпа не отмечено ни в одном случае.

На 10-12-е сутки у всех больных отмечалось увеличение экссудации из ран. Отделяемое в основной группе чаще было серозное и составило 67,2 % (n = 41) наблюдений; в группе сравнения у большинства пациентов регистрировалось серозно-гнойное 70,1 %, (n = 108). Экссудация из ран в основной группе в большинстве наблюдений 83,6 %, (n = 51) была скудная или умеренная. В группе сравнения умеренная экссудация отмечалась только у половины больных 56,5 %, (n = 87) наблюдений, у остальных больных была обильная 43,5 %, (n = 67).

У половины больных основной группы 49,2 % (n = 3) в воспалительную фазу раневого процесса ГБМ проявлял высокую адгезию ко дну раны, биоматериал формировал защитный барьер (биологический струп), у 34,4 % (n = 21) больных требовал частичной замены (чаще центральной зоны). У 16,4 % (n = 10) пациентов было отмечено разрушение биоматериала (лизис по аналогии с кожным лоскутом) и потребовалась замена покрытия на новое. При использовании АП только у 23,4 % (n = 36) больных РП не требовало замены, у 32,4 % (n = 50) больных наблюдался умеренный и сильный гнойно-фибринозный налёт на ранах у 44,2 % (n = 68) больных. АП ВОСКОПРАН™ не подвергался частичной деструкции, и во всех случаях слабой адгезии РП требовало полной замены. В основной группе контактная кровоточивость у большинства больных отсутствовала или была умеренная – 90,2 % (n = 55), в группе сравнения у большинства больных во время перевязок раны отмечалась высокая и умеренная кровоточивость – 71,4 % (n = 110). Вторичный струп в основной группе не

сформировался ни в одном наблюдении в группе сравнения – у 16,2 % (n = 25) больных.

У 25 (41,0 %) больных основной группы на 10-12-е сутки отмечались островки самостоятельной эпителизации. В группе сравнения островковая эпителизация была отмечена только у 9,7 % (n = 15) больных (таблицы 15, 16).

Таблица 15 – Оценка воспалительной реакции в ране, 10-12 сутки, абс., %

Признак	Степень выраженности	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	серозное	n = 41 (67,2 %)	n = 46 (29,9 %)
	серозно-гнойное	n = 20 (32,8 %)	n = 108 (70,1 %)
Экссудация	скудная	n = 28 (45,9 %)	нет
	умеренная	n = 23 (37,7 %)	n = 87 (56,5 %)
	обильная	n = 10 (16,4 %)	n = 67 (43,5 %)
Адгезия РП	высокая	n = 30 (49,2 %)	n = 36 (23,4 %)
	слабая	n = 21 (34,4 %)	n = 50 (32,4 %)
	отсутствует	n = 10 (16,4 %)	n = 68 (44,2 %)
Кровоточивость	отсутствует	n = 35 (57,4 %)	n = 44 (28,6 %)
	умеренная	n = 20 (32,8 %)	n = 45 (29,2 %)
	высокая	n = 6 (9,8 %)	n = 65 (42,2 %)
Эпителизация	да	n = 25 (41,0 %)	n = 15 (9,7 %)
	нет	n = 36 (59,0 %)	n = 139 (90,3 %)
Вторичный струп	присутствует	нет	n = 25 (16,2 %)
	отсутствует	n = 61 (100,0 %)	n = 129 (83,8 %)

Таблица 16 – Оценка воспалительной реакции в ране, 10-12-е сутки, баллы

Признак	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	1,7 ± 0,3	1,3 ± 0,5
Экссудация	2,3 ± 0,7	1,6 ± 0,5
Адгезия РП	2,4 ± 0,6	1,7 ± 0,7
Кровоточивость	2,5 ± 0,5	1,9 ± 0,8
Эпителизация	1,4 ± 0,5	1,1 ± 0,3
Вторичный струп	2,0	1,8 ± 0,2
Итого*	12,3 ± 0,5	9,4 ± 0,3

Примечание: * – $t = 4,97$, $df = 213$, $p < 0,001$.

На 10-12-е сутки в группах отмечено увеличение раневого отделяемого и изменение его характера на серозно-гнойный. На ожоговых поверхностях чаще регистрировался гнойно-фибринозный налёт, снижалась адгезия РП. Отмечалась высокая контактная кровоточивость, формирование участков вторичного струпа. Эти признаки указывают на усиление местного воспалительного процесса в ране. Изначально условно «стерильные» раны после ожога во II фазу раневого процесса наиболее интенсивно заселяется патогенной микрофлорой, и в этот период ожоговая рана наиболее уязвима в плане развития раневой инфекции.

В основной группе признаки местного воспаления выражены слабее – средний балл $12,3 \pm 0,5$; в группе сравнения со средним баллом $9,4 \pm 0,3$.

На 15-17-е сутки начало фазы восстановления эпителия и реорганизации рубца пограничных ожогов, различия между основной группой и группой сравнения сохранялись и были статистически значимыми (таблицы 17, 18).

Таблица 17 – Оценка воспалительной реакции в ране, 15-17 сутки, абс., %

Признак	Степень выраженности	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	серозное	n = 59 (96,7 %)	n = 67 (43,5 %)
	серозно-гнойное	n = 2 (3,3 %)	n = 87 (56,5 %)
Экссудация	скудная	n = 49 (80,3 %)	n = 25 (16,2 %)
	умеренная	n = 12 (19,7 %)	n = 73 (47,4 %)
	обильная	нет	n = 56 (36,4 %)
Адгезия РП	высокая	n = 50 (82,0 %)	n = 70 (45,5 %)
	слабая	n = 11 (18,0 %)	n = 64 (41,5 %)
	отсутствует	нет	n = 20 (13,0 %)
Кровоточивость	отсутствует	n = 55 (90,2 %)	n = 98 (63,7 %)
	умеренная	n = 6 (9,8 %)	n = 41 (26,6 %)
	высокая	нет	n = 15 (9,7 %)
Эпителизация	да	n = 42 (68,8 %)	n = 36 (23,4 %)
	нет	n = 19 (31,2 %)	n = 118 (76,6 %)
Вторичный струп	присутствует	нет	нет
	отсутствует	n = 61 (100,0 %)	n = 154 (100,0 %)

Таблица 18 – Оценка воспалительной реакции в ране, 15-17-е сутки, баллы

Признак	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)
Отделяемое	1,9 ± 0,1	1,4 ± 0,5
Экссудация	2,8 ± 0,2	1,8 ± 0,6
Адгезия РП	2,8 ± 0,2	2,3 ± 0,5
Кровоточивость	2,9 ± 0,1	2,5 ± 0,5
Эпителизация	1,7 ± 0,2	1,2 ± 0,4
Вторичный струп	2,0	2,0
Итого*:	14,2 ± 0,5	11,2 ± 0,5

Примечание: * – $t = 4,24$, $df = 213$, $p < 0,001$.

У всех больных отмечалось уменьшение экссудации из ран. В основной группе экссудация из ран прекращалась у большинства больных 80,3 %, (n = 49) наблюдениях, сохранялась умеренной у 19,7 %, (n = 12) больных. Раневой экссудат в большинстве наблюдений 96,7 %, (n = 59) имел серозный характер. В группе сравнения у всех больных сохранялась экссудация из ран разной степени выраженности. У 16,2 % (n = 25) больных отмечалась скудная, у 47,4 % (n = 73) – умеренная, у 36,4 % (n = 56) – сильная экссудация. Отделяемое из ран сохранялось до полного заживления ожогов. У 56,5 % (n = 87) больных группы сравнения экссудат имел серозно-гноеный характер. В основной группе высокая адгезия материала на 15-17-е сутки отмечалась у 82,0 % (n = 50) больных. У 47,5 % (n = 29) больных из этой группы потребовалась только однократная, первичная, аппликация РП до полного заживления ран. У этих больных эпителизация ран произошла в сроки от 15 до 18 суток. В группе сравнения сильная адгезия РП отмечена у 45,5 % (n = 70) больных, слабая и отсутствие – у 54,5 % (n = 84). В основной группе у 9,8 % (n = 6) больных отмечена умеренная кровоточивость из ран, в основной группе – у 36,3 % (n = 56) больных. Повышенная контактная кровоточивость в этот период связана с формированием участков молодой грануляционной ткани. Островковая эпителизация в основной группе отмечалась у 68,8 % (n = 42) больных, в группе сравнения – у 23,4 % (n = 36) больных в основной группе. Частота обнаружения признака «эпителизация ожогов» в

основной группе была в три раза выше, чем в группе сравнения. Вторичный струп на 15-17-е сутки не отмечен ни в одном наблюдении.

На 15-17-е сутки в группах отмечалось снижение напряжённости местной воспалительной реакции, и происходил сдвиг в сторону репаративных процессов. Регистрировалось уменьшение отделимого из ран и гнойно-фибринозного налёта на ожоговых поверхностях, повышалась адгезия РП. В 36,3 % ($n = 78$) наблюдений, регистрировалась эпителизация. В двух группах на 15-17-е сутки признаки местного воспаления были выражены слабее, чем на 10-12-й день. В основной группе средний балл увеличился с $12,3 \pm 0,5$ до $14,2 \pm 0,5$, в группе сравнения средний балл увеличился с $9,4 \pm 0,3$ до $11,2 \pm 0,5$.

В основной группе на протяжении всего курса лечения признаки местной воспалительной реакции были выражены слабее. В двух группах они наиболее выражены на 10-12-й день, в фазу очищения раны от остатков нежизнеспособных тканей и фибрина, к 15-17-м суткам выраженность признаков ослабевает. В основной группе динамика местных изменений в большинстве наблюдений соответствует неосложнённому течению ожогового раневого процесса. В группе сравнения признаки местной воспалительной реакции сохранялись на протяжении всего курса местного лечения, до полного заживления ран, что является показателем расстройства процесса раневого заживления (таблица 19).

Таблица 19 – Оценка воспалительной реакции в ране, средний балл

Сутки	Основная группа ($n = 61$)	Группа сравнения ($n = 154$)
5-6-е сутки	$13,3 \pm 0,7$	$11,7 \pm 0,6$
10-12-е сутки*	$12,3 \pm 0,5$	$9,4 \pm 0,3$
15-17-е сутки**	$14,2 \pm 0,5$	$11,2 \pm 0,5$

Примечание: * – t test = 4,97 ($df = 213$) $p < 0,01$; ** – t test = 4,24 ($df = 213$) $p < 0,01$.

Наблюдения за ожоговыми ранами, показали, что благодаря микроперфорациям и гидрофильности материала ГБМ, избыток экссудата хорошо дренировался в повязку. В большинстве наблюдений под действием раневого отделяемого РП трансформировалось в плотную пластинку золотисто-коричневого цвета, и формировала биологический струп (рисунок 6).



Рисунок 6 – Этап лечения ГБМ, больной В., 18-е сутки с момента ожога

Воспалительный процесс в пограничной ожоговой ране может вызывать феномен «углубления» раны с формированием в зоне паранекроза участков вторичного струпа. При использовании ГБМ формирование вторичного струпа не отмечено. В тоже время под АП участки вторичного струпа сформировались у 16,2 % ($n = 25$) пациентов, они были удалены во время перевязок и повторной хирургической обработки раны. При ведении ран под биологическим струпом экссудация из ран сохранялась только в случае разрушения (биodeградации) покрытия.

Было обнаружено, что за счет высокой гидрофильности, РП на основе ГК обладало высокой адгезией ко дну пограничной ожоговой раны и не требовало дополнительной фиксации. Покрытие обладало хорошими сорбирующими свойствами, под ними не формировался фибриновый налет и вторичные некрозы, ГБМ сохранялся на ране до полного заживления. Материал сохранял в большинстве случаев структурное состояние в течение всего времени нахождения на ране, несколько истончаясь по мере высыхания.

3.3 Сравнительная оценка общей воспалительной реакции организма

Клиническая картина процесса заживления ожоговых ран, кроме местных признаков, сопровождается и общей реакцией организма. К числу объективных

признаков воспалительных изменений в ране можно отнести динамику изменений гематологических показателей.

Исследования проводили при поступлении на 7-е и на 14-е сутки с момента госпитализации. Гематологические исследования включали определение количества лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, гемоглобина.

По показателям «эритроциты», «гемоглобин», «тромбоциты» в период всего исследования значимых отличий между основной и группой сравнения не отмечено, средние значения находились в пределах возрастной нормы.

По показателю «лейкоциты» при поступлении также отличий не было, и средние значения находились в пределах возрастной нормы. На 7-е сутки в основной группе отмечено незначительное повышение числа лейкоцитов, но цифры оставались в пределах верхней границы нормы $8,5 \pm 0,6 * 10^9$ /л. В группе сравнения был отмечен лейкоцитоз ($12,8 \pm 0,8 * 10^9$ /л), что было расценено нами как реакция организма на инфекционно-воспалительный процесс в ожоговой ране. Отличия между группами достоверны ($t = 3,9$, $df = 213$, $p < 0,001$).

На 14-е сутки в основной группе количество лейкоцитов оставалось на уровне нормальных значений $7,8 \pm 0,6 * 10^9$ /л; в группе сравнения показатель снизился до $11,4 \pm 0,7 * 10^9$ /л, но оставался выше нормы.

По нашему мнению, это связано с началом заживления ожогов и затиханием местного воспалительного процесса. Отличия между группами по этому показателю оставались статистически значимыми ($t = 4,3$, $df = 213$, $p < 0,001$) (таблица 20).

Таблица 20 – Динамика основных гематологических показателей

Гематологические показатели	эритроциты, 10^{12} /л	гемоглобин, г/л	тромбоциты, 10^9 /л	лейкоциты, 10^9 /л
Гематологические показатели при поступлении				
Основная группа (n = 61)	4,4 ± 0,6	139 ± 12,9	191,1 ± 14,8	8,2 ± 0,7
Группа сравнения, (n = 154)	4,5 ± 0,4	141 ± 11,4	179,2 ± 10,2	7,9 ± 0,5
Гематологические показатели на 7 сутки				
Основная группа, (n = 61)	4,2 ± 0,5	135 ± 10,4	171,3 ± 14,1	8,5 ± 0,6
Группа сравнения, (n = 154)	4,6 ± 0,2	139 ± 12,1	165,5 ± 20,2	12,8 ± 0,8
Гематологические показатели на 14 сутки				
Основная группа, (n = 61)	4,3 ± 0,7	139 ± 12,9	216,7 ± 18,8	7,8 ± 0,6
Группа сравнения, (n = 154)	4,1 ± 0,6	140 ± 13,4	201,2 ± 22,8	11,4 ± 0,7

Отдельно анализировали лейкоцитарную формулу (таблица 21).

Таблица 21 – Лейкоцитарная формула

Гематологические показатели		Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы	Итого
Лейкоцитарная формула при поступлении							
Основная группа, (n = 61)	абс.	4,2 ± 0,3	3,1 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,03 ± 0,01	8,2 ± 0,7
	%	51,2 ± 4,6	37,8 ± 3,5	6,1 ± 2,4	4,9 ± 1,7	0,4 ± 0,1	100
Группа сравнения, (n = 154)	абс.	4,1 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,03 ± 0,01	7,9 ± 0,5
	%	51,9 ± 4,3	36,7 ± 3,1	6,3 ± 2,1	4,7 ± 1,2	0,4 ± 0,1	100
Лейкоцитарная формула на 7 сутки после ожога							
Основная группа, (n = 61)	абс.	4,3 ± 0,3	3,3 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,03 ± 0,01	8,5 ± 0,6
	%	51 ± 4,4	38,7 ± 2,9	5,6 ± 2,9	4,3 ± 2,1	0,4 ± 0,1	100

Продолжение таблицы 21

Гематологические показатели		Нейтрофилы	Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы	Базофилы	Итого
Группа сравнения, (n = 154)	абс.	7,9 ± 0,8	3,7 ± 0,3	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,1	0,03 ± 0,01	12,8 ± 0,8
	%	61,9 ± 7,2	29,1 ± 3,8	4,6 ± 2,4	4,4 ± 1,3	0,4 ± 0,1	100
Лейкоцитарная формула на 14 сутки после ожога							
Основная группа, (n = 61)	абс.	4,0 ± 0,2	2,9 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,03 ± 0,01	7,8 ± 0,6
	%	52,3 ± 6,0	37,2 ± 4,5	5,5 ± 2,7	4,6 ± 2,1	0,4 ± 0,1	100
Группа сравнения, (n = 154)	абс.	7,2 ± 0,7	3,1 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,1	0,03 ± 0,01	11,4 ± 0,7
	%	64,0 ± 5,4	26,3 ± 3,1	5,1 ± 2,6	4,2 ± 2,6	0,4 ± 0,1	100

При поступлении значимых отличий между основной и группой сравнения не отмечалось, средние значения находились в пределах возрастной нормы. В основной и группе сравнения на 7-е сутки отмечался абсолютный нейтрофилёз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствовало об остром воспалительном процессе, но выраженность изменений в лейкоцитарной формуле основной и группе сравнения различалась. На 7-е сутки в основной группе абсолютное количество нейтрофилов – $4,3 \pm 0,3 \cdot 10^9/\text{л}$; в группе сравнения абсолютное количество нейтрофилов – $7,9 \pm 0,8 \cdot 10^9/\text{л}$. Отличия по этим двум признакам статистически достоверны ($t = 4,21$, $df = 213$, $p < 0,001$). На 14-е сутки различия сохранялись: в основной группе – абсолютное количество нейтрофилов – $4,0 \pm 0,2 \cdot 10^9/\text{л}$, в группе сравнения – $7,2 \pm 0,7 \cdot 10^9/\text{л}$. Различия по этим двум признакам статистически значимы ($t = 4,4$, $df = 213$, $p < 0,001$). В основной группе отмечается снижение напряжённости и интенсивности общей воспалительной реакции. Абсолютное и относительное количество нейтрофилов и молодых форм приближалось к нормальным значениям, в контрольной группе изменения были выражены слабее, что характеризовало продолжающийся в ране воспалительный процесс.

3.4 Морфологические изменения в пограничной ожоговой ране

При исследовании биоптатов, взятых во время операции перед проведением некрэктомии (2-3-и сутки с момента травмы), морфологическая картина была характерной для ожогов II степени. Регистрировалось повреждение клеток всех слоёв эпидермиса, а также матрикса дермы сосочкового и сетчатого слоя, были резко выражены сосудистые реакции. Отмечалось формирование значительной зоны некроза кожи, представленной струпом или толстостенными пузырями. В патологическом очаге отмечалась десквамация эпителия, потеря им связи с сосочковым слоем кожи. В верхних слоях эпидермиса клетки находились в состоянии некроза и некробиоза и были представлены безъядерными гомогенными массами, окрашенными в розовый цвет. В базальных слоях определялся ряд отдельных деформированных ядер, границы клеток не дифференцировались. Базальные мембраны были расплавлены. Волокнистая основа сосочкового слоя была представлена комковатыми набухшими волокнами, сливающимися друг с другом. Среди волокон не определялись клеточные формы. Сетчатый слой был отёчен, ярко-розового цвета, волокна набухшие, гомогенизированные. Кровеносные сосуды собственно кожи находились в состоянии предстаза и стаза. В преваскулярной ткани обнаруживался отёк, разволокнение и мелкие кровоизлияния. Отёк волокнистых структур распространялся и на подкожный слой соединительной ткани, особенно на жировую ткань. Остатки живой ткани располагались среди мёртвых клеток и бесклеточных белковых масс. Волосяные мешочки и сальные железы частично или полностью сохраняли свою структуру, особенно их клеточные элементы. Ростковые отделы этих дериватов были отёчны. На 3-4-е сутки в зоне повреждения регистрировалась невысокая пролиферативная активность камбиальных элементов. Единичные клетки базального слоя кожи демонстрировали регенераторный потенциал в шиповатом слое. В стенках волосяных фолликулов и в сальных железах активность гена Ki67 отсутствовала. Эндотелий кровеносных сосудов также содержал небольшое количество пролиферирующих клеток. На 5-6-е сутки регистрировались единичные участки

струпа. На жизнеспособных участках дермы образовывались капилляры, в сохранившихся луковицах волос и потовых желёз была видна пролиферация эпителия, а в их окружностях – скопление лимфоидных клеток. Проллиферация эпидермиса при частичных некрозах кожи происходила по поверхности сохранившегося коллагенового слоя дермы. Эпителиальные клетки с включением гена Ki67 обнаруживались на границе живой и погибшей ткани. Эпителиальные клетки с включением гена Ki67 обнаруживались на границе живой и погибшей ткани. Кератиноциты появлялись из волосяных фолликулов, потовых и сальных желез и покрывали оголенную дерму. Регенераторный потенциал кожи на 5 – 7 сутки увеличивался (таблица 22) [Цит. по 115].

Таблица 22 – Характеристика пролиферативной активности структурных элементов кожи в разные сроки после травмы

Структуры	Кол-во клеток с меткой гена Ki67 в поле зрения, по суткам							
	1	2	3	4	5	6	7	8 и >
Эпидермис								
1. Базальный слой	2	6	34	48	51	62	74	61
2. Шиповатый слой	-	2	17	29	32	32	35	-
3. Зернистый слой	-	-	4	6	-	-	-	-
Дерма								
1. Волос. фолликулы	7	11	19	31	55	69	32	20
2. Фиброциты	10	18	47	64	73	81	40	21
3. Гландулоциты	3	6	15	28	41	59	43	27
4. Эндотелий	2	5	9	19	41	52	37	24
Гиподерма								
1. Адипоциты	3	11	16	23	47	61	31	28
2. Фиброциты	12	17	29	45	57	72	53	31
3. Эндотелий	2	7	19	29	45	51	33	17

На 5-е и 6-е сутки количество пролиферирующих клеток во всех структурах кожи возрастало, достигая максимума на 7-й день.

Начиная с 7-8-го дня, пролиферативная активность всех структур кожи в зоне ожогового поражения снижалась. Наибольшее число клеток с высокой пролиферативной активностью обнаруживалось в дне волосяных фолликулов – регенераторном резерве кожи.

Таким образом, проведенные исследования показали, что, начиная с 3-х суток после ожога, регенераторный потенциал всех структур кожи нарастал и достигал максимума на 7-8-е сутки после травмы. Начиная с 10-х суток, наблюдалось угнетение пролиферативной активности камбиальных клеток кожи, хотя в целом регенераторный потенциал до 14-15-х суток оставался еще высоким.

Опираясь на морфологические данные, можно заключить, что оптимальным сроком для хирургической обработки пограничной ожоговой раны и применения РП являются 2-3-и сутки после термической травмы, так как в этот промежуток времени регистрируется невысокая пролиферативная активность камбиальных элементов и риск повреждения клеток с высокой пролиферативной активностью минимальный. В дальнейшем, уже на 5-6-е сутки, регенераторный потенциал кожи увеличивается и РП, создавая более благоприятные условия для заживления ожоговых ран. Использование РП в более поздние сроки, может быть не столь эффективным в связи с деструктивными изменениями дермы и эпидермиса на фоне воспалительного процесса, а также с уменьшением репаративных возможностей в зоне ожогового поражения.

3.5 Оценка качества восстановленного кожного покрова

Восстановленный кожный покров оценивали визуально у всех больных, (n = 215) при выписке из стационара. Отмечено, что эпителизация ран и формирование многослойного эпидермиса под ГБМ происходило одновременно, отсутствовали зоны с гипертрофическим ростом. При использовании ГБМ зажившая поверхность была ровная, с участками гиперпигментации, приближаясь по фактуре к нормальной коже (рисунок 7).



Рисунок 7 – Пограничный ожог после лечения ГБМ, больной. А.,
24-е сутки после ожога

В ранах, заживающих под АП, дольше оставались корки и участки с неровным рельефом. У большей части пациентов основной и группы сравнения качество кожного покрова на месте заживших ожогов оценено по VSS через 3, 6 и 12 месяцев после выписки (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка качества восстановленного кожного покрова в отдалённые сроки (согласно критериям Ванкуверская шкалы)

Показатели	3 месяца после ожога*		6 месяцев после ожога**		12 месяцев после ожога***	
	Основная группа (n = 35)	Группа сравнения (n = 76)	Основная группа (n = 31)	Группа сравнения (n = 69)	Основная группа (n = 23)	Группа сравнения (n = 54)
Васкуляризация	1,7 ± 0,13	2,5 ± 0,25	1,4 ± 0,21	2,3 ± 0,17	0,5 ± 0,11	2,0 ± 0,15
Пигментация кожи	1,5 ± 0,16	1,9 ± 0,23	1,2 ± 0,19	1,8 ± 0,27	1,5 ± 0,11	0,7 ± 0,13
Пластичность рубца	1,3 ± 0,23	1,9 ± 0,17	0,9 ± 0,11	2,3 ± 0,19	0,1 ± 0,01	2,1 ± 0,16
Высота рубца	0,7 ± 0,06	2,3 ± 0,15	0,5 ± 0,04	2,1 ± 0,27	0,1 ± 0,01	1,3 ± 0,09
Сумма баллов	5,2 ± 0,15	8,6 ± 0,21	4,0 ± 0,14	8,5 ± 0,23	2,2 ± 0,06	6,1 ± 0,46

Примечание: * – $t = 4,24$ ($df = 109$) $p < 0,01$, ** – $t = 4,24$ ($df = 98$) $p < 0,01$, *** – $t = 4,24$ ($df = 75$) $p < 0,01$.

Ограничений движений в суставах и формирование контрактур не отмечено ни в одном наблюдении. При сравнении групп по VSS отмечено, что у пациентов

основной группы сумма баллов показателей была достоверно выше через 2, 6 и 12 месяцев. У больных основной группы через год после ожога, она практически не отличалась от показателей нормальной кожи (рисунок 8).



Рисунок 8 – 12 месяцев после лечения ГБМ, больной В., сумма баллов по VSS 2

Через год после ожога, у больных основной группы суммарный показатель был в три раза ниже, чем в основной группе. Наибольшая разница отмечена по пластичности и высоте рубцовой ткани (рисунок 9).



Рисунок 9 – 12 месяцев после лечения АП, больной К., сумма баллов по VSS 6

Таким образом, в результате проведённых исследований установлено, что при использовании ГБМ пограничные ожоговые раны заживают в среднем на пять суток быстрее. В основной группе замедленное заживление ран встречалось в четыре раза реже, чем в контрольной группе. ГБМ требовал замены в два раза реже, чем АП.

На 10-12-е сутки наблюдалось усиление местных признаков воспалительной реакции в ранах. Средний балл в основной группе $12,3 \pm 0,5$ был достоверно выше, чем в группе сравнения – $9,4 \pm 0,3$. На 15-17-е сутки признаки местного воспаления выражены слабее, но в основной группе средний балл $14,2 \pm 0,5$ был достоверно выше, чем в контрольной группе – $11,2 \pm 0,5$. Местная воспалительная реакция при использовании ГБМ выражена слабее и купируется быстрее, чем при использовании АП.

Лабораторные исследования показали, что гематологические показатели при поступлении были в пределах нормы и отличий между группами по этому показателю не отмечалось. На 7-е сутки в основной группе показатели оставались на уровне нормальных значений. В группе сравнения, начиная с 7-х суток, отмечается лейкоцитоз и абсолютный нейтрофилёз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствует об остром воспалительном процессе.

Исследования биоптатов верифицировали морфологическую картину, характерную для пограничных ожогов. На 2-3-е сутки после термической травмы регистрируется невысокая пролиферативная активность камбиальных элементов, но в дальнейшем, уже на 5-6-е сутки регенераторный потенциал кожи увеличивался. Через год после ожога, у больных основной группы суммарный показатель баллов по VSS был в три раза ниже, чем в группе сравнения. Наибольшая разница отмечена по пластичности и высоте рубцовой ткани у больных основной группы она практически не отличалась от показателей нормальной кожи.

ГЛАВА 4. ИССЛЕДОВАНИЕ МИКРОБИОЦЕНОЗА ПОГРАНИЧНОЙ ОЖГОВОЙ РАНЫ В ДИНАМИКЕ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ И АТРАВМАТИЧНЫХ ПОВЯЗОК

Некротизированные, аваскулярные ткани на поверхности ожоговой раны являются благоприятным субстратом для контаминации, колонизации и инвазии ран условно-патогенными штаммами. Вероятность развития гнойно-септических осложнений увеличивается пропорционально тяжести ожоговой травмы и длительности госпитализации в ожоговом стационаре. Наибольшую опасность для здоровья и сложность для лечения представляет нозокомиальная инфекция. Это объясняется тем, что госпитальные штаммы приобрели высокую резистентность к большинству используемых антибактериальных препаратов, склонны к образованию микробных ассоциаций, обладают высокой вирулентностью и инвазивностью, быстро реплицируются и заселяют ожоговую рану.

Проблема ожоговой инфекции остаётся одной из самых актуальных, так как оказывает значительное влияние на длительность госпитализации и уровень летальности при обширных ожогах. Помимо непосредственной угрозы для жизни, патогенная микрофлора приводит к задержке заживления поверхностных ожогов, способствует избыточному рубцеванию, создает трудности для своевременного оперативного восстановления утраченного кожного покрова, увеличивают расходы на лечение.

Инфицирование раны у пациентов с термической травмой происходит чаще всего условно патогенными микроорганизмами, которые обладают природной устойчивостью к некоторым антибиотикам, склонностью формировать микробные ассоциации и способностью образовывать биоплёнки. Большое количество

исследований показало, что использование антибиотиков широкого спектра действия на ранних сроках после ожога до развития клинических признаков инфекции с целью деконтаминации ожоговых ран не позволяет предотвратить нагноение ожоговых поверхностей. Одним из факторов, способствующим активной инвазии бактерий, является иммунная недостаточность, как правило, сопутствующая тяжелой ожоговой травме.

Разнообразие микрофлоры, участвующей в контаминации ожоговой раны, делают определение возбудителей раневой инфекции крайне затруднительным.

Этиологическая структура раневых инфекций различается среди ожоговых стационаров, даже расположенных на одной территории. Во многом это объясняется потоками госпитализированных больных и практикой использования антимикробных препаратов. По мнению большинства авторов, бактериологическое исследование и динамическое наблюдение за раневой флорой, определение её чувствительности – наиболее перспективный путь в плане прогнозирования развития и лечения инфекционного воспалительного процесса. Ведущим направлением микробиологического мониторинга является определение наиболее часто встречаемых и клинически значимых возбудителей гнойно-септических осложнений в конкретной экосистеме ожогового стационара, оценка спектров антибиотикорезистентности, выявление циркулирующих госпитальных штаммов.

Для решения задач исследования был проведен анализ видового состава микрофлоры пограничной ожоговой раны в динамике для выявления доминирующих, наиболее клинически значимых микроорганизмов для данного конкретного ожогового стационара.

4.1 Общая характеристика микрофлоры и динамика микробной контаминации ожоговых ран

Были проанализированы результаты 573-х микробиологических проб, полученных из ожоговых ран 215-и больных в исследуемой группе с первых по четырнадцатые сутки с момента госпитализации в стационар. В 83-х пробах

(14,5 %) рост микрофлоры не выявлен, в 490-х пробах обнаружена условно-патогенная микрофлора.

В 350-и пробах обнаружена монокультура: 61,1 % в 140 пробах, 24,4 % – микробные ассоциации (рисунок 10).

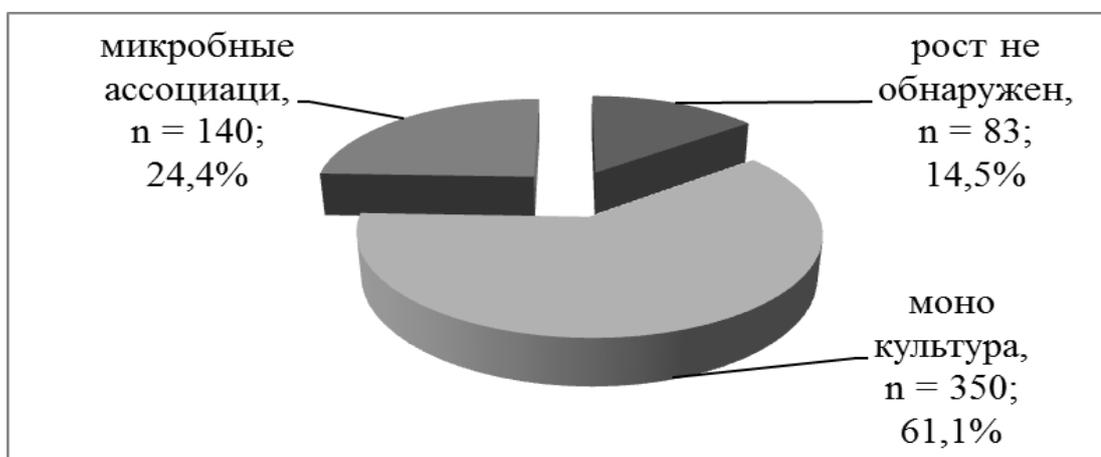


Рисунок 10 – Результаты 573-х микробиологических проб из ожоговых ран

Все отобранные пробы были распределены по дням забора материала с момента поступления больного (1-2-е сутки) до начала эпителизации ран (13-14-е сутки). Микробное загрязнение ожоговых ран оценивали по количеству проб, в которых был обнаружен рост микрофлоры и количества микробных ассоциаций (таблица 23).

Таблица 23 – Микробиологические пробы, исследуемая группа, n = 215

Сутки	Всего проб, абс.	Обнаружена микрофлора		Обнаружены микробные ассоциации	
		абс.	%	абс.	%
1-2 сутки	157	112	71,3%	18	11,5%
3-4 сутки	127	115	90,5%	30	23,6%
5-6 сутки	81	78	96,3%	22	27,2%
7-8сутки	50	46	92,0%	15	30,0%
9-10 сутки	45	39	86,7%	16	35,6%
11-12 сутки	65	58	89,2%	24	36,9%
13-14 сутки	48	42	87,5%	15	35,7%
Итого:	573	490	87,6 ± 7,9 %	140	28,6 ± 9,0 %

Микрофлора обнаруживалась в свежих ожоговых ранах в 71,3 % от всех наблюдений. С увеличением срока госпитализации происходит увеличение частоты обнаружения микрофлоры в ранах до 87,5 % на 13-14-е сутки. Микробные ассоциации присутствуют в микробном пейзаже ожоговой раны уже с 1-х суток – 11,5 % микробиологических проб, к 13-14-м суткам количество микробных ассоциаций увеличивается более чем в три раза – до 35,7 %. Динамика изменений показателей представлена графиком (рисунок 11).

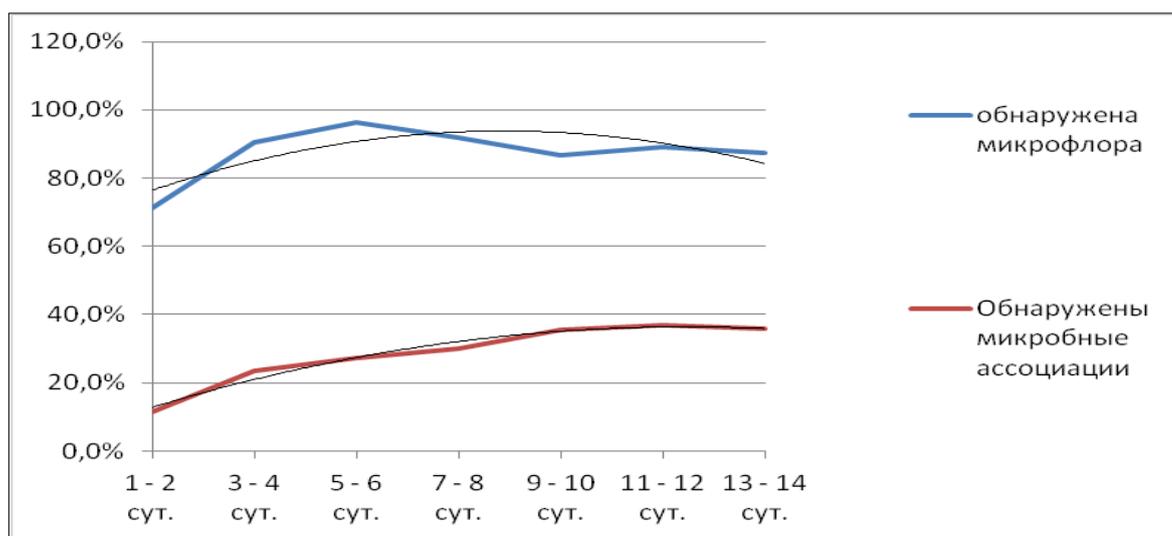


Рисунок 11 – Динамика контаминации ожоговых ран

Линейный график показывает, что изменение признаков происходит волнообразно – нарастает к 7-10-м суткам и к 13-14-м снижается. Признак «обнаружены микробные ассоциации» имеет более сглаженную линию.

Для оценки динамики изменения контаминации ран по дням был проанализирован темп цепного прироста (ТП). ТП находили по ниже приведенной формуле 1:

$$\text{ТП} = (\text{ЧП}_{n+1}/\text{ЧП}_n) \times 100 - 100, \quad (1)$$

где ТП – темп прироста,

ЧП_n – исходная частота признака,

ЧП_{n+1} – частота признака на следующий день.

ТП имел положительный знак, если ЧП возрастала, ТП имел отрицательный знак, если ЧП убывала (таблица 24).

Таблица 24 – ТП контаминации ран, по дням, %

Сутки	Обнаружен рост	Микробные ассоциации
1-2 сутки	0,0%	0,0%
3-4 сутки	26,9%	105,2%
5-6 сутки	6,4%	15,3%
7-8сутки	-4,5%	10,3%
9-10 сутки	-5,8%	18,7%
11-12 сутки	2,9%	3,7%
13-14 сутки	-1,9%	-3,3%

Скорость (темп прироста показателя) существенно отличается на протяжении срока наблюдения, его изменения происходят неравномерно.

По показателю «обнаружен рост» темп прироста максимально составил на 3-4-е сутки – 26,9 %. На 5-6-е сутки начиналось снижение, к 9-10-м суткам – до 5,8 % и далее останавливалось, отмечались лишь незначительные колебания с амплитудой в 2,4 %.

По показателю «микробные ассоциации» был отмечен максимальный темп прироста на 3-4-е сутки – 105,2 %, сохранялся до 11-12-х суток, в среднем прирост 14,7 %, далее замедлялся до 3,7 %, и к 13-14-м суткам постепенно снижался до 3,3 % (рисунок 12).

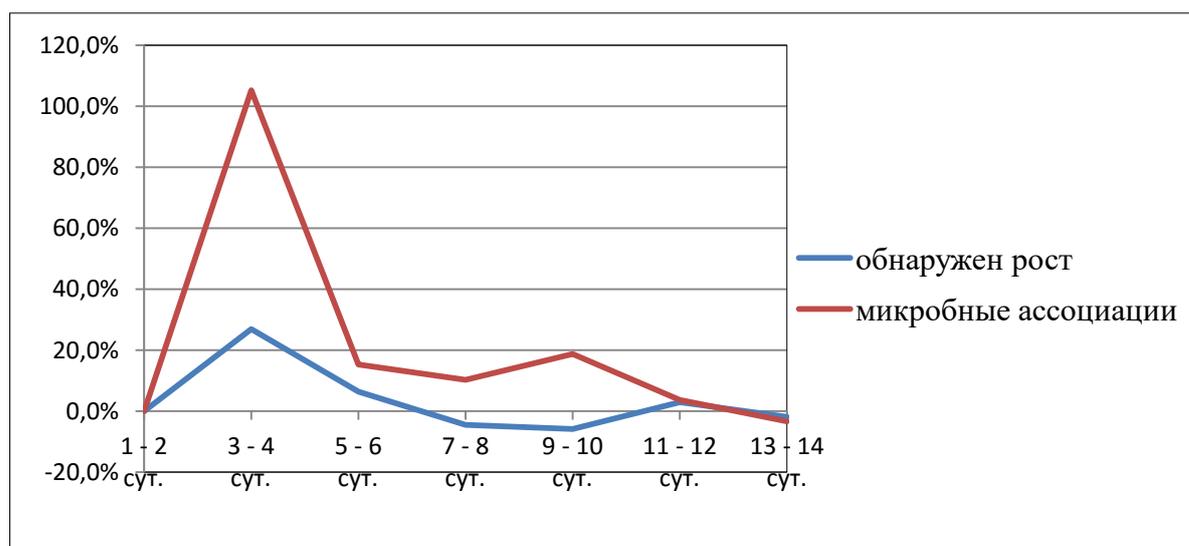


Рисунок 12 – ТП маркеров контаминации ран, по дням, %

Рост всех показателей контаминации ожоговых ран микрофлорой показал «взрывной» характер на 3-4-е сутки (соответствует воспалительно-дегенеративной стадии раневого процесса) и далее отмечалось постепенное замедление и прекращение роста к 13-14-м суткам (воспалительно-регенеративная стадия).

4.2 Качественная характеристика микрофлоры

В 490 пробах, где обнаружен рост, был проведен качественный анализ микрофлоры.

При качественном анализе был обнаружен 641 штамм (47 видов) УПМ.

Обнаружен 401 штамм (20 видов) грамположительной микрофлоры:

- Enterococcus spp. (29 штаммов): *E. faecalis*, *E. faecium*;
- Staphylococcus spp. (365 штаммов): *S. aureus*, *S. hyicus*, *S. intermedius*, *S. schleiferi subspecies coagulans*, *S. auricularis*, *S. epidermidis*, *S. haemolyticus*, *S. hominus*, *S. sciuri*, *S. simulans*, *S. xylosus*, *S. saprophiticus*;
- Streptococcus spp. (7 штаммов): *S. agalatae*, *S. disgalactiae*, *S. haemolyticus*, *S. millery*, *S. pyogenes*, *S. viridans*.

Обнаружен 240 штамм (27 видов) грамотрицательной микрофлоры, представленной энтеробактериями и неферментирующими бактериями:

- Enterobacteriaceae spp. (81 штамм): *Klebsiella planticola*, *Klebsiella pneumonia*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus mirabilis*, *Proteus penneri*, *Proteus vulgaris*, *Providencia stuartii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter faecalis*, *Cedecea davisae*, *Cedecea lapagei*, *Cedecea neteri*, *Morganella morganii*, *Escherichia coli*, *Serratia plymuthica*;
- Pseudomonas spp. (87 штаммов): *P. aeruginosa*, *P. fluorescens*, *P. oryzihabitans*, *P. stutzeri*;
- Acinetobacter spp. (58 штаммов): *A. baumannii*, *A. lwoffii*;
- другие spp. (14 штаммов): *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, *Chryseobacterium meningosepticum*, *Empedobacter brevis*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

В данном исследовании грамположительная микрофлора преобладала (рисунок 13).

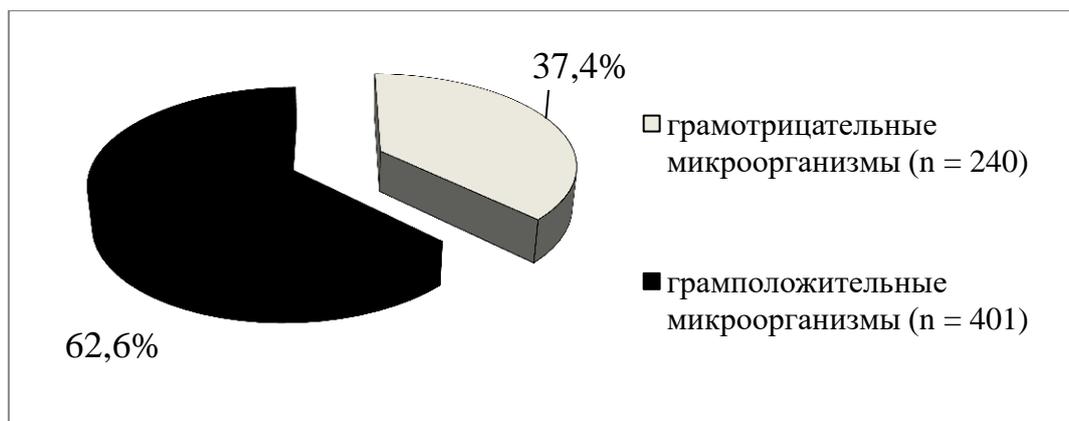


Рисунок 13 – Дифференцировка микрофлоры ран, окраска по Граму

Для оценки видового богатства микробного пейзажа пограничной ожоговой раны использовали индекс видового богатства Маргалефа. Индекс находили по приведенной формуле 2:

$$D_{mg} = S - 1 / \ln N, \quad (2)$$

где D – видовое разнообразие;

S – количество видов;

N – число образцов.

Во всей группе индекс Маргалефа был равен 7,12, что указывает на высокое видовое разнообразие в пограничной ожоговой ране и свидетельствует о полиморфизме раневой микрофлоры и стабильности всей экосистемы в целом.

С целью определения долевого участия разных видов в структуре микробиоценоза, перечисленных выше 47 видов, был использован индекс постоянства на основе частоты встречаемости и представляющий собой отношение, выраженное % по формуле 3:

$$C = p * 100 / P, \quad (3)$$

где p – число выборок, содержащих изучаемый вид;

P – общее число выборок.

В зависимости от значения C виды были подразделены: постоянные (доминантные) $C > 50 \%$, добавочные (редкие) $25\% < C < 50 \%$, и случайные

(эпизодические или транзиторные) $C < 25$ % виды. По индексу постоянства составили рейтинг по убыванию от 1 (33,39 %) до 16 (0,16 %) (таблица 25).

Таблица 25 – Видовой состав, рейтинг по индексу постоянства, %
исследуемая группа, n = 215

Вид микроорганизма	Р, (абс.)	Индекс постоянства, С,%	Рейтинг
<i>S. aureus</i>	214	33,39	1
<i>P. aeruginosa</i>	82	12,79	2
<i>S. epidermidis</i>	74	11,54	3
<i>A. baumannii</i>	56	8,74	4
<i>S. haemolyticus</i>	55	8,59	5
<i>E. faecalis</i>	24	3,74	6
<i>E. Aerogenes</i>	19	2,93	7
<i>E. Cloacae</i>	13	2,01	8
<i>E. coli</i>	12	1,86	9
<i>K. pneumoniae</i>	8	1,23	10
<i>S. auricularis</i>	7	1,09	11
<i>A. xylooxidans</i>	6	0,94	12
<i>E. Faecalis</i>	6	0,94	12
<i>P. mirabilis</i>	6	0,94	12
<i>E. faecium</i>	5	0,78	13
<i>B. cepacia</i>	4	0,62	14
<i>S. hominius</i>	4	0,62	14
<i>C. lapagei</i>	3	0,47	15
<i>P. vulgaris</i>	3	0,47	15
<i>P. stutzeri</i>	3	0,47	15
<i>S. sciuri</i>	3	0,47	15
<i>S. maltophilia</i>	3	0,47	15
<i>A. lwoffii</i>	2	0,31	16
<i>C. davisae</i>	2	0,31	16
<i>P. stuartii</i>	2	0,31	16
<i>S. schleiferi subspecies coagulans</i>	2	0,31	16
<i>S. simulans</i>	2	0,31	16
<i>S. agalatae</i>	2	0,31	16

Продолжение таблицы 25

Вид микроорганизма	P, (абс.)	Индекс постоянства, С,%	Рейтинг
<i>C. neteri</i>	1	0,16	17
<i>C. meningosepticum</i>	1	0,16	17
<i>E. brevis</i>	1	0,16	17
<i>K. oxytoca</i>	1	0,16	17
<i>K. planticola</i>	1	0,16	17
<i>M. morgani</i>	1	0,16	17
<i>P. penneri</i>	1	0,16	17
<i>P. fluorescens</i>	1	0,16	17
<i>P. oryzihabitans</i>	1	0,16	17
<i>S. plymuthica</i>	1	0,16	17
<i>S. hyicus</i>	1	0,16	17
<i>S. intermedius</i>	1	0,16	17
<i>S. saprohiticus</i>	1	0,16	17
<i>S. xylosus</i>	1	0,16	17
<i>S. disgalactiae</i>	1	0,16	17
<i>S. haemolyticus</i>	1	0,16	17
<i>S. millery</i>	1	0,16	17
<i>S. pyogenes</i>	1	0,16	17
<i>S. viridans</i>	1	0,16	17
Итого (P):	641	100	

Анализ полученных данных показал, что индекс постоянства более 50 % не отмечен ни у одного вида. Уровень постоянства более 25 % был отмечен только у *S. aureus* – 33,4 %. Все остальные выделенные микроорганизмы, за исключением *S. aureus*, были отнесены к группе эпизодически встречающихся видов. Проведённый анализ показал, что видовое ядро микробного спектра микрофлоры пограничной ожоговой раны составили аэробные грамположительные коки, неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб), и энтеробактерии. Самые высокие значения индекса постоянства были у вида *S. aureus* – 33,4 %. Существенной этиологической значимостью обладали коагулаза-негативные стафилококки *S. epidermidis* 11,5 %, *S. haemolyticus* 8,6 %; НГОб *P. aeruginosa* –

12,5 %, *A. baumannii*– 8,7 %. Удельный вес данных видов составлял 74,7 % от всех обнаруженных микроорганизмов.

Для оценки уровня доминирования отдельных видов использовали индекс Симпсона. Индекс находили по следующей формуле 4:

$$D = \sum p_i^2, \quad (4)$$

где p_i – относительное обилие каждого вид и равно $p_i = p/P$;

p – число выборок, содержащих изучаемый вид;

P – общее число выборок.

В исследуемой группе индекс Симпсона был равен 0,16 (более 0,1). Индекс указывает на относительно высокий уровень доминирования отдельных видов, а условия в пограничной ожоговой ране благоприятны для преобладающих видов.

Отдельные экологические группы изучали с помощью индекса флористической значимости, который характеризует количественные отношения встречаемости определённых типологических групп микроорганизмов (М.П. Наткевичайте-Иванаускаене, 1985).

Индекс вычисляли по формуле 5:

$$V = 100 * g/n * m * z, \quad (5)$$

где V – индекс флористической значимости;

g – суммарный показатель встречаемости видов;

n – число проб;

m – среднее число видов в пробе;

z – число видов в данной группе (таблица 26).

Таблица 26 – Значимость таксономических групп в микробиоценозе пограничной ожоговой раны

Микроорганизмы (род)	Индекс флористической значимости, V
<i>Enterococcus</i> spp.	5,2
<i>Staphylococcus</i> spp. (коагулаза-позитивные)	6,0
<i>Staphylococcus</i> spp. (коагулаза-негативные)	1,5
<i>Streptococcus</i> spp.	2,0

Продолжение таблицы 26

Enterobacteriaceae spp.	0,4
Pseudomonas spp.	2,2
Acinetobacter spp.	3,5
другие НГОБ spp.	1,8

В микробиоцинозе пограничной ожоговой раны среди грамположительных микроорганизмов показатель флористической значимости был наибольшим для коагулаза-позитивных родов: *Staphylococcus* spp. – 6,0 и *Enterococcus* spp. – 5,2. Флористическая значимость родов *Streptococcus* spp. – 2,0, и коагулаза-негативных *Staphylococcus* spp. – 1,5 была ниже в 3,2 раза. Среди грамотрицательных микроорганизмов показатель флористической значимости был наибольшим для *Acinetobacter* spp. – 3,5, *Pseudomonas* spp. – 2,2. Самый низкий показатель был у *Enterobacteriaceae* spp. – 0,4. Это связано с большим количеством обнаруженных видов и их широким участием в микробных ассоциациях. Доля наиболее значимых родов – *Staphylococcus* spp., *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. – составила соответственно 57,0 % (365 штаммов), 13,7 % (87 штаммов) и 9,1 % (58 штаммов) среди всех культур. НГОБ составляют 66,3 % от всех грамотрицательных бактерий. Наиболее распространённые представители НГОБ – *P. aureginosa*, *A. baumannii*, *A. xylosoxidans*. На их долю приходится 89,3 % среди всех НГОБ. Среди выделенных микроорганизмов обнаружены виды, относящиеся к наиболее значимым госпитальным патогенам и основным возбудителям ВБИ – группа «ESKAPE». Учитывая значительную этиологическую роль для ожоговых стационаров, был включен в группу *S. epidermidis* (таблица 27).

Таблица 27 – Группа «ESKAPE»

Вид микроорганизма	Всего, абс.	Частота встречаемости, %
<i>E. faecium</i>	n = 5	0,9
<i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i>	n = 288	55,4
<i>K. pneumoniae</i>	n = 8	1,5

Продолжение таблицы 27

Вид микроорганизма	Всего, абс.	Частота встречаемости, %
<i>A. baumannii</i>	n = 56	10,8
<i>P. aeruginosa</i>	n = 82	15,8
Enterobacteriaceae spp.	n = 81	15,6
Итого:	n = 520	100,0

Виды микроорганизмов входящих в группу «ESKAPE» занимают долю в 81,1 % (n = 520) среди всех обнаруженных штаммов. При этом отмечается преобладание грамположительных коков, удельный вес – 56,3 % (n = 293), энтеробактерии НГОб бактерии составляют 43,7 % (n = 227) штаммов.

Изучение качественного состава микрофлоры пограничных ожогов показало, что микробный пейзаж ожоговой раны обладает выраженным видовым разнообразием (индекс Маргалефа = 7,12) и индивидуальностью для каждого ожогового стационара. При этом отмечается относительно высокий уровень доминирования отдельных видов (индекс Симпсона = 0,16). При оценке флористической значимости отдельных экологических групп, выявлено, что среди Гр (+) микроорганизмов показатель был наибольшим для коагулаза-позитивных родов *Staphylococcus* spp. – 6,0 и *Enterococcus* spp. – 5,2. Среди Гр (-) флоры показатель был наибольшим для *Acinetobacter* spp. – 3,5, *Pseudomonas* spp. – 2,2. Анализ суммарной клинической значимости показал, что *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и энтеробактерии являются доминирующими представителями микробиоценоза. Виды УПМ, входящих в группу ESKAPE + *S. epidermidis*, занимают долю в 81,1 % среди всех обнаруженных штаммов.

4.3 Количественная характеристика микрофлоры

Критерием этиологической значимости для УПМ признаётся обнаружение бактерий в концентрации выше 10^5 КОЕ в 1 мл при первичном посеве материала из раны, считается многими авторами «критическим» уровнем колонизации и достоверно коррелирует с развитием местной инвазивной инфекцией в ране.

Среди 641-го штамма, выделенного из ожоговых ран в 303-х (47,3 %) случаев, давали умеренный и обильный рост через сутки культивирования, что соответствует содержанию более 10^5 КОЕ/мл материала (таблица 28).

Таблица 28 – Обсеменённость ран, КОЕ

Вид микроорганизма	Всего, абс.	КОЕ < 10^5 , абс.	КОЕ > 10^5 , абс.	Индекс встречаемости КОЕ > 10^5 , %
<i>A. baumannii</i>	56	12	44	78,6
<i>E. cloacea</i>	13	3	10	76,9
<i>E. faecalis</i>	6	2	4	66,7
<i>P. vulgaris</i>	3	1	2	66,7
<i>E. aerogenes</i>	19	7	12	63,2
<i>E. faecium</i>	5	2	3	60,0
<i>S. aureus</i>	214	94	120	56,1
<i>P. aureginosa</i>	82	38	44	53,7
<i>P. stuartii</i>	2	1	1	50,0
<i>K. pneumoniae</i>	8	4	4	50,0
<i>E. coli</i>	12	6	6	50,0
<i>E. faecalis</i>	24	15	9	37,5
<i>S. epidermidis</i>	74	49	25	33,8
<i>S. maltophilia</i>	3	2	1	33,3
<i>C. lapagei</i>	3	2	1	33,3
<i>P. mirabilis</i>	6	4	2	33,3
<i>B. ceracia</i>	4	3	1	25,0
<i>A. xylosoxidans</i>	6	5	1	16,7
<i>S. auricularis</i>	7	6	1	14,3
<i>S. haemolyticus</i>	55	48	7	12,7
прочие Гр +	22	19	3	13,6
прочие Гр -	17	15	2	11,8
Итого	641	338	303	45,6 ± 20,1

Анализ состава микробных культур со степенью обсеменённости раны более 10^5 КОЕ/мл показал, что среди грамотрицательных микроорганизмов показатель частоты встречаемости бактерий, показавших рост более 10^5 КОЕ/мл материала выше ($55,0 \pm 22,1$ %), чем среди грамположительных коков ($34,3 \pm 18,8$ %). Среди микробных культур со степенью обсеменённости раны более 10^5

КОЕ/мл преобладали энтеробактерии и НГОБ. Самый высокий показатель был у *A. xylooxidans* (83,3 %) и *A. baumannii* (78,6 %). Среди грамположительных коков показатель был самым высоким у *E. faecium* (60,0 %) и *S. aureus* (56,1%).

4.4 Характеристика ассоциаций микрофлоры

В 140 пробах обнаружено более одного микроорганизма, в 129 – ассоциация двух видов (диформы), в 11 – ассоциация трех видов (триформы). В микробных ассоциациях выделен 291 штамм (таблица 29).

Таблица 29 – Виды микроорганизмов, входящих в состав микробных ассоциаций

Вид микроорганизма	Абс.	Частота встречаемости, %
<i>S. aureus</i>	73	25,3
<i>P. aureginosa</i>	54	18,7
<i>A. baumannii</i>	32	11,1
<i>S. epidermidis</i>	19	6,6
<i>S. haemolyticus</i>	16	5,5
<i>E. faecalis</i>	12	4,2
<i>E. aerogenes</i>	11	3,8
<i>E. coli</i>	10	3,5
<i>E. cloacea</i>	8	2,8
<i>K. pneumoniae</i>	7	2,4
<i>A. xylooxidans</i>	6	2,1
<i>P. mirabilis</i>	4	1,4
<i>S. hyicus</i>	4	1,4
<i>C. lapagei</i>	3	1,0
<i>B. cepacia</i>	2	0,7
<i>P. vulgaris</i>	2	0,7
<i>S. maltophilia</i>	2	0,7
<i>P. stuartii</i>	2	0,7
<i>S. auricularis</i>	2	0,7
<i>S. sciuri</i>	2	0,7
<i>S. agalatae</i>	2	0,7
другие микроорганизмы	18	5,6
Итого:	291	100

21 вид УПМ встречался более одного раза, 18 видов участвовали только в одной ассоциации – «другие микроорганизмы». В микробных ассоциациях преимущественно участвовали представители основной микрофлоры: *Staphylococcus* spp. – 41,6 %, *Pseudomonas* spp. – 19,6 %, *Acinetobacter* spp. – 11,4 %. Микробные сочетания были весьма разнообразны, и в состав микробных ассоциаций входила как грамположительная, так и грамотрицательная флора. Основную массу микробных ассоциаций составляли 66 вариантов, среди которых наиболее часто регистрировались 55 форм диассоциаций. Для дополнительной характеристики симбиотических взаимоотношений групп микроорганизмов входящих в микробиоценоз пограничной ожоговой раны, использовали коэффициент Жаккарда. Показатель устанавливает экологическое сходство различных видов микроорганизмов, и выселяется по формуле 6:

$$K_j = [c/(a+b+c)]*100, \quad (6)$$

где K_j – коэффициент Жаккарда;

a – число выборок с видом А;

b – число выборок с видом В;

c – число выборок содержащих оба этих микроорганизмов.

При $K_j < 30$ % – условия в биотопе антагонистические; при $K_j < 70$ % – бактерии способны к сосуществованию в биотопе, экологическая общность (синергизм) высокий; при $K_j > 70$ % – возможно только совместное существование (мутуализм).

Наблюдения показали, что микробиоценоз ожоговой раны отличает ассоциативный характер, микробные сочетания весьма разнообразны и в состав микробных ассоциаций входила как грамположительная так грамотрицательная флора. Показатель рассчитывали для 19-и вариантов ассоциаций, которые встречались более одного раза. Наиболее высокая экологическая общность (синергизм) наблюдалась у *S. aureus* + *P. aureginosa* ($K_j = 56,1$), *S. aureus* + *A. baumannii* ($K_j = 47,4$), *S. aureus* + *E. aerogenes* ($K_j = 33,3$). Меньшая общность отмечена у сочетаний *S. haemolyticus*, *S. epidermidis* + *A. Baumannii* и *P. aureginosa* (таблица 30).

Таблица 30 – Варианты микробных ассоциаций «пограничных» ожоговых ран

Варианты микробных ассоциаций, n = 140	абс.	Уд. вес в %	K _j
<i>S. aureus</i> + <i>P. Aureginosa</i>	32	23,0	56,1
<i>S. aureus</i> + <i>A. baumannii</i>	18	13,1	47,4
<i>S. aureus</i> + <i>E. aerogenes</i>	9	6,5	33,3
<i>A. baumannii</i> + <i>S. haemolyticus</i>	6	4,3	27,3
<i>P. aureginosa</i> + <i>S. haemolyticus</i>	5	3,7	20,0
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>	4	2,9	21,1
<i>S. aureus</i> + <i>E. cloacea</i>	4	2,9	19,1
<i>P. aureginosa</i> + <i>A. xylosoxidans</i>	3	2,2	15,0
<i>P. aureginosa</i> + <i>E. coli</i>	3	2,2	15,0
<i>S. haemolyticus</i> + <i>E. faecalis</i>	2	1,4	16,7
<i>S. epidermidis</i> + <i>P. mirabilis</i>	2	1,4	13,3
<i>S. aureus</i> + <i>P. mirabilis</i>	2	1,4	11,8
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. faecalis</i>	2	1,4	11,8
<i>P. aureginosa</i> + <i>E. cloacea</i>	2	1,4	10,5
<i>P. aureginosa</i> + <i>E. aerogenes</i>	2	1,4	10,5
<i>A. baumannii</i> + <i>S. Epidermidis</i>	2	1,4	9,1
<i>P. aureginosa</i> + <i>A. baumannii</i>	2	1,4	8,3
<i>P. aureginosa</i> + <i>S. epidermidis</i>	2	1,4	7,7
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. aerogenes</i>	2	1,4	6,3
<i>S. haemolyticus</i> + <i>S. plymuthica</i>	1	0,7	–
<i>S. haemolyticus</i> + <i>C. neteri</i>	1	0,7	–
<i>A. baumannii</i> + <i>S. schleiferi</i>	1	0,7	–
<i>A. baumannii</i> + <i>S. intermedius</i>	1	0,7	–
<i>A. baumannii</i> + <i>S. Hyicus</i>	1	0,7	–
<i>A. baumannii</i> + <i>E. Faectani</i>	1	0,7	–
<i>S. haemolyticus</i> + <i>E. coli</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. maltophilia</i>	1	0,7	–
<i>S. haemolyticus</i> + <i>E. aerogenus</i>	1	0,7	–
<i>A. baumannii</i> + <i>E. Coli</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. maltophilia</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>C. lapagei</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>P. vulgaris</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>E. brevis</i>	1	0,7	–

Продолжение таблицы 30

Варианты микробных ассоциаций, <i>n</i> = 140	абс.	Уд. вес в %	Кj
<i>S. aureus</i> + <i>M. morgani</i>	1	0,7	–
<i>P. aureginosa</i> + <i>S. auricularis</i>	1	0,7	–
<i>P. aureginosa</i> + <i>P. stuartii</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>B. cepacia</i>	1	0,7	–
<i>P. aureginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1	0,7	–
<i>P. aureginosa</i> + <i>S. Sciuri</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. coli</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>A. xylosoxidans</i>	1	0,7	–
<i>S. epidermidis</i> + <i>E. cloacea</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>E. faectani</i>	1	0,7	–
<i>S. aureus</i> + <i>E. faecalis</i>	1	0,7	–
<i>P. aureginosa</i> + <i>S. Xylosus</i>	1	0,7	–
<i>S. xylosus</i> + <i>E. faecalis</i>	1	0,7	–
<i>S. sciuri</i> + <i>E. agglomerans group</i>	1	0,7	–
<i>S. auricularis</i> + <i>A. lwoffii</i>	1	0,7	–
<i>S. sciuri</i> + <i>A. xylosoxidans</i>	1	0,7	–
<i>E. aerogenes</i> + <i>P. fluorescens</i>	1	0,7	–
<i>S. viridans</i> + <i>E. cloacea</i>	1	0,7	–
<i>C. lapagei</i> + <i>K. planticola</i>	1	0,7	–
<i>C. lapagei</i> + <i>P. stuartii</i>	1	0,7	–
<i>A. xylosoxidans</i> + <i>B. cepacia</i>	1	0,7	–
Всего:	140	100,0	

Сочетание микроорганизмов из четырёх видов – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* – между собой и с другими видами составляет 89, 5 % от всех обнаруженных микробных ассоциаций.

4.5 Условно-патогенные микроорганизмы группы ESKAPE с устойчивостью к антимикробным препаратам

Часть выявленных микроорганизмов обладала устойчивостью к антимикробным препаратам. Для решения задач исследования был проведен анализ резистентности УПМ, входящих в группу ESKAPE, как основных,

наиболее часто встречающихся микроорганизмов, как в монокультуре, так и в составе микробных сообществ. Штаммы ESKAPE отличает наличие приобретённой резистентности к обычно активному против этой флоры антибиотику. Приобретённая резистентность первично связана с нозокомиальным характером микрофлоры. Центр по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) относит к проблемным микроорганизмам этой группы метицилин-резистентный *S. aureus*, ванкомицин-резистентный *E. faecium*, фторхинолон-резистентный *P. aeruginosa*, карбопенем-резистентные *A. baumannii* и Enterobacteriaceae spp. На основании критериев Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST), Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) и Американского управления по контролю над продуктами и лекарствами (FDA), бактериальные изоляты считаются нечувствительными к антимикробному препарату, если у них обнаружена резистентность или промежуточная чувствительность к обычно активному против этой флоры антибиотику [226].

К резистентным Gr (+) кокам относят штаммы *S. aureus* (MRSA) и патогенные коагулаза-негативные *S. epidermidis* (MRSE), устойчивые к метицилину. Устойчивость к метицилину или оксацилину обусловлена наличием у микроорганизмов пенициллинсвязывающего белка (PBP2A – penicillin binding protein 2A), который кодируется геном mecA, передаваемым в составе мобильного элемента ssc (staphylococcal cassette chromosome). К резистентным штаммам *E. faecium* (VRE) относят штаммы, устойчивые к ванкомицину. К резистентным грамотрицательным энтеробактериям относят продуцентов β -лактамаз расширенного спектра, устойчивых к цефалоспорином третьего поколения и карбапенемам. Синегнойная палочка обладает врождённой устойчивостью ко многим классам антибактериальных препаратов. Основы природной резистентности *P. aeruginosa* связаны с отсутствием мишеней для некоторых групп антибиотиков, наличием естественно продуцируемых бета-лактамаз и других ферментов, инактивирующих антибиотики, и особенностями пориновой проницаемости. Устойчивость к фторхинолонам является

приобретённой в результате мутации в генах и структурным изменениям в топоизомеразах, которые являются мишенью для фторхинолонов. Приобретённая лекарственная устойчивость, наряду с адгезивными свойствами, инвазивностью, способностью к продуцированию экзо и эндотоксинов, относят к основным факторам патогенности микроорганизмов. Условно-патогенные микроорганизмы в ассоциации взаимно изменяют факторы патогенности и, тем самым, приводят к отягощению инфекционного процесса.

Среди 520-и выделенных штаммов, входящих в группу наиболее значимых госпитальных патогенов ESKAPE, 43,1 % (224 штамма) обладали приобретённой резистентностью к антибиотикам (таблица 31).

Таблица 31 – Резистентные микроорганизмы группы ESKAPE

Вид микроорганизма	Резистентность	Всего, абс.	Частота встречаемости, %
<i>E. faecium</i> (VRE)	Ванкомицин	n = 5	2,2 %
<i>S. aureus</i> (MRSA), <i>S. epidermidis</i> (MRSE)	Метицилин	n = 103	46,0 %
<i>K. pneumoniae</i> (CRKP)	Карбапенемы	n = 4	1,8 %
<i>A. baumannii</i> (CRA)	Карбапенемы	n = 39	17,4 %
<i>P. aeruginosa</i> (FQRPA)	Фторхинолоны	n = 41	18,3%
Enterobacteriaceae spp. (CRE)	Карбапенемы	n = 32	14,3 %
Итого:		n = 224	100 %

Анализ встречаемости резистентных штаммов показал, что резистентные Гр (+) коки встретились в 48,2 % (n = 108) проб, Гр (-) бактерии – в 51,8 % (n = 116) случаев. Средний показатель частоты встречаемости резистентных штаммов среди видов, входящих в группу ESKAPE, составил $43,6 \pm 5,5\%$. Была оценена в динамике частота встречаемости резистентных УПМ, входящих в группу ESKAPE, и микроорганизмов, дающих обильный рост ($\text{КОЕ} > 10^5$), по дням забора материала (таблица 32).

Таблица 32 – Микрофлора, исследуемая группа, абс (%)

Сутки	Микробных культур	УПМ группы ESKAPE		УПМ с КОЕ >10 ⁵	
		абс.	%	абс.	%
1-2	130	15	11,5 %	36	27,7 %
3-4	147	37	25,2 %	81	55,1 %
5-6	103	39	37,9 %	59	57,3 %
7-8	61	27	44,3 %	34	55,7 %
9-10	56	31	55,4 %	29	51,8 %
11-12	82	43	52,4 %	39	47,6 %
13-14	62	32	51,6 %	25	40,3 %
Итого:	641	224	39,8 ± 16,2	303	47,9 ± 10,7

Резистентные УПМ группы ESKAPE и микроорганизмы с обильным ростом (КОЕ > 10⁵) присутствовали в пробах уже на 1-2-е сутки. Удельный вес резистентных УПМ группы ESKAPE составил 11,5 % от всех обнаруженных штаммов, микроорганизмы с обильным ростом (КОЕ > 10⁵) составил 27,7 %.

Частота встречаемости микроорганизмов группы ESKAPE увеличивался и достигал максимума к 9-10-м суткам (55,4 %), далее плавно снижался к 13-14-м суткам до 51,6 % от всех обнаруженных штаммов. Частота встречаемости микроорганизмы с обильным ростом (КОЕ > 10⁵) также увеличивалась, но достигала максимума к 5-6-и суткам, и далее плавно снижалась к 13-14-м суткам, до 40,3 % от всех обнаруженных штаммов. Частота встречаемости микроорганизмов группы ESKAPE увеличивалась к 13-14-м суткам в 3,5 раза, а микроорганизмов с обильным ростом (КОЕ > 10⁵) – в два раза. Изменения представлены линейным графиком (рисунок 14).

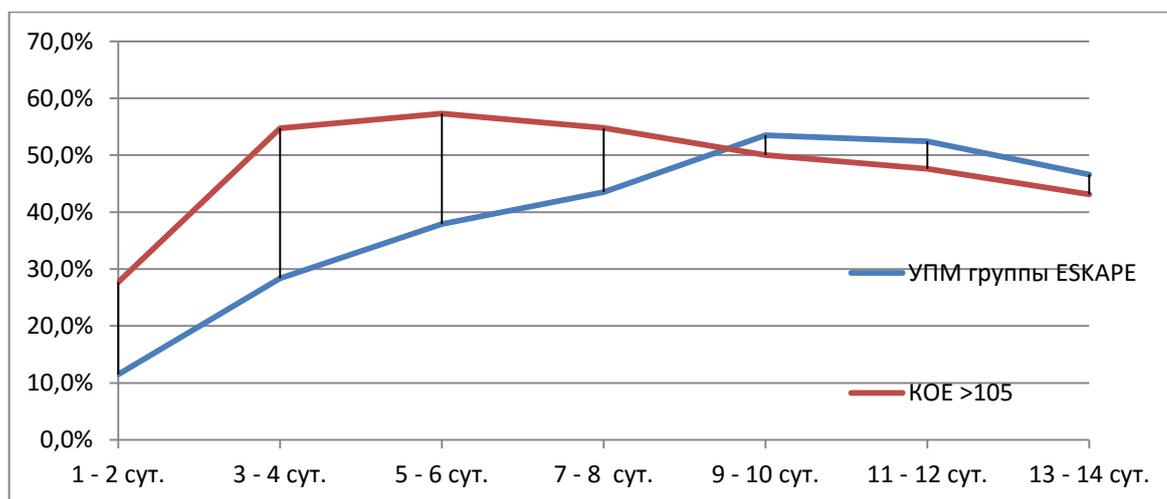


Рисунок 14 – Контаминация ран УПМ группы ESKAPE и КОЕ > 10⁵

Для оценки динамики изменения контаминации ран по дням был изучен темп прироста рассматриваемых показателей. Скорость (темп прироста показателя) существенно отличался на протяжении срока наблюдения, его изменения происходили неравномерно (таблица 33).

Таблица 33 – ТП маркеров контаминации ран, по дням, %

Сутки	УПМ группы ESKAPE	УПМ с КОЕ >10 ⁵
1-2 сутки	0,0%	0,0%
3-4 сутки	119,1%	98,9%
5-6 сутки	50,4%	4,0%
7-8сутки	16,9%	-2,8%
9-10 сутки	25,1%	-7,0%
11-12 сутки	-5,4%	-8,1%
13-14 сутки	-1,5%	-15,3%

По показателю «УПМ группы ESKAPE» темп прироста был максимален на 3-4-е сутки (119,1 %). ТП сохранялся положительным до 9-10-х суток и составлял в среднем 25,1 %. С 11-12-х суток снижался до 1,5 % и становился отрицательным. По показателю «УПМ с КОЕ >10⁵» максимальный темп прироста отмечался на 3-4-е сутки – 98,9 %, сохранялся до 5-6-х суток – 4,0 %, далее

снижался до 15,3 %. Динамика изменения ТП представлена графиком (рисунок 15).

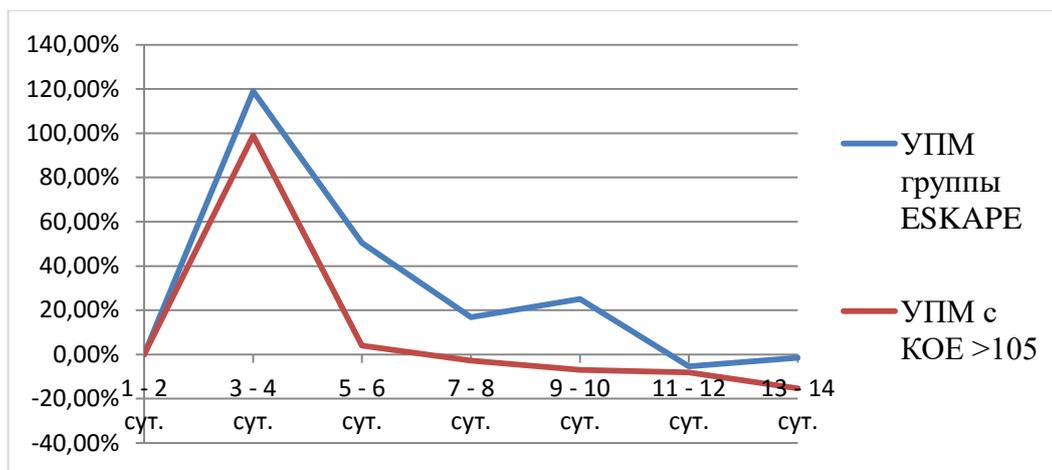


Рисунок 15 – ТП контаминации УПМ группы «ESKAPE и КОЕ > 10⁵»

По всем показателям рост имел «взрывной» характер на 2-3-и сутки, на 4-5-е сутки достигал максимума, далее отмечался постепенное замедление и прекращение роста к 13-14-м суткам.

4.6 Сравнительная характеристика микрофлоры ран у больных основной и группы сравнения

Использование комплексных эффективных программ профилактики внутрибольничных инфекций, основанных на данных постоянного микробиологического мониторинга и рациональной антибактериальной терапии, является на сегодняшний день наиболее перспективным решением проблемы раневой инфекции. Одним из ключевых компонентов, которой стало использование раневых покрытий для защиты ожоговых поверхностей от вторичного инфицирования. Микробиологический критерий является одним из основных в оценке эффективности различных типов раневых покрытий, так как показывает, с какой степенью эффективности РП влияют на микробную контаминацию и колонизацию ожоговой раны в процессе лечения. Большинство исследователей для оценки антимикробных свойств РП используют исходный уровень микробной контаминации ран и сравнивают его с показателями после использования РП. Для количественной оценки используют общее микробное

число – количество колоний микроорганизмов выросших после раневого отделяемого и выраженное в КОЕ. Для сравнения были использованы штаммы, которые давали умеренный и обильный рост через сутки культивирования, что соответствует 10^5 и более КОЕ в 1 мл материала. При качественном анализе оценивают весь спектр УПМ ожоговой раны, либо определённые доминирующие виды. В большинстве работ это *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *E. coli*. Исходя из проведённого анализа видового состава пограничной ожоговой раны видно, что доминирующими являются виды УПМ входящие в группу ESKAPE, которые, по мнению большинства авторов, являются основными потенциальными возбудителями раневой инфекции. Эти микроорганизмы способны быстро вызывать критическую микробную обсеменённость, колонизировать раневую поверхность и образовывать биоплёнки. Эти микроорганизмы можно считать показательными УПМ для ожоговых стационаров.

Для оценки антимикробных свойств РП и АП был выбран уровень микробной обсеменённости ран штаммами с интенсивным ростом (более 10^5 КОЕ/мл) и резистентные УПМ группы ESKAPE.

Установлено, что в двух группах отмечалось изменение степени микробного загрязнения ожоговых ран с момента поступления больных в стационар до начала заживления ожогов (таблица 34).

Таблица 34– Показатель «обнаружена микрофлора», абс (%)

Сутки	При поступлении		4-6-е сутки		7-10-е сутки		11-14-е сутки		Среднее значение*
	Всего проб	Получен рост	Всего проб	Получен рост	Всего проб	Получен рост	Всего проб	Получен рост	
Основная группа n = 61	n = 61 (100)	n = 49 (80,3)	n = 43 (100)	n = 32 (74,4)	n = 25 (100)	n = 17 (68,0)	n = 30 (100)	n = 18 (60,0)	70,6 ± 5,7
Группа сравнения n = 154	n = 154 (100)	n = 126 (81,8)	n = 107 (100)	n = 103 (96,3)	n = 70 (100)	n = 68 (97,1)	n = 83 (100)	n = 77 (92,8)	92,0 ± 7,1

Примечание: * – $t = 2,35$, $df = 6$, $p = 0,019$

Статистически значимых различий между группами по показателю «обнаружена микрофлора» при поступлении больных в стационар, не отмечался. Микрофлора в свежих ожоговых ранах обнаруживается в $81,1 \pm 1,1$ %

микробиологических проб. В основной группе показатель постепенно снижался к 11-14-м суткам с 80,3 % до 60,0 %. В группе сравнения было отмечено увеличение показателя к 7-10-м суткам – 97,1 % и далее постепенное снижение к 11-14-м суткам – 92,8 % (рисунок 16).

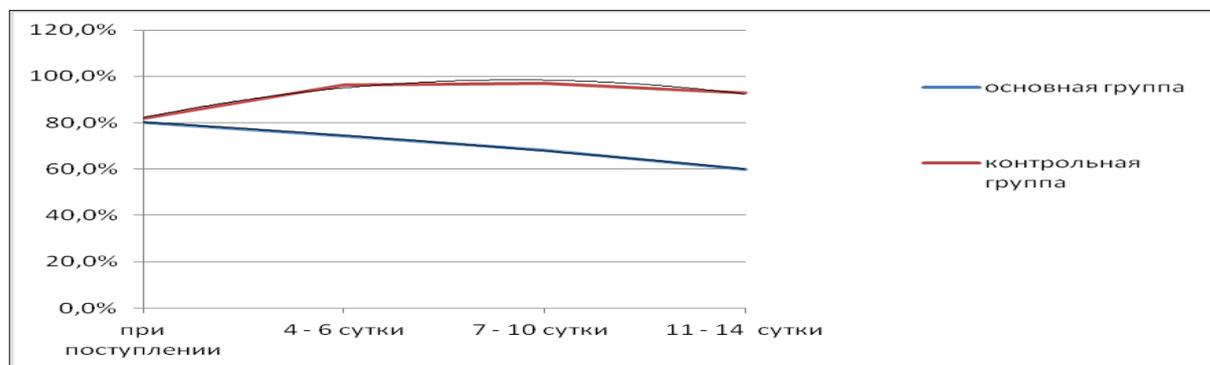


Рисунок 16 – Пробы (%), где обнаружена микрофлора в ранах

Различия между группами по среднему значению показателя «обнаружена микрофлора» в основной группе составили ($70,6 \pm 5,7$ %) и в контрольной группе – ($92,0 \pm 7,1$ %), являясь статистически значимыми, но в основной группе показатель меньше.

Анализ показателя «УПМ с интенсивным ростом, КОЕ $> 10^5$ » в двух группах представлен в таблице 35.

Таблица 35 – Показатель «УПМ с интенсивным ростом, КОЕ $> 10^5$ », абс (%)

Сутки	При поступлении		4-6 сутки		7-10 сутки		11-14 сутки		Среднее значение*
	Всего УПМ	УПМ с КОЕ $> 10^5$	Всего УПМ	УПМ с КОЕ $> 10^5$	Всего УПМ	УПМ с КОЕ $> 10^5$	Всего УПМ	УПМ с КОЕ $> 10^5$	
Основная группа n = 61	n = 56 (100)	n = 16 (28,6)	n = 46 (100)	n = 24 (52,2)	n = 25 (100)	n = 9 (36,0)	n = 29 (100)	n = 7 (24,1)	$35,2 \pm 6,3$
Группа сравнения n = 154	n = 144 (100)	n = 38 (26,4)	n = 135 (100)	n = 98 (72,6)	n = 95 (100)	n = 54 (56,8)	n = 111 (100)	n = 57 (51,4)	$51,8 \pm 5,2$

Примечание: * – $t = 2,03$, $df = 6$, $p = 0,043$.

При анализе показателя «УПМ с интенсивным ростом, КОЕ $> 10^5$ » было отмечено, что его значение в основной и контрольной группе в свежих ожоговых ранах – одинаковое (в среднем $27,5 \pm 1,6$ %). К 7-10-м суткам отмечался рост

показателя в двух группах, а к 11-14-м суткам регистрировалось снижение показателя. В основной группе рост показателя был меньше, чем в контрольной группе. К 11-14-м суткам различия между группами стали ещё заметнее. В основной группе УПМ с КОЕ $> 10^5$ встречался в 24,1 % проб, что меньше чем в свежих ранах; в группе сравнения сохранялось повышение показателя – 51,4 %, в два раза выше исходного. Различия между группами по среднему значению в основной группе $35,2 \pm 6,3$ %, и в контрольной группе $51,8 \pm 5,2$ статистически значимые, в основной группе он в 1,5 раза ниже. Изменения показателя «УПМ с интенсивным ростом, КОЕ $> 10^5$ » в двух группах представлены графиком (рисунок 17).

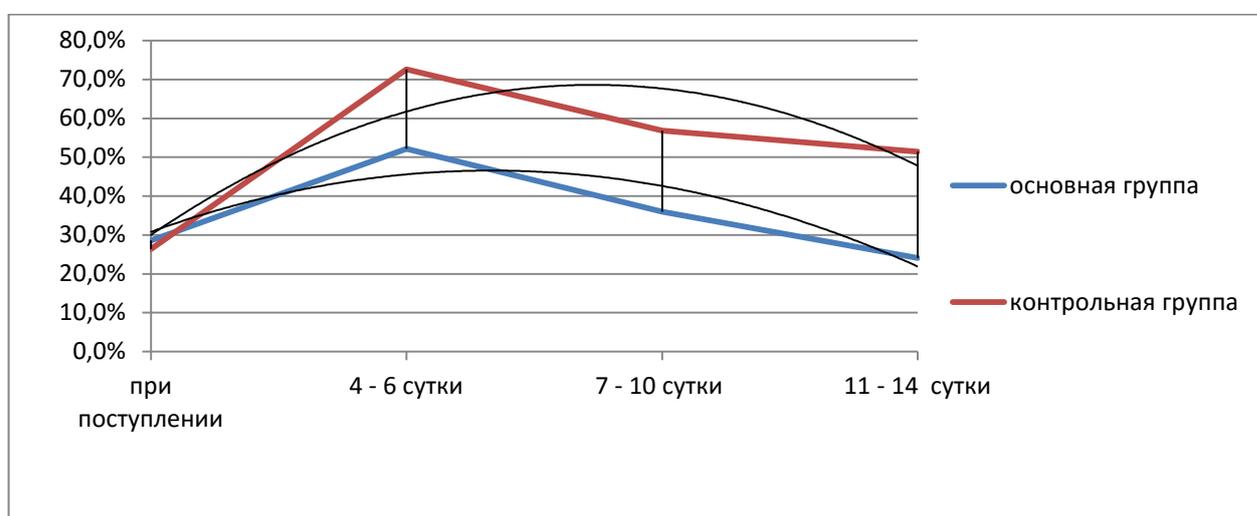


Рисунок 17 – УПМ с КОЕ $> 10^5$

График изменений имеет волнообразный характер с максимумом 4-6-е сутки, и последующим снижением. В основной группе высота кривой меньше, конечная точка ниже исходной. В группе сравнения высота кривой больше, конечная точка выше исходной.

При анализе показателя «УПМ группы ESCAPE», отмечено, что величина показателя в основной и группе сравнения в свежих ожоговых ранах одинаковая – в среднем $11,8 \pm 1,0$ %.

На 4-10-е сутки отмечен значительный рост показателя в обеих группах – в 3-4 раза (таблица 36).

Таблица 36 – Показатель «УПМ группы ESKAPE», абс (%)

Сутки	При поступлении		4-6 сутки		7-10 сутки		11-14 сутки		Среднее значение (%)*
	Всего УПМ	ESKAPE	Всего УПМ	ESKAPE	Всего УПМ	ESKAPE	Всего УПМ	ESKAPE	
Основная группа, n = 61	n = 56 (100)	n = 7 (12,5)	n = 46 (100)	n = 14 (30,4)	n = 25 (100)	n = 10 (40,0)	n = 29 (100)	n = 8 (27,6)	27,6 ± 2,2
Контрольная группа, n = 154	n = 144 (100)	n = 16 (11,1)	n = 135 (100)	n = 54 (40,0)	n = 95 (100)	n = 48 (50,5)	n = 111 (100)	n = 67 (60,4)	40,5 ± 4,1

Примечание: * – $t = 2,77$, $df = 6$, $p = 0,039$.

В основной группе к 11-14-м суткам отмечалась тенденция к снижению показателя, с 40,0 % до 27,6 %, в группе сравнения сохранялся рост показателя с 50,5 % до 60,4 %. Изменения показателя «УПМ группы ESKAPE» в двух группах представлены графиком (рисунок 18).

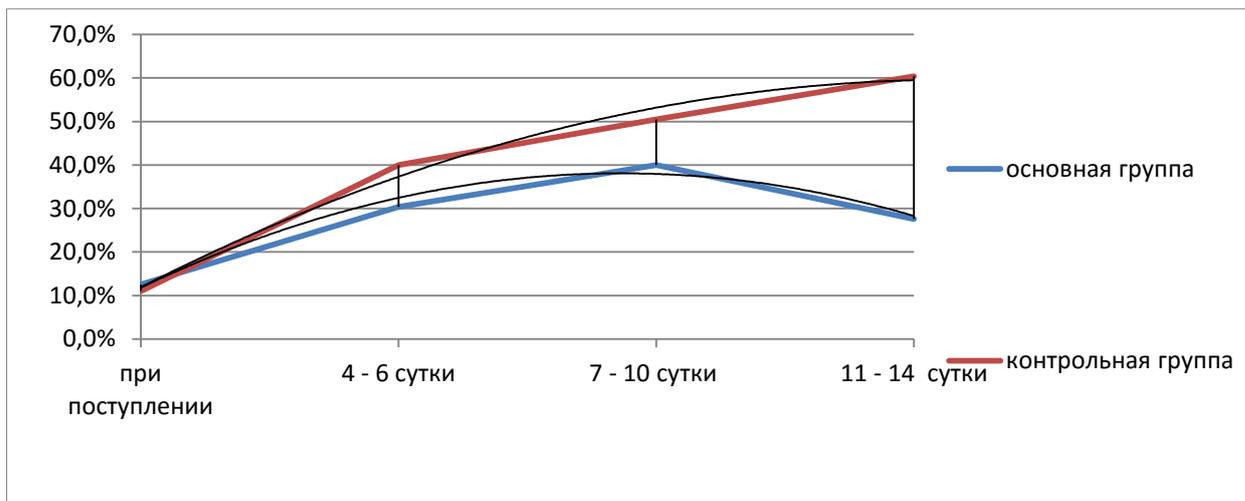


Рисунок 18 – УПМ группы ESKAPE

Линия графика в основной группе имеет волнообразный характер с максимумом 7-10-е сутки, и последующим снижением. В группе сравнения тренд был поступательный, тенденции к снижению не отмечался. Различия между группами по среднему значению статистически значимые: в основной группе $27,6 \pm 2,2$ %, в группе сравнения – $40,5 \pm 4,1$ %.

Наблюдения показали, что в двух группах при поступлении в стационар исходная контаминация ожоговых ран не отличалась, в свежих ожоговых ранах

УПМ обнаруживались в $81,1 \pm 1,1$ % случаев. Показатель «УПМ группы ESCAPE» в основной и группе сравнения в среднем $11,8 \pm 1,0$ %, показатель «УПМ с КОЕ $>10^5$ » в среднем $27,5 \pm 1,6$ %. К 7-10-м суткам был отмечен значительный рост показателей в обеих группах. В основной группе рост показателя «УПМ группы ESCAPE» был отмечен в 3 раза, по показателю «УПМ с КОЕ $>10^5$ » – в 2 раза. В группе сравнения был отмечен более значительный рост показателей: «УПМ группы ESCAPE» в 5,4 раза, по показателю «УПМ с КОЕ $>10^5$ » в 2,8 раза. К 11-14-м суткам в основной группе было отмечено снижение по двум показателям. По показателю «УПМ с КОЕ $>10^5$ » до уровня ниже исходного, по показателю «УПМ группы ESCAPE» до уровня выше исходного в два раза. В группе сравнения по показателю «УПМ с КОЕ $>10^5$ » было отмечено незначительное снижение до уровня выше исходного в два раза, по показателю «УПМ группы ESCAPE» сохранялся рост показателя. Уровень микробной обсеменённости ран и встречаемость резистентных УПМ группы ESCAPE в основной группе был в полтора-два раза ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом, микробиоценоз пограничной ожоговой раны обладает выраженным видовым разнообразием (индекс Маргалефа = 7,12). При этом был отмечен относительно высокий уровень доминирования отдельных видов (индекс Симпсона = 0,16). Самые высокие значения индекса постоянства были у стафилококков: *S. aureus* – 33,4 %, *S. epidermidis* – 11,5 %, *S. haemolyticus* – 8,6 % и неферментирующих грамотрицательных палочек: *P. aeruginosa* – 12,5 %, *A. baumannii* – 8,7 %. Удельный вес данных видов составил 74,7 % от всех обнаруженных микроорганизмов. Отмечалась довольно высокая степень микробной загрязнённости ран: в $48,4 \pm 22,9$ % проб содержание УПМ составило более 10^5 КОЕ в 1 мл материала. Микробный пейзаж ожоговой раны отличал ассоциативный характер, сочетание микроорганизмов из четырёх видов – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* между собой и с другими видами – составил 89,5 % от всех обнаруженных микробных ассоциаций. Отмечено, что с удлинением срока госпитализации наблюдались—замедленная элиминация возбудителей из раны, усиление контаминации ран микрофлорой с 71,3 % в 1-2-е

сутки до 87,5 % на 13-14-е сутки. Количество микробных ассоциаций также увеличивалось с 11,5 % в 1-2-е сутки до 35,7 % на 13-14-е сутки.

Среди выявленных микроорганизмов 84,9 % штаммов принадлежали к видам входящим в группу ESKAPE, 35,0 % от всех выделенных УПМ обладали приобретённой резистентностью к антимикробным препаратам. Частота встречаемости микроорганизмов группы ESKAPE увеличивается к 13-14-м суткам в 3,5 раза до 51,6 %, а микроорганизмов с обильным ростом ($\text{КОЕ} > 10^5$) – в два раза до 40,3 % от всех обнаруженных штаммов. Рост всех показателей контаминации ожоговых ран показал «взрывной» характер на 1-3-и сутки; на 4-5-е сутки, достигал максимума, и далее отмечалось постепенное замедление и прекращение роста к 13-14-м суткам.

Проведенные исследования показали, что микрофлора, в том числе резистентные ESKAPE микроорганизмы, в основной группе при использовании эквивалента кожи обнаруживаются реже ($27,6 \pm 11,3$ %), чем в группе сравнения, ($40,5 \pm 17,2$ %), где использовали атравматические раневые покрытия. ГБМ снижает количество колоний с обильным ростом ($\text{КОЕ} > 10^5$) до $37,8 \pm 10,1$ % по сравнению с атравматическими повязками – до $51,1 \pm 19,2$ %.

ГЛАВА 5. ПРИЧИНЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ЗАЖИВЛЕНИЯ ПОГРАНИЧНЫХ ОЖОГОВ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ В ЛЕЧЕНИИ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ И АТРАВМАТИЧНЫХ ПОВЯЗОК

Сроки заживления пограничных ожогов колебались от 15 до 35 дней, в 33,5 % (n = 72) наблюдений отмечалось замедленное заживление ран. У 23,7 % (n = 51) больных регистрировалась задержка эпителизация ран более трёх недель, 9,8% (n = 21) больным потребовалась аутодермопластика (АДП) остаточных ран.

Проведено сравнение больных с оптимальными и замедленными сроками заживления ожогов по параметрам «пол», «возраст», «общая площадь ожогов», «площадь ожогов II степени», «этиологический фактор», «сроки РХЛ». Статистически значимых различий между группами не обнаружено (таблица 37).

Таблица 37 – Характеристика группы с оптимальным и замедленным сроком заживления ожогов

Параметр	Оптимальный срок (до 21 дня)	Замедленный срок (22 дня и более)	Уровень значимости
Мужчины	72,3 %	65,3 %	p = 0, 29
Женщины	27,7 %	34,7 %	
Возраст	38,9 ± 8,4	41,3 ± 7,8	p = 0, 83
Общая площадь	7,5 ± 1,5	9,9 ± 2,9	p = 0, 46
Ожоги II степени	6,3 ± 1,4	8,7 ± 2,4	p = 0, 39
Пламя	62,9 %	52,8 %	p = 0,35
Горячая жидкость	30,8 %	38,9 %	
Вольтова дуга	6,3 %	8,3 %	
Сроки РХЛ	2,2 ± 0,3	2,3 ± 0,5	p = 0, 86

С целью изучения влияния микробного фактора на результаты лечения был проведён сравнительный анализ микрофлоры у больных с оптимальными и

замедленными сроками заживления ожогов. Для оценки были выбраны уровень микробной обсеменённости ран и резистентные УПМ группы ESKAPE.

В группе с оптимальными сроками заживления было проанализировано 274 микробиологических проб, в группе с замедленными сроками – 216 проб. В группе с оптимальным сроком заживления были обнаружены 356 штаммов УПМ, в группе с замедленными сроками – 285 штаммов УПМ. Уровень микробной обсеменённости ран в группах существенно отличался (таблица 38).

Таблица 38– УПМ с ростом КОЕ $>10^5$, абс. (%)

Сроки	Всего культур	Скудный и умеренный рост, КОЕ $<10^5$	Обильный рост, КОЕ $>10^5$
Оптимальные сроки до 21 дня, n = 143*	n = 356 (100 %)	n = 255(71,6 %)	n = 101 (28,4 %)
Неоптимальные сроки более 21 дня, n = 72*	n = 285 (100 %)	n = 83 (29,1 %)	n = 202 (70,9 %)

Примечание: * – $\chi^2 = 32,003$, df = 1, p < 0,001

Различия между группами статистически значимы, поскольку в группе больных с замедленными сроками заживления ожогов показатель «обильный рост, КОЕ $> 10^5$ » был в 2-3 раза выше, чем у больных с заживлением ран в сроки до 21-го дня. При сравнении микробных пейзажей в группах обнаружено, что в группе с замедленными сроками заживления ожогов резистентные УПМ группы ESKAPE встречаются в 4 раза чаще, более чем в половине всех наблюдений (таблица 39).

Таблица 39– УПМ входящие в группу ESKAPE, абс. (%)

Сроки	Всего культур	УПМ ESCAPE	Прочие УПМ
Оптимальные сроки до 21 дня, n = 143*	n = 356 (100 %)	n = 301(84,5 %)	n = 55 (15,5 %)
Неоптимальные сроки более 21-го дня, n = 72*	n = 285 (100 %)	n = 116 (40,7 %)	n = 169 (59,3 %)

Примечание: * – $\chi^2 = 41,087$, df = 1, p < 0,001

Результаты проведенного анализа на качественный состав микрофлоры в основной группе и группе сравнения с замедленными сроками заживления представлены в таблице 40.

Таблица 40 – УПМ у больных с замедленными сроками заживления

Показатель	Основная группа, n = 6	Группа сравнения, n = 66
Гр (+) коки	n = 4 (16,7 %)	n = 178 (68,2 %)
Гр (-) бактерии	n = 20 (83,3%)	n = 83 (31,8 %)
Итого:	n = 24	n = 261

Примечание: * – $\chi^2 = 53,858$, $df = 1$, $p < 0,001$.

Между группами были обнаружены статистически достоверные отличия. Отмечено, что в основной группе в 2,6 раза чаще обнаруживались резистентные неферментирующие Гр (-) бактерии (*CRA*, *FQRPA*) и представители *Enterobacteriaceae* spp. (*CRE*), в контрольной группе в 3,4 раза чаще встречались резистентные Гр (+) коки (*VRE*, *MRSA*, *MRSE*) (рисунок 19).

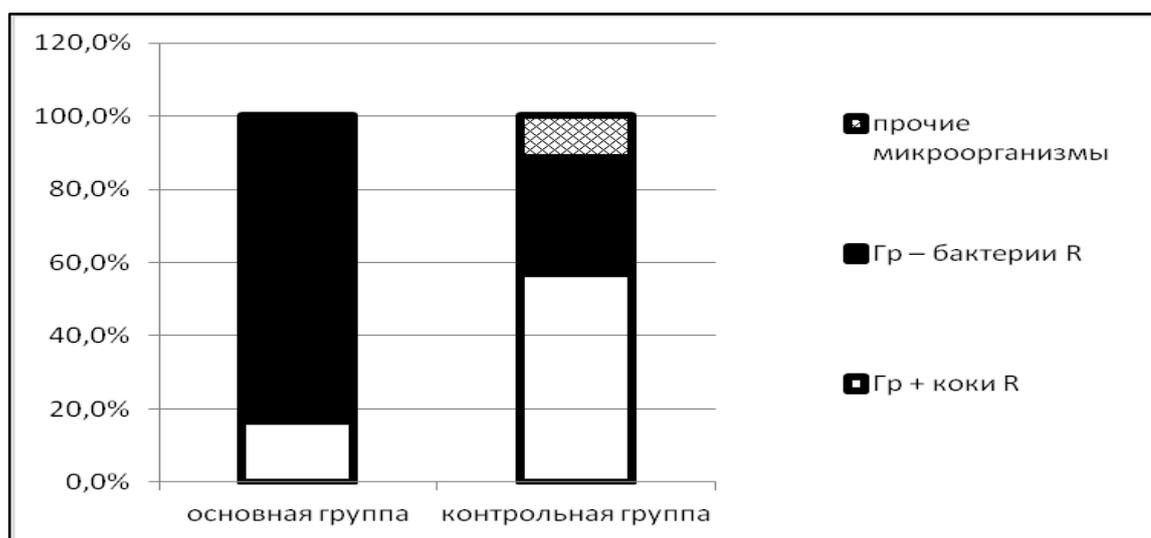


Рисунок 19 – Микробный состав по группам с замедленными сроками заживления

Высокая степень бактериальной обсеменённости ран ($72,0 \pm 7,4$ %) и вторичное инфицирование нозокомиальной микрофлорой ($94,3 \pm 8,1$ %) является причиной неудовлетворительных результатов лечения пограничных ожогов раневыми покрытиями после хирургической обработки раны. Результаты лечения ГБМ в большей степени связаны с высокой микробной обсеменённостью ран грамотрицательными резистентными микроорганизмами, 83,3 %. Можно предположить, что обсеменение раны микрофлорой, склонной к выработке фактора патогенности – гиалуронидазы, приводило к разрушению РП на основе ГК. Высокая степень бактериальной обсеменённости ран, особенно вторичное

инфицирование нозокомиальной микрофлорой, усиливает местный воспалительный процесс и является причиной замедленного заживления пограничных ожогов. При бактериальном загрязнении раны, очищенной от струпа, могут не наблюдаться клинические признаки инфекционного процесса в ране, но патогенный потенциал УПМ способен влиять на скорость репаративных процессов в ранах.

В результате проведенных исследований обнаружено, что причинами замедленного заживления пограничных ожоговых ран при использовании раневых покрытий и атрауматичных повязок является степень бактериальной обсеменённости ран более 10^5 КОЕ /мл и присутствие резистентной условно-патогенной микрофлоры группы ESKAPE и *S. epidermidis*. Результаты лечения ГБМ в большей степени связаны с высокой микробной обсеменённостью ран грамотрицательными микроорганизмами.

При использовании раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты замедленные сроки заживления пограничных ожогов встречаются в четыре раза реже, чем при использовании атрауматических повязок.

ГЛАВА 6. КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У БОЛЬНЫХ С ПОГРАНИЧНЫМИ ОЖОГАМИ

6.1 Особенности контаминации пограничных ожоговых ран условно-патогенной микрофлорой

Не смотря на то, что микробный пейзаж индивидуален для каждого ожогового стационара, полученные результаты согласуются с данными других авторов, изучавших микробиоценоз ожоговых ран в различных ЛПУ [18, 26, 40, 45, 48, 82, 120, 150, 158].

Полученные данные совпадают с мнением большинства исследователей о возрастании роли полимикробной инфекции в патологии раневого заживления ожоговых ран. Микробные ассоциации, особенно в составе биоплёнок, требует нетривиальных подходов к прогнозированию и терапии. В целом, течение полимикробного инфекционного процесса, зависит от сложных сочетаний параметров вирулентности штаммов, глубины инвазии, степени тканевой деструкции тканей, функционального статуса иммунной системы и адекватности проводимой терапии.

Результаты проведённого исследования подтвердили выводы других авторов [42, 98, 99, 159, 166, 187], что в ожоговой ране происходит ротация микрофлоры. В первые сутки в ранах обнаруживались преимущественно эндогенная флора больного, микробы комменсалы, характеризующиеся высокой чувствительностью к применяемым в стационаре антибиотикам. За период госпитализации и лечения происходило качественное изменение микробного пейзажа пограничной ожоговой раны и наблюдалось замещение эндогенной флоры больного нозокомиальными микроорганизмами.

Подтвердились данные, что при увеличении срока госпитализации, при консервативном лечении ожогов увеличивается микробная загрязнённость ран. По мнению ряда авторов [53, 173, 189, 193], с увеличением срока госпитализации, происходит внутрибольничное инфицирование ожогов и, как следствие, увеличение частоты обнаружения нозокомиальной микрофлоры в ранах.

Отличительной особенностью данного исследования является то, что кроме оценки общего видового состава, была выделена группа микроорганизмов ESKAPE, которые, по мнению многих авторов, и являются основными возбудителями раневых инфекций в хирургических стационарах [47, 50, 73, 188, 221, 229, 249].

В доступной литературе не найдено однозначного ответа на вопрос о сроках контаминации ран нозокомиальной флорой. Разные авторы приводят сроки от первых до одиннадцатых суток. Многие исследователи принимают за критерий начала контаминации ран появление в ране признаков инфекционного процесса [98, 99, 158, 166, 173].

В данной работе использовали показатель цепного прироста частоты встречаемости микроорганизмов. Ранее подобный подход к изучению микробной контаминации ожоговых ран не применяли. По полученным данным, рост всех показателей контаминации ожоговых ран показывает «взрывной» характер на 1-3-и сутки, на 4-5-е сутки достигает максимума (соответствует воспалительно-дегенеративной фазе ожогового раневого процесса) и далее отмечалось постепенное замедление и прекращение роста к 13-14-м суткам (воспалительно-регенеративная фаза). Полученные результаты показали, что наибольший прирост показателей контаминации ожогов приходится на третьи-четвёртые сутки госпитализации, что можно считать началом активной контаминации ожоговых ран нозокомиальной флорой.

В целом проведенные микробиологические исследования свидетельствуют, что вопрос, связанный с ВБИ ожоговых ран, остаётся актуальным. За последние годы постоянно происходит расширение диапазона резистентной микрофлоры к антибиотикам, а увеличение количества микробных ассоциаций затрудняет

подбор препарата. Надежды, связанные с современными антисептиками, несмотря на их высокую антимикробную активность, в том числе и в отношении проблемных микроорганизмов, полностью не оправдались. Антисептики не показывают достаточной селективности в отношении патогенов и в терапевтических дозах часто обладают довольно выраженной цитотоксичностью, что приводит к замедлению процессов репарации. Мероприятия, направленные на профилактику развития ВБИ, на сегодняшний день наиболее актуальны.

По мнению большинства авторов [4, 10, 14, 15, 25, 35, 65, 127, 140, 145, 164, 236, 247], с целью удаления нежизнеспособных тканей до начала инвазии и развития раневой инфекции наиболее обоснованно РХЛ. Максимально быстрое закрытие ожоговой раны признано наилучшим методом предупреждения местных инфекционных осложнений. Перспективным считается использование современных раневых покрытий, обладающих барьерными свойствами в отношении микрофлоры. Полученные данные о характере и сроках контаминации микрофлорой, позволяют предположить, что проводить ПХО и использовать современные РП оптимально с вторых-третьих суток поступления больного в ожоговый стационар, до начала активной контаминации и колонизации ран нозокомиальной микрофлорой.

6.2 Местное лечение пограничных ожогов кожи с современными раневыми покрытиями

Общепризнано, что РХЛ является оптимальной стратегией лечения глубоких обширных ожогов. В отношении пограничных ожогов единого мнения в выборе тактики лечения нет. Часть хирургов придерживается консервативного подхода, другая часть выступает за оперативное лечение. Во многих случаях лечебная тактика выбирается ситуационно, и зависит от таких факторов как возраст, локализация и площадь ожоговых ран, общее состояние. Многие исследователи считают селективные виды ПХО и закрытие ран различными видами РП основным направлением поиска новых методов лечения. По их мнению, использование современных РП препятствует бактериальной

обсеменённости ран и создает влажную среду, неблагоприятную для развития инфекционного процесса [14, 15, 24, 33, 38, 59, 65, 70, 75, 78, 89].

Возможности современных технологий позволяют создавать сложные РП на основе природных полимеров, которые обеспечивают протезирование функций кожи, улучшают результаты АДП, обеспечивают самостоятельное заживление обширных дефектов покровных тканей с приемлемым косметическим и функциональным результатом.

В лечении больных с пограничными ожогами была использована технология РХЛ, описанная ранее другими авторами, с использованием АДП и различных видов раневых покрытий [35, 81, 102, 145, 247].

В проведённых исследованиях сравнивали эффективность РП на основе ГК и атравматическую повязку ВОСКОПРАН™. Ряд авторов указывает на высокую клиническую эффективность атравматических повязок в местном лечении пограничных ожогов. Так, Кислицин П. В., Аминев В. А. (2006, 2012) сообщают, что получили у детей с дермальными ожогами хорошие результаты РХЛ с использованием АП. У 45-и детей с ожогами IIIa степени была выполнена тангенциальная некрэктомия в пределах дермы с помощью дискового дерматома М. В. Колокольцева. В качестве биологического покрытия авторы использовали «Воскопран», «Бранолинд», «Клиотекс». Сроки восстановления утраченного кожного покрова составили $15 \pm 1,7$ дней. У 20-и детей раневые покрытия сочетали с использованием культивированных аллофибробластов (АФБ), полученных по методике, разработанной институтом хирургии им. А. В. Вишневского РАМН. Сроки заживления ран в этой группе составили $10 \pm 1,2$ дня. В группе сравнения сроки заживления составили $17 \pm 1,9$ дней. У всех детей клинический осмотр дополняли тепловизионным способом диагностики глубины ожоговой раны [65, 66].

Афоничев К. А. и соавт. (2014) описывают клинические наблюдения за 1853 детьми с ожогами II степени в возрасте от 0 до 17 лет за пятилетний период. РХЛ проведено у 60,5 % больным на 2-3-и сутки при сочетании тангенциального иссечения и использования сетчатой атравматической повязки Бранолин. Сроки

эпителизации составили $25,4 \pm 2,5$ дней. Анализируя результаты наблюдений, авторы считают доказанной перспективность активной хирургической тактики с использованием АП при лечении пограничных ожогов и её преимущество перед консервативным лечением мазевыми повязками [24]. Аналогичного мнения придерживаются В.И. Чубаров (2007), С.Б. Богданов (2016), Р. Г. Бабичев (2018). Авторы рекомендуют выполнять АДП на пограничные ожоговые раны с локализацией на участках с более тонкой кожей и функционально активных областях. На остальных участках выполнять в ранние сроки дермабразию с использованием АП. Авторам удалось ускорить сроки эпителизацию ран до $23,7 \pm 2,3$ дней [25, 35, 147].

По полученным результатам в группе сравнения, где применяли атравматическую повязку ВОСКОПРАН™, средний срок заживления ран составил $25,3 \pm 1,9$ дней. В проведённом исследовании в группе сравнения получены схожие данные. Подтвердилось, что использование атравматических повязок сокращает длительность лечения при пограничных ожогах по сравнению с методами лечения влажно-высыхающими повязками.

В литературе указывается о проведении ряда исследований по сравнению сроков лечения с использованием РП на основе ГК и других современных биополимерных РП. При применении матриц на основе коллагена различные авторы указывают сроки эпителизации пограничных ожоговых ран от 10 до 21-х суток. Так, при использовании РП Biobrane™ у больных с ожогом площадью 10-19 % п.т. срок госпитализации составил 9,7 дней, у больных с площадью 20-29 % п.т. – 11,8 дней, но присутствие силиконовой мембраны требовало замены РП каждые 7-14 дней [194]. При применении биологически активной повязки, состоящей из кремнийорганического полимера «Карбосил-П» и коллагена I типа с тромбоцитарным фактором роста, авторы отмечают ускорение эпителизации ран на 5-7-е суток, что подтверждено морфологическими исследованиями. Также отмечено, что эпителизация происходит одновременно по всей раневой поверхности и носит взрывной характер. Оптимальными сроками применения разработанной повязки исследователи считают 1-2-е сутки после травмы [30, 85].

При использовании перфорированной плёнки из натуральной целлюлозы с диаметром пор 10 мкм «Копрофан» и нанесённого на них нативного коллагена у больных с индексом Франка от 30 до 60, сроки эпителизации ран составили $17,1 \pm 1,3$ дней в основной группе и $21,9 \pm 1,8$ – в контрольной [36]. При применении РП из нативного коллагена I типа КОЛЛОСТ срок эпителизации ран составил от 12-и до 15-и суток. Покрытие использовали на $5,2 \pm 1,7$ сутки с момента травмы после дермабразии [67]. При использовании матрицы на основе хитозана различные авторы указывают сроки эпителизации пограничных ожоговых ран от 10 до 23 дней. При использовании композитной системы «Биокол-Гель» эпителизация регистрировалась через $19 \pm 2,1$ сутки, в группе сравнения – через $21 \pm 3,4$ сутки [61]. Применение РП «Коллахит-Бол» позволило на $5,2 \pm 1,4$ сутки быстрее, по сравнению с марлевыми салфетками и мазями, купировать фазу раневого воспаления и сократить на $3,3 \pm 0,7$ дня сроки регенерации. Заживление ожоговых ран II степени произошло на $23,1 \pm 3,1$ сутки, в группе сравнения аналогичный показатель составил $28,9 \pm 2,5$ дня [28, 29]. При использовании РП «Фолидерм-Гель» установлено, что заживление ожогов на уровне сосочкового слоя происходит на $14,0 \pm 1,5$ сутки, а при поражении на уровне сетчатого слоя на $22,3 \pm 2,5$ сутки [4, 95, 96]. При применении в местном лечении отечественного РП Хитопран при мозаичных ожогах IIIа степени, эпителизация ран наступала с 14 по 23 сутки [94].

В данном проведённом исследовании, в качестве РП был использован гистозэквивалент – биопластический материал на основе гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса.

Наибольший опыт накоплен итальянскими авторами (более 1000 наблюдений), которые сообщают, что при использовании РП Hyalomatrix™ у 83 % пациентов глубокие дермальные ожоги зажили самостоятельно на 21-е сутки, послеожоговые рубцы, потребовавшие коррекции, сформировались только у 4 % больных [199, 200, 251].

В России РП на основе ГК стали применять в лечении ожогов в последние годы и накоплен небольшой клинический материал: были обнаружены пять

публикаций, преимущественно тезисы в сборниках конференций, с 92-мя наблюдениями (из них 19 детей). В работах российских авторов отмечено, что при использовании РП на основе ГК эпителизация ускорялась на 5-6 суток по сравнению с традиционными методами лечения. Средний срок заживления пограничных ожоговых ран составил $15,0 \pm 6,2$ дней, а частота гнойных осложнений была ниже на 28 % [10, 43, 89, 91, 92].

Сравнивая результаты лечения различными типами РП, видно, что лучшие результаты получены в исследованиях с РП на основе коллагена. Это самый первый из применяемых, но наиболее дорогой и подверженный быстрой биодegradации тип раневых покрытий. РП на основе полисахарида хитозана и ГК, которые дешевле и устойчивее коллагеновых матриц, по скорости заживления ран незначительно уступают коллагеновым РП. При использовании РП на основе ГК у большинства больных (90,2 %) раны зажили до трёх недель, в оптимальные сроки для самостоятельной эпителизации пограничных ожогов.

Некоторые авторы связывают эффективность современных РП с барьерными свойствами, способностью биополимеров создавать влажную среду, способствовать миграции и делению иммунокомпетентных клеток, выработке местных факторов гуморального иммунитета [20, 28, 32, 107, 134, 154]. Исследователи отмечают, что при использовании РП наблюдается отчётливый эффект по снижению количества микрофлоры в ожоговой ране. По данным В.А. Максюты (2012), при использовании лиофилизированная ксенокожи, к концу первой недели бактериальная обсеменённость снижается до уровня менее 10^5 КОЕ в 1 г ткани [77]. З. С. Камолиддин, А. А. Алексеев (2013) отмечают, что при использовании РП «Биокол-Гель», на 3-6-е сутки отмечается снижение встречаемости *S. aureus* [61]. Gravante G. и соавт. (2010) в своей работе отмечают, что при использовании РП на основе ГК в процессе лечения отмечалось снижения уровня микробной обсеменённости на один порядок за 5-7 дней [199].

В литературе описаны экспериментальные исследования биологических РП – ацелюлярных дермальных матриц (АДМ) и аллокожи на предмет способности противостоять микробной инвазии наиболее распространённым

клинически значимым в комбустииолгии микроорганизмам *S. aureus* и *P. aeruginosa*. Исследования показали, что АДМ и аллокожа сохраняют барьерные свойства в отношении грамположительной микрофлоры при разведении до 10^6 КОЕ в 1 мл, в отношении грамотрицательной микрофлоры барьерные свойства отсутствовали [210, 226, 227]. В экспериментальных исследованиях проведённых Н. Р. Прокопчук и соавт. (2017) отмечены антимикробные свойства раневых покрытий с нано волокнами хитозана при использовании в качестве подложки нетканого материала Спайнлейс с концентрацией микроорганизмов от 10^2 до 10^4 КОЕ/мл, в зависимости от вида микроорганизма [111].

Проведённые исследования подтвердили присутствие барьерных свойств у РП на основе ГК в отношении резистентных УПМ группы ESKAPE. Кроме того отмечена способность ГБМ снижать количество колоний с обильным ростом по сравнению с АП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пограничные ожоги остаются значительной проблемой, как наиболее распространённый вариант ожоговой травмы, представляющие значительные сложности для диагностики и выбора тактики лечения, склонные к «углублению». В отдалённые сроки, сохраняется высокий процент неудовлетворительных косметических и функциональных исходов, особенно в детском возрасте, поэтому улучшение результатов местного лечения пограничных ожогов остается актуальной целью исследований. С целью удаления нежизнеспособных тканей до начала инвазии и развития раневой инфекции большинство авторов выступает за первичную хирургическую обработку ожогов, основанную на удалении ожогового струпа в пределах дермы. Максимально быстрое закрытие ожоговой раны признано наилучшим методом предупреждения местных инфекционных осложнений. Стандартным местным лечением пограничных ожоговых ран после ПХО являются атравматические повязки (АП). При консервативном ведении пограничных ожогов с использованием АП далеко не всегда удается добиться заживления ран в оптимальные сроки до трёх недель. Воспалительный процесс в зоне поражения – одна из основных причин замедленных сроков заживления ожогов. Видовой полиморфизм микробиоценоза ожоговых ран, ассоциативный характер, преобладание условно-патогенных штаммов, постоянные изменения в бактериальной системе ожоговых стационаров подтверждают актуальность микробиологических исследований в хирургии. Новые подходы к местному лечению пограничных ожогов связывают с группой двухслойных раневых покрытий (РП) на основе природных биополимеров, предназначенных для временного замещения кожного покрова. Структура покрытия имитирует строение кожного лоскута и частично придает РП барьерные и защитные функции кожи. Перспективными являются полимеры на основе гиалуроновой

кислоты (ГК) – природного компонента внеклеточного матрикса. В отечественной литературе имеются единичные тезисные работы, основанные на малом числе клинических наблюдений за больными с пограничными ожогами, в лечении которых, использовались РП на основе ГК. Вместе с тем, в этих работах не дана сравнительная оценка клинической эффективности РП на основе ГК, не изучен вопрос барьерных свойств отношении патогенных микроорганизмов.

Проведено исследование, основанное на анализе историй болезни 215-и пациентов с пограничными ожогами. В исследование вошли пациенты в возрасте от 20 до 59 лет, средний возраст $38,2 \pm 9,7$ лет. В группе было 152 мужчины, 70,7 %, и 63 женщины, 29,3 %. Средняя площадь ожоговых ран составила $8,1 \pm 2,4$ % п.т., пограничные ожоги преобладали и занимали $6,1 \pm 1,63$ % п.т. Ожоги локализовались на передней и задней поверхности туловища, верхних и нижних конечностях, нескольких частях тела. Лечение всех больных проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями, утверждёнными на Съездах комбустиологов России. Всем больным на вторые-третьи сутки выполняли первичную хирургическую обработку. Для закрытия ран после хирургической обработки использовали раневые покрытия и атравматичные повязки. Из числа обследуемых пациентов были сформированы две однородные группы: основная группа – 61 человек, в местном лечении которых использовались раневые покрытия (РП) на основе гиалуроновой кислоты (ГК), и группа сравнения 154 пациентов, у которых местное лечение проводили по стандартной методике с использованием АП. В качестве РП на основе ГК использовали гистозеквиланет-биопластический материал гиалуроновой кислоты (ГБМ). Для оценки эффективности двух методов лечения сравнивали сроки заживления (эпителизации) ожоговых ран, количество аппликаций на рану РП и АП за весь курс лечения, качество восстановленного кожного покрова. Для количественной оценки местной воспалительной реакции использовали модифицированную шкалу оценки ожоговых ран НИИСП им. И. И. Джанилидзе. Для оценки общей воспалительной реакции использовали клинико-лабораторные методы диагностики. Оценку качества остановленного кожного покрова производили на

основе Ванкуверской шкалы оценки рубцов. Всем больным выполняли бактериологические исследования и определяли степень микробной обсеменённости раны, вид возбудителя, чувствительность к антибактериальным препаратам. Особое внимание обращалось на группу проблемных микроорганизмов ESKAPE: мецитилин-резистентный *S. aureus* (MRSA), ванкомицин-резистентный *E. faecium* (VRE), фторхинолон-резистентный *P. aeruginosa* (FQRPA), карбопенем-резистентные *K. pneumoniae* (CRKP), *A. baumannii* (CRA) и Enterobacteriaceae spp. (CRE). Учитывая значительную этиологическую роль для ожоговых стационаров, в исследование был включён мецитилин-резистентный *S. epidermidis* (MRSE). Для получения объективной характеристики процессов в ожоговой ране брали образцы кожи в динамике через 24, 48, 72, 96, 120, 168, 192 часов после ожога.

В результате проведённых исследований установлено, что при использовании РП на основе ГК пограничные ожоговые раны заживают в среднем на пять суток быстрее. В основной группе замедленное заживление ран встречалось в четыре раза реже, чем группе сравнения. ГБМ требовал замены в два раза реже, чем АП. Местная воспалительная реакция при использовании РП на основе ГК выражена слабее и купируется быстрее, чем при использовании АП. Средний балл в основной группе ($12,3 \pm 0,5$) был достоверно выше, чем в группе сравнения ($9,4 \pm 0,3$). На 15-17-е сутки, признаки местного воспаления были выражены слабее, но в основной группе средний балл ($14,2 \pm 0,5$) был достоверно выше, чем в группе сравнения ($11,2 \pm 0,5$). При использовании ГБМ динамика местной воспалительной реакции в большинстве наблюдений соответствовала неосложнённому течению ожогового раневого процесса. При использовании атравматических повязок признаки местной воспалительной реакции сохранялись на протяжении всего курса лечения до полного заживления ран, что являлось признаком замедленного перехода между II и III стадиями раневого процесса. Лабораторные исследования показали, что в группе сравнения, начиная с 10-х суток, отмечался лейкоцитоз – $12,8 (11,3-14,3) \cdot 10^9$ /л и абсолютный нейтрофилёз

со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, что свидетельствовало об остром воспалительном процессе при использовании АП.

Согласно проведенным бактериологическим исследованиям, микробиоценоз пограничной ожоговой раны обладал выраженным видовым разнообразием (индекс Маргалефа = 7,12), где отмечался относительно высокий уровень доминирования отдельных видов (индекс Симпсона = 0,16). Самые высокие значения индекса постоянства были у стафилококков *S. aureus* (33,4 %), *S. epidermidis* (11,5 %), *S. haemolyticus* (8,6 %) и неферментирующих грамотрицательных палочек *P. aeruginosa* (12,5 %), *A. baumannii* (8,7 %). Удельный вес данных видов составил 74,7 % от всех обнаруженных микроорганизмов. Отмечена довольно высокая степень микробной загрязнённости ран ($48,4 \pm 22,9$ % проб), содержание УПМ – более 10^5 КОЕ/мл материала. Микробный пейзаж ожоговой раны отличал ассоциативный характер: сочетание микроорганизмов из четырёх видов – *S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* между собой и с другими видами – и составило 89,5 % от всех обнаруженных микробных ассоциаций. Отмечено, что с удлинением срока госпитализации была замечена замедленная элиминация возбудителей из раны, усиление контаминации ран микрофлорой с 71,3 % в 1-2-е сутки и до 87,5 % на 13-14-е сутки. Количество микробных ассоциаций так же увеличивалось с 11,5 % в 1-2 е сутки и до 35,7 % на 13-14-е сутки. Среди выявленных микроорганизмов 84,9 % штаммов принадлежали к видам входящим в группу ESKAPE + *S. epidermidis*. Отмечено, что 35,0 % штаммов обладали приобретённой резистентностью к антимикробным препаратам. Эти микроорганизмы являются наиболее значимым госпитальным патогенами и основным возбудителям ВБИ в хирургических стационарах. Частота встречаемости микроорганизмов группы ESKAPE + *S. epidermidis* увеличивается к 13-14-м суткам в 3,5 раза, до 51,6 %, а микроорганизмов с обильным ростом ($\text{КОЕ} > 10^5$) в два раза, до 40,3 % от всех обнаруженных штаммов. Рост всех показателей контаминации ожоговых ран показал «взрывной» характер на 1-3-и сутки, на 4-5-е сутки достигает максимума. УПМ группы ESKAPE и

S. epidermidis в основной группе, где использовали РП на основе ГК, обнаруживается реже ($27,6 \pm 11,3\%$), чем в контрольной группе ($40,5 \pm 17,2\%$). РП на основе ГК обладает более выраженными барьерными свойствами и снижает количество колоний с обильным ростом, КОЕ $>10^5$ ($37,8 \pm 10,1\%$), по сравнению с АП ($51,1 \pm 19,2\%$). Исследования биоптатов верифицировали морфологическую картину характерную для пограничных ожогов. На вторые-третьи сутки после травмы регистрировалась невысокая пролиферативная активность камбиальных элементов. В дальнейшем, уже на 5-6-е сутки регенераторный потенциал кожи увеличивается и сохраняется до 7-8-и суток. Морфологические исследования свидетельствуют, что срок 2-3-е суток – оптимальный для первичной хирургической обработки ожоговой раны, так как в этот период риск повреждения клеток с высокой пролиферативной активностью минимален. Через год после ожога, у больных основной группы суммарный показатель баллов по VSS был в три раза ниже, чем в группе сравнения. Наибольшая разница отмечена по пластичности и высоте рубцовой ткани, у больных основной группы она практически не отличалась от показателей нормальной кожи. Обнаружено, что в группе с замедленными сроками заживления ожогов степень микробной обсеменённости ран более 10^5 КОЕ на 1 мл был в два с половиной раза выше ($70,9\%$), чем у больных с заживлением ран в сроки до трёх недель ($28,4\%$). В группе с замедленными сроками УПМ группы ESKAPE + *S. epidermidis* встречались в более чем половине всех наблюдений ($59,3\%$), у больных с оптимальными сроками – в 4 раза реже ($15,5\%$). Следует отметить, что в основной группе в 2,6 раза чаще обнаруживались резистентные грамтрицательные бактерии (*CRA, FQRPA, CRE*), а в группе сравнения в 3,4 раза чаще встречались грамположительные коки (*VRE, MRSA, MRSE*). Проведённые исследования показали, что местное лечение с использованием РП на основе ГК, обладающих барьерными свойствами в отношении микрофлоры, эффективнее традиционного лечения АП и перспективное направление в плане улучшения результатов лечения ожоговых больных. Полученные данные о характере и сроках контаминации микрофлорой позволяют предположить, что использовать

РП оптимально с вторых-третьих суток поступления больного в ожоговый стационар до начала активной контаминации и колонизации ран нозокомиальной микрофлорой.

ВЫВОДЫ

1. Местное лечение с использованием раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты у больных с пограничными ожогами является более эффективным по сравнению с традиционным использованием атравматичных повязок. Эпителизация наступала на пять суток быстрее, замедленное заживление встречалось в четыре раза реже, кратность перевязок уменьшилась в два раза, местная и общая воспалительная реакция была на 23,4 % выражена слабее, микрофлора выявлялась в два раза реже. Восстановленный кожный покров реже был подвержен гипертрофии и рубцеванию, через год после ожога суммарный показатель баллов по VSS был в три раза ниже.

2. Микробиоценоз пограничной ожоговой раны формируют *S. aureus*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae spp. (входят группу ESKAPE) и *S. epidermidis*. Эти микроорганизмы остаются доминирующими патогенами ожоговых стационаров. Контаминация ожогов наиболее активно происходит на третьи-четвертые сутки госпитализации.

3. Причинами замедленного заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий является степень бактериальной обсеменённости ран более 10^5 КОЕ/мл и присутствие резистентной микрофлоры.

4. Применение раневого покрытия на основе гиалуроновой кислоты у больных с пограничными ожогами является обоснованным, так как уменьшает вероятность вторичного микробного загрязнения ран, снижает степень контаминации ран микрофлорой, создают благоприятные условия для камбиальных клеток кожи с высокой пролиферативной активностью. Покрытия оптимально использовать после раннего хирургического лечения, со вторых-третьих суток поступления больного в стационар и сочетать с мониторингом присутствия резистентных микроорганизмов в ранах.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Оптимальными сроками для использования РП на основе ГК в сочетании с ранним хирургическим лечением являются 2-3-и сутки поступления больного в ожоговый стационар. При первичной хирургической обработке ран рекомендовано придерживаться прецизионной хирургической техники для максимального сохранения жизнеспособных тканей, оставляя резерв для самостоятельной эпителизации кожи в зоне поражения за счёт сохранившихся дермальных дериватов.

2. При использовании РП на основе ГК перевязки осуществлять один раз в два три дня, замену РП выполнять только в случае его полной резорбции, которая происходит на 5-7-е сутки. При скоплении экссудата под пластиной, достаточно сделать дренажные насечки.

3. Применение РП на основе ГК необходимо сочетать с регулярным мониторингом видового состава микрофлоры, выявлением резистентных УПМ группы ESKAPE, определением степени обсеменённости ожоговых ран нозокомиальной флорой для оценки эффективности местного лечения.

4. Лечение РП на основе ГК эффективно продолжать в послеоперационном периоде при обсеменённости ран менее 10^5 КОЕ/мл грамположительными коками и отсутствии в ожоговых ранах резистентной не ферментирующей грамотрицательной микрофлоры. При увеличении степени бактериальной обсеменённости ран и обнаружении микрофлоры группы ESKAPE проводить лечение другими (антибактериальными) перевязочными средствами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДМ – ацеллюлярный дермальный матрикс

АДП – аутодермопластика

АП – атравматичная повязка

АФ – аллофибробласты

ВБИ – внутрибольничная инфекция

ГБМ – гисто-эквивалент биопластический материал

ГК – гиалуроновая кислота

ИФ – индекс Франка

ЛПУ – лечебно-профилактическое учреждение

КОЕ – колониеобразующая единица

МКБ – Международная классификация болезней

НГОБ – неферментирующие грамотрицательные бактерии

п.т. – % поверхности тела

ПХО – первичная хирургическая обработка раны

РП – раневое покрытие

РХЛ – раннее хирургическое лечение

ТН – тангенциальная некрэктомия

УПМ – условно-патогенные микроорганизмы

VVS – Ванкуверская шкала оценки рубцов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Pseudomonas aeruginosa: патогенность, патогенез и патология / А. В. Лазарева, И. В. Чеботарь, О. А. Крыжановская [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2015. – Т. 17, № 3. – С. 170–186.
2. Абаев Ю. К. Патология раневого заживления / Ю. К. Абаев // Медицинские новости. – 2003. – № 11. – С. 21–27.
3. Абугалиев К. Р. Тканевая трансплантология. Трансплантация алло – и ксеногенной кожи / К. Р. Абугалиев // Трансплантология в Казахстане. – 2014. – №. 1. – С. 15–19.
4. Агапов И. Л. Совершенствование местного лечения пострадавших с поверхностными ожогами в условиях окружного ожогового центра (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.27 / Агапов Игорь Леонидович ; [ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская мед. акад. последиплом. образования» МЗ РФ]. – СПб, 2004. – 23 с.
5. Алексеев А. А. Анализ работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2016 год / А. А. Алексеев, Ю.И. Тюрников // Термические поражения и их последствия : мат. Междунар. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 5–8.
6. Алексеев А. А. Классификация глубины поражения тканей при ожогах / А. А. Алексеев, К. М. Крылов // Сб. науч. тр. 3-го Съезда комбустиологов России / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2010. – С. 3–4.
7. Алексеев А. А. Лечение поверхностных и пограничных ожоговых ран с применением современных раневых повязок / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, С. Н. Хунафин // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 3. – С. 25–30.

8. Алексеев А. А. Ожоговая инфекция. Этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение / А. А. Алексеев, М. Г. Крутиков, В. П. Яковлев. – М. : Вузовская книга, 2010. – 416 с.
9. Алексеев А. А. Основные статистические показатели работы ожоговых стационаров Российской Федерации за 2015 год / А. А. Алексеев, Ю. И. Тюрников // Термические поражения и их последствия : мат. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ялта, 28-29 сентября 2016 г. – Ялта, 2016. – С. 17–20.
10. Алексеев А. А. Перспективные возможности эффективного лечения пограничных и мозаичных ожогов II-III степени [Электронный ресурс] / А. А. Алексеев, Н. Б. Малютина, Ю. Н. Тюрников // Термические поражения и их последствия : мат. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ялта, 28-29 сентября 2016. – Ялта, 2016. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/tezisy-konferentsii> (дата обращения : 13.12.2019).
11. Алексеев А. А. Современные методы лечения ожогов и ожоговой болезни [Электронный ресурс] / А.А. Алексеев // Комбустиология. – 1999. – № 1. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/sovremenny-e-metody-lecheniya-ozhogov-i-ozhogovoj-bolezni> (дата обращения: 11.10.2019).
12. Алексеев А. А. Современные технологии местного консервативного лечения пострадавших от ожогов / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников // Анналы хирургии. – 2012. – № 2. – С.32–38.
13. Аллопластика при обширных ожогах у детей / О. М. Присэкару, М. А. Султан, И. В. Присэкару, В. Е. Наку // Термические поражения и их последствия: сб. науч. тр. межд. науч. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2107. – С. 54–55.
14. Алмазов И. А. Дермабразия в комбустиологии / И. А. Алмазов, Е. В. Зиновьев // Актуальные вопросы лечения термической травмы : Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участ. – Якутск, 2015. – С. 27–29.
15. Алмазов И. А. Доказательные подходы к выбору физических методик хирургической обработки ожоговых ран / И. А. Алмазов, Е. В. Зиновьев, А. В.

Апчел // Вестник Российской Военно-Медицинской Академии. – 2015. – № 4 (52). – С. 192–196.

16. Андреева Д. Ю. Современные раневые покрытия. Часть I / Д. Ю. Андреева, Д. А. Парамонов, А. М. Мухтарова // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 98–102.

17. Андреева Д. Ю. Современные раневые покрытия. Часть II / Д. Ю. Андреева, Д. А. Парамонов, А. М. Мухтарова // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168, № 4. – С. 109–112.

18. Андреева С. В. Видовой состав микрофлоры ожоговых ран пациентов Челябинского областного ожогового центра / С. В. Андреева, Л. И. Бахарева, Д. Ю. Нохрин // Вестник Челябинского государственного университета. – 2013. – № 7 (298). – С. 58–59.

19. Андреева Т. М. Травматизм в Российской Федерации на основе данных статистики / Т. М. Андреева // Социальные аспекты здоровья населения. – 2010. – Т. 16, № 4. – 11 с.

20. Анисимов С. В. Клеточные технологии в разработке заменителей кожи / С. В. Анисимов // Цитология. – 2012. – Т. 54, № 3. – С. 193–199.

21. Антибиотикочувствительность и молекулярные механизмы резистентности *Acinetobacter Baumannii*, возбудителей раневой ожоговой инфекции / Н. А. Гординская, Е. В. Сабирова, Н. В. Абрамова [и др.] // Медицинский альманах. – 2015. – № 5 (40). – С. 99–101.

22. Атлас термических поражений / В. А. Сизоненко, К. Г. Шаповалов, А. В. Мироманов, С. А. Сумин. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 80 с.

23. Атясов И. Н. Местное лечение ожогов серебросодержащими препаратами. Сульфегин – препарат выбора / И. Н. Атясов, М. Л. Атясова // Хирургия. Журн. им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 5 (66). – С. 66–68.

24. Афоничев К. А. Оптимизация результатов и сроков лечения глубоких дермальных ожогов у детей / К. А. Афоничев, О. В. Филипова // Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 9–11.

25. Бабичев Р. Г. Оптимизация хирургического лечения ожогов тыльной поверхности кисти : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Бабичев Роман Геннадьевич ; [ФГБОУ ВО КубГМУ]. – Краснодар, 2018. – 23 с.

26. Бактериологический мониторинг раневых инфекций в многопрофильном хирургическом стационаре / С. В. Дьяченко, М. Ю. Бобровникова, Е. В. Слободенюк [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2015. – № 1. – С. 80–82.

27. Бикташев В. С. Наш опыт использования раневых покрытий «G DERM» / В. С. Бикташев, П. В. Салистый, Г. З. Саидгалин // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. Междунар. науч. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2107. – С. 29.

28. Биодegradуемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров в лечении обширной ожоговой травмы (Клиническое исследование) / И. Н. Большаков, А. В. Еремеев, Д. В. Черданцев [и др.] // Пластическая хирургия. – 2011. – № 3. – С. 56–62.

29. Биодegradуемые раневые покрытия на основе полисахаридных полимеров в лечении обширной ожоговой травмы (Экспериментальное исследование) / И. Н. Большаков, А. В. Еремеев, Д. В. Черданцев [и др.] // Экспериментальная хирургия. – 2011. – № 2. – С. 53–65.

30. Биологическая повязка для лечения ожоговых ран IIIA степени / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2008. – № 10. – С. 4–9.

31. Биопластический материал на основе гиалуроновой кислоты как матрица для создания биомедицинских клеточных экспресс-продуктов для восстановления кожи / Н. В. Калмыкова, О. Г. Спичкина, В. Н. Эллиниди [и др.] // Гены и Клетки. – 2014. – Т. 9, № 2. – С. 68–75.

32. Биосовместимые материалы / под ред. В. И. Севастьянова, М. П. Кирпичникова. – М. : МИА, 2011. – Гл. 5. – С. 212–245.

33. Бобровников А. Э. Персонализированные технологии местного лечения ожоговых ран – от практики к теории / А. Э. Бобровников, А. А. Алексеев

// Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. Междунар. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 31–32.

34. Бобровников А. Э. Технологии местного консервативного лечения обожженных : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.17 / Бобровникова Александра Эдуардовича; [Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского]. – М., 2012. – 43 с.

35. Богданов С. Б. Пути совершенствования хирургического лечения пограничных ожогов конечностей / С. Б. Богданов, О. Н. Афаунова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 3 (158). С. – 154–159.

36. Бодун Р. Д. Применение биопокрытий с дермальным нативным коллагеном при лечении ожогов II-III степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Бодун Регина Давидовна ; [Сарат. гос. мед. ун-т]. – Саратов, 2004. – 22 с.

37. Бордаков В. Н. Рана. Раневой процесс. Принципы лечения ран / В. Н. Бордаков. – Минск : БГМУ, 2014. – 31 с.

38. Будкевич Л. И. Обоснование тактики лечения детей с ожогами кожи в зависимости от нарушений микроциркуляции в повреждённых тканях / Л. И. Будкевич, С. И. Воздвиженский // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 187–188.

39. Варфоломеев И. В. Анализ исходов некрэктомий при ограниченных ожогах III степени / И. В. Варфоломеев // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 143–144.

40. Владимиров И. В. Микрофлора гнойных осложнений, её антибиотикорезистентность у ожоговых больных краевого ожогового центра г. Красноярск / И. В. Владимиров // Термические поражения и их последствия: сб. науч. тр. междунар. конф., г. Москва, 31 октября- 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 49–51.

41. Власов А. А. Применение коллаген-хитозановых раневых покрытий и дермального эквивалента кожи в местном лечении термических ожогов : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17, 14.03.02 / Власов Алексей Александрович ;

[Красноярский гос. мед. ун-т им. В. Ф. Войно-Ясенецкого]. – Красноярск, 2010. – 163 с.

42. Внутрибольничные инфекции в хирургическом стационаре : моногр. / А. М. Чухраев, К. В. Кононенко, В. А. Лазаренко, В. Г. Бречка. – Курск : КГМУ, 2004. – 206 с. – (Серия «Трудные вопросы практической хирургии»).

43. Возможности использования биопластического материала «G-DERM» в лечении ожоговых ран I-II степени / В. С. Борисов, М. Ю. Каплунова, А. В. Павлов, О. В. Трошина // Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии : мат. VIII Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Краснодар, 10-11 ноября 2016 г. / под общ. ред. А. Г. Баиндурашвили. – СПб. : Альта Астра, 2016. – С. 17.

44. Войновский В. А. Система лечения ожоговых ран в собственной жидкой среде / под ред. Е. А. Войновского, В. А. Мензула, Т. Г. Руденко. – М., 2015. – 272 с.

45. Воробьева О. Н. Этиология гнойно-септических процессов у ожоговых больных / О. Н. Воробьева // Бюллетень СО РАМН. – 2010. – Т. 30, № 6. – С. 57–63.

46. Гистозэквивалент-биопластический материал гиалуроновой кислоты в хирургии / Е. В. Зиновьев, Р. Р. Рахматулин, Р. А. Забиров [и др.]; под ред. Е. В. Зиновьева. – СПб. : Свое издательство, 2016. – 206 с.

47. Глумчер Ф. С. Полирезистентная инфекция: актуальность, определение, механизмы, наиболее распространенные патогены, лечение, профилактика / Ф. С. Глумчер, С. А. Дубров, Ю. Л. Кучин // Наука и практика. – 2014. – Т. 1, № 2. – С. 129–149.

48. Голубкова А. А. Клиническое значение микробиологического мониторинга в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями в отделении реанимации и интенсивной терапии ожогового центра / А. А. Голубкова, Ю. Ю. Трофимова, В. А. Багин // Медицинский Альманах. – 2014. – № 4 (34). – С. 38–41.

49. Даниленко О. В. Этиология травматизма и его профилактика / О. В. Даниленко, И. Н. Корнева // Евразийский союз ученых (ЕСУ). – 2016. – № 2 (23). – С. 28–31.
50. Демиховская Е. В. Неферментирующие бактерии в аспекте множественной антибиотикорезистентности возбудителей внутрибольничной инфекции / Е. В. Демиховская // Болезни и антибиотики. – 2012. – Т. 1, № 6. – С. 89–95.
51. Детская хирургия : нац. рук. / под ред. Ю. Ф. Исакова, А. Ф. Дронова. – М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009.– 1168 с. – Гл. 57. Термическая травма / Л.И. Будкевич. – С. 936 – 952.
52. Евдокимов В. И. Генезис научных исследований по ожоговой травме (Анализ отечественных журнальных статей в 2005-2017 гг.) / В. И. Евдокимов, А. С. Коуров // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2018. – № 4. – С. 108–120.
53. Еньчева Ю. А. Эффективность комбинированного хирургического лечения ожогов III степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 ; 03.02.03 / Еньчева Юлия Абыталиновна ; [Пермский гос. мед. ун-т им. акад. Е. А. Вагнера]. – Пермь, 2017. – 23 с.
54. Еремеев С. А. Результаты лечения пострадавших с ожогами кистей / С. А. Еремеев, К. Н.Мовчан, Е. В. Зиновьев // Вестник Санкт-Петербургского университета. Сер. 11. – 2013. – № 4. – С. 124–136.
55. Жиркова Е. А. Клинико-экспериментальное обоснование применения аллогенных фибробластов для лечения ожоговых ран IIIA степени : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Жиркова Елена Александровна ; [НИИ скорой помощи им. Н. В.Склифосовского]. – М., 2011. – 26 с.
56. Зависимость эффективности клеточного роста на биосинтетических медицинских материалах от микроструктуры их поверхности / В. Б. Гаврилюк, В. К. Иванов, А. В. Куликов, Б. К. Гаврилюк // Цитология. – 2013. – Т. 55, № 8. – С. 593–597.

57. Заруцкий Я. Л. Хирургическая инфекция / Я. Л. Заруцкий. – Киев : Феникс, 2009. – 296 с.
58. Здравоохранение в России. 2015 : стат. сб. – М. : Росстат, 2015. – 174 с.
59. Зиновьев Е. В. Патогенетическое обоснование выбора методов местного лечения пограничных ожогов / Е. В. Зиновьев, А. В. Жилин, Ю. В. Нестеров // Исследования на евразийском научном пространстве: современные представления о межсистемных взаимодействиях в норме и при патологии : мат. Междунар. науч.-практ. симп. – СПб., 2013. – С. 21–26.
60. Использование статистических методов в анализе динамики видовой структуры микробных сообществ при ожоговой травме / С. В. Андреева, Н. Э. Хайдаршина, Д. Ю. Нохрин [и др.] // Лабораторная служба. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 65–72.
61. Камолиддин З. С. Роль биосинтетических покрытий в лечении поверхностных ожогов II-IIIА степени / З. С. Камолиддин, А. А. Алексеев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 487–492.
62. Карякин Н. Н. Технологии лечения ожогов в условиях влажной среды / Н. Н. Карякин, И. А. Клеменова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9. – С. 495–499.
63. Карякин Н. Н. Технология лечения ожогов и ран в водной среде: исторические, патофизиологические и клинические аспекты / Н. Н. Карякин, А. К. Мартусевич // Трудный пациент. – 2014. – Т. 12, № 6. – С. 38–42.
64. Каскаев А. В. Перспективы применения современных раневых покрытий у ожоговых больных / А. В. Каскаев, Д. В. Черданцев, И. Н. Большаков // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 2, № 68. – С. 3–6.
65. Кислицин П. В. Диагностика и лечение ожогов IIIА-IIIБ степени у детей : дис. ... канд. мед.наук : 14.01.15 / Кислицин Павел Витальевич; [Нижегородский НИИ травматологии и ортопедии]. – Нижний Новгород, 2012. – 141 с.

66. Кислицин П. В. Тактика восстановления кожного покрова при дермальных ожогах у детей // Актуальные проблемы термической травмы : мат. междунар. конф., посвящённой 60-летию ожогового центра НИИ Скорой помощи им. И. И. Джанелидзе, г. Санкт-Петербург, 20-22 июня 2006 г. / П. В. Кислицин, В. А. Аминев // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 197–199.

67. Клиническая эффективность биопластического коллагенового материала «Коллост» у детей с термической травмой (многоцентровое исследование) / Л. И. Будкевич, В. И. Ковальчук, А. В. Глуткин [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 8, № 3. – С. 34–44.

68. Клячкин Л. М. Ожоговая болезнь / Л. М. Клячкин, В. М. Пинчук. – Ленинград : Медицина, 1969. – 478 с.

69. Кобелев К. С. Опыт лечения пострадавших с поверхностными и пограничными ожогами в собственной жидкой среде плёночными повязками «MenzulDressing» в сочетании с мазью Левомеколь / К. С. Кобелев, В. И. Мидленко, В. А. Мензул // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. Междунар. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 88–89.

70. Кобелев К. С. Современное состояние проблемы местного консервативного лечения поверхностных и пограничных ожогов / К. С. Кобелев, В. И. Мидленко // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2017. – № 4. – С. 8–15.

71. Комбустиология детского возраста / Э. Я. Фисталь, Г. П. Коишнец, Г. Е. Самойленко, В. М. Носенко. – Донецк : Вебер (Донецкое отделение), 2007. – 233 с.

72. Королёва Т. А. Клеточные технологии в лечении детей с глубокими ожогами кожи (обзор литературы) / Т. А. Королёва // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 3, № 3. – С. 35–42.

73. Красная Ю. В. Значение бактерий рода *Enterococcus* в жизнедеятельности человека [Электронный ресурс] / Ю. В. Красная, А. С.

Нестеров, Н. И. Потатуркина-Нестерова // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 6. – URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=16620> (дата обращения: 19.01.2020).

74. Крутиков М. Г. Инфекция у обожжённых: этиология, патогенез, диагностика, профилактика и лечение : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.00.27, 14.00.31 / Крутиков Михаил Георгиевич ; [Ин-т хирургии им. А. В. Вишневского РАМН]. – М., 2005. – 48 с.

75. Крутиков М. Г. Лечение ожоговых ран во влажной среде / М. Г. Крутиков, А. Э. Бобровников // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 115–116.

76. Крутиков М. Г. Современные методы лечения пограничных ожогов IIIA степени и донорских ран [Электронный ресурс] / М. Г. Крутиков, А. М. Рахаев // Комбустиология. – 2000. – № 3. – URL: <http://combustiology.ru/journal/sovremenny-e-metody-lecheniya-pogranichny-h-ozhogov-iiia-stepeni-i-donorskih-ran> (дата обращения: 02.09.2018).

77. Максюта В. А. Синтетические раневые покрытия после поздней некрэктомии при глубоких ожогах / В. А. Максюта, И. В. Скворцов, И. В. Чмырев // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2012. – Т. 1, №37. – С. 140–144.

78. Малахов С. Ф. Возможности лечения ожоговых ран с помощью современных технологий / С. Ф. Малахов // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – № 9. – С. 47–50.

79. Меламед В. Д. Использование раневого покрытия «Хитомед – ранозаживляющее» при подготовке ран к пластическому закрытию / В. Д. Меламед // Реконструктивные и пластические операции в хирургии ран у детей и взрослых : сб. тез. междунар. науч.-практ. конф, г. Москва, 16-17 мая 2016 г. – М., 2016. – С. 57–58.

80. Меламед В. Д. Современные подходы к хирургическому лечению тяжелообожженных / В. Д. Меламед, В. И. Головня // Практикующему врачу, Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 2. – С. 86–90.

81. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов: клин. рек. / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, М. Г. Крутиков [и др.] // Мир без ожогов / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2014. – 22 с.
82. Микробиологический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями при ожоговой травме / Т. Д. Фомичева, В. Б. Туркутюков, С. А. Сотниченко [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2018. – № 3. – С. 72–74.
83. Михин И. В. Ожоги и отморожения / И. В. Михин. – Волгоград : изд-во ВолГМУ, 2012. – 87 с.
84. На пути к созданию живого дермального эквивалента / Р. Д. Бодун, Н. В. Островский, А. Б. Шиповская [и др.] // Бюллетень Волгоградского научного центра РАМН. – 2008. – № 1. – С. 37–38.
85. Новый подход к лечению обширных ожогов IIIA степени / А. С. Ермолов, С. В. Смирнов, В. Б. Хватов [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 169–171.
86. Об оценке результатов аутодермопластики / А. А. Евтеев, Ю. И. Тюрников, Н. Б. Малютина [и др.] // Сб. науч. тр. II съезда комбустиологов России, г. Москва, 2-5 июня 2008 г. / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2008. – С. 166–167.
87. Ожоги / Ю. Р. Скворцов, С. Х. Кичемасов, И. Ф. Шпаков [и др.]. – СПб. : изд-во ВМА им. Кирова, 2012. – 160 с.
88. Ожоги термические и химические. Ожоги солнечные. Ожоги дыхательных путей : клин. рек. [Электронный ресурс] // Мир без ожогов / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2017. – URL: <http://combustiolog.ru/spetsialistam/biblioteka> (дата обращения: 13.12.2019).
89. Опыт применения биоплатических материалов в лечении ран у детей / Н. К. Барова, В. А. Тараканов, М. А. Степкин [и др.] // Мультиmodalная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии : мат. VIII

Межрегион. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Краснодар, 10-11 ноября / под общ. ред. А. Г. Баиндурашвили. – СПб. : Альта Астра, 2016. – С. 12.

90. Опыт применения гелевых и альгинатных раневых покрытий при лечении ожогов / А. Л. Адамакин, В. А. Максюта, М. Г. Нигматулин, Л. Б. Смирнов // Вестник хирургии. – 2012. – Т. 171, № 6. – С. 62–64.

91. Опыт применения гистозэквивалент – биопластического материала на основе гиалуроновой кислоты [Электронный ресурс] / Е. В. Зиновьев, А. В. Коваленко, М. С. Асадулаев [и др.] // Термические поражения и их последствия : сб. тез. науч.-практ. конф. с междунар. участием, г. Ялта, 28-30 сентября 2016 г. – Ялта, 2016. – URL: <http://combustiolog.ru/journal/tezisy-konferentsii> (дата обращения: 31.01.2020).

92. Опыт применения гистозэквивалент – биопластического материала гиалуроновой кислоты в хирургии / Б. Г. Стеценко, В. А. Дивеев, М. В. Сиряков [и др.] // Раны и раневая инфекция. – 2017. – Т. 4, № 3. – С. 30–35.

93. Опыт применения дермального эквивалента в лечении ожогов III степени / К. М. Крылов, Д. А. Козулин, А. В. Панов, М. И. Блинова // Сб. науч. тр. III Съезда комбустиологов России / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2010. – С. 174.

94. Опыт применения раневого покрытия Хитопран при лечении пациентов с пограничными ожогами II-III степени / К. А. Филимонов, М. И. Архиреев, Ю. А. Дорожко [и др.] // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. междунар. науч. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2107. – С. 190–191.

95. Опыт применения раневых покрытий «Фолидерм» для лечения ожогов и ран / С. Ф. Малахов, Б. А. Парамонов, И. Г. Аграчева [и др.] // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 125–126.

96. Опыт применения раневых покрытий серии «Фолидерм-Гель» (мультицентровое исследование) / Б. А. Парамонов, Л. Г. Карпухина, Д. Ю. Андреев [и др.] // Мат. VIII Междунар. конф. – М. : ВНИРО, 2006. – С. 236–238.

97. Организация оказания помощи пострадавшим с термической травмой в краснодарском крае / С. Б. Богданов, О. Н. Афаунова, Ю. В. Иващенко, Р. Г. Бабичев // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 4. – С. 50–59.

98. Особенности возбудителей раневой инфекции у пациентов с термической травмой / Н. А. Гординская, Е. В. Сабирова, Н. В. Абрамова [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – Т. 5, № 24. – С. 181–183.

99. Особенности инфицирования ожоговых ран / В. А. Самарцева, Ю. А. Еньчева, М. В. Кузнецова, Т. И. Карпунина // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 2. – С. 199–206.

100. Особенности оценки ожогового повреждения методом магниторезонансной томографии / А. В. Кравцов, В. В. Бойко, Ю. И. Козин [и др.] // Клиническая хирургия (укр.). – 2017. – № 2. – С. 34–37.

101. Особенности патогенеза длительно незаживающих ран / Ю. С. Винник, А. Б. Салмина, А. И. Дробушевская [и др.] // Новости хирургии. – 2011. – Т. 19, № 3. – С. 101–110.

102. Парамонов Б.А. Ожоги : рук.для врачей / Б. А. Парамонов, Я. О. Порембский, В. Г. Яблонский. – СПб. : СпецЛит, 2000. – 480 с.

103. Петриченко О. О. Инновационные технологии открытого лечения тяжелообожженных / О. О. Петриченко, А. М. Бевзенко, О. О. Потапова-Петриченко // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. Междунар. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 142–144.

104. Плешков А. С. Применение донорской кожи для лечения ожогов / А. С. Плешков // Трансплантология. – 2016. – № 1. – С. 36–46.

105. Плешков А. С. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов (обзор литературы) [Электронный ресурс] / А. С. Плешков, С. Г. Шаповалов, А. В. Панов // Комбустиология. – 2015. – №. 54. – URL: <http://combustiology.ru/journal/hirurgicheskoe-lechenie-postradavshih-ot-ozhgov-obzor-literatury-2> (дата обращения: 04.05.2018).

106. Подойницына М. Г. Изменение микроциркуляции при дермальных ожогах / М. Г. Подойницына, В. Л. Цепелёв, А. В. Степанов // *Фундаментальные исследования. Медицинские науки.* – 2015. – № 1. – С. 1893–1896.

107. Полимерные матрицы для тканевой инженерии / И. П. Добровольская, В. Е. Юдин, П. В. Попрядухин, Е. М. Иванькова. – СПб. : Издательско-полиграфическая ассоциация университетов России, 2016. – 224 с.

108. Привольнев В. В. Местное лечение ран и раневой инфекции / В. В. Привольнев, Е. В. Каракулина // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2011. – Т. 13, № 3. – С. 219–228.

109. Привольнев В. В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? / В. В. Привольнев, Н. А. Зубарева, Е. В. Каракулина // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* – 2017. – Т. 19, № 2. – С. 131–138.

110. Применение покрытия раневого ранозаживляющего с нановолокнами хитозана при лечении ожогов / В. Д. Меламед, А. Ч. Часнойть, И. А. Елин, А. А. Струнович // *Термические поражения и их последствия : мат. Всерос. науч.-практ. конф. с междунар., г. Ялта, 28-30 сентября 2016 г. – Ялта, 2016.* – С. 133–136.

111. Прокопчук Н. Р. Инновационные раневые покрытия с нановолокнами хитозана / Н. Р. Прокопчук, В. Д. Меламед, Д. В. Прищепенко // *Труды БГТУ. Сер. 2.* – 2017. – № 1. – С. 15–22.

112. Раннее оперативное лечение: мифы и реальность / Г. З. Саидгалин, П. В. Салистый, А. К. Штукатуров, О. В. Марковская // *Скорая медицинская помощь.* – 2006. – № 3. – С. 206–207.

113. Раны и раневая инфекция : рук. для врачей / под ред. М. И. Кузина, Б. М. Костючонок. – М. : Медицина, 1990. – 592 с.

114. Рахматулин Р. Р. Биопластический материал на основе гидроколлоида гиалуроновой кислоты и пептидного комплекса для восстановительной и реконструктивной хирургии : автореф. дис. ... докт. биол. наук : 14.01.24 / Рахматулин Рамиль Рафаилович ; [Федеральный научный центр

трансплантологии и искусственных органов им. академика В. И. Шумакова]. – М., 2014. – 43 с.

115. Результаты активного хирургического лечения термических ожогов. Взаимосвязь клинических результатов с морфологическими изменениями и состоянием локального иммунного гомеостаза в ожоговых ранах / Е. Е. Мартыненко, В. В. Усов, Г. В. Рева [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 81.

116. Роль раневой инфекции в развитии системного воспалительного ответа у пострадавших с тяжелой термической травмой / К. М. Крылов, О. В. Филиппова, И. В. Шлык, В. А. Ильина // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 61–62.

117. Сакович Г. С. Физиология и количественный учет микроорганизмов: метод. указания / Г. С. Сакович, М. А. Безматерных. – Екатеринбург : ГОУ ВПО УГТУ-УПИ, 2005. – 40 с.

118. Салахиддинов К. З. Роль биосинтетических покрытий в лечении поверхностных ожогов II-IIIА степени / К. З. Салахиддинов, А. А. Алексеев // Казанский медицинский журнал. – 2013. – Т. 94, № 4. – С. 487–491.

119. Самаева Е. В. Современные подходы в лечении ожоговых ран / Е. В. Самаева, И. В. Пак // Вестник КРСУ. – 2017. – Т. 17, № 10. – С. 200–203.

120. Сахаров С. П. Анализ микробного пейзажа раневой инфекции при тяжелой термической травме у детей / С. П. Сахаров, Л. Б. Козлов, В. В. Иванов // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 468–471.

121. Сахаров С. П. Эпидемиология детского ожогового травматизма / С. П. Сахаров // Детская хирургия. – 2013. – № 2. – С. 29–31.

122. Сканирующая электронная микроскопия раневых покрытий из биосинтетических материалов типа «Биокол» / А. Г. Погорелов, В. Б. Гаврилюк, В. Н. Погорелова, Б. И. Гаврилюк // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2012. – № 3. – С. 176–180.

123. Современные возможности улучшения результатов лечения ожоговых ран [Электронный ресурс] / И. В. Владимиров, Д. В. Черданцев, Д. В.

Владимиров, Т. П. Ванюхина // Современные проблемы науки и образования.– 2014. – № 4. – URL:<https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=14160> (дата обращения: 02.02.2020).

124. Современные раневые покрытия в лечении гнойных ран / Ю. С. Винник, Н. М. Маркелова, Н. С. Соловьева [и др.] // Новости хирургии. – 2015. – Т. 23, № 5. – С. 552–558.

125. Современные раневые покрытия в местном лечении ран различного генеза / Д. В. Шаблин, С.Г. Павленко, А.А. Евглевский [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12. – С. 361–365.

126. Современный ассортимент, свойства и перспективы совершенствования перевязочных средств для лечения ран / А. В. Майоров, Б. Б. Сысуев, И. А. Ханалиева, И. В. Вихрова // Фармация и фармакология. – 2018. – Т. 6, № 1. – С. 4–32.

127. Солошенко В. В. Хирургическое лечение обширных дермальных ожогов у пострадавших в результате шахтных аварий / В. В. Солошенко, В. М. Носенко // Медико-социальные проблемы семьи. – 2014. – Т. 19, № 1. – С. 88–91.

128. Сравнительная оценка эффективности способов лечения пострадавших с поверхностными ожогами кожи в условиях влажной среды / С. А. Еремеев, О. В. Чичков, А. В. Коваленко [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2011. – № 10. – С. 288–294.

129. Сычевский М. В. Сравнительный анализ влияния трансплантации живых аллогенных фибробластов и повязки на основе коллагена I с PDGF-BB на эпителизацию ожоговых ран II-IIIА степени / М. В. Сычевский, Е. А. Жиркова // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 178–179.

130. Сычевский М. В. Эффективность модифицированной повязки на основе коллагена типа I при лечении обширных ожоговых ран IIIА степени : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 ; 14.01.21 / Сычевский Михаил Витальевич ; [НИИ скорой помощи им. Н. В. Склифосовского]. – М., 2010. – 160 с.

131. Тактика лечения дермальных ожогов у детей / Э. Я. Фисталь, Г. Е. Самойленко, С. Г. Хачатрян, Н. Н. Фисталь // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 215–216.

132. Термические и химические повреждения. Электротравма : учеб. пособ. для студентов, врачей интернов, клинических ординаторов, работников практического здравоохранения / под.ред. П. М. Лавришина. – Ставрополь : изд-во Ставропольского ГМУ, 2017. – 144 с.

133. Тец В. В. Микроорганизмы и антибиотики. Инфекции кожи, мягких тканей, костей и суставов / В. В. Тец. – СПб. : КЛЕ-Т, 2006. – 128 с.

134. Тканеинженерные конструкты кожи и использование стволовых клеток для создания кожных эквивалентов (обзор) / А. В. Мелешина, А. С. Быстрова, О. С. Роговая [и др.] // СТМ. – 2017. – Т. 9, № 1. – С. 198–220.

135. Толстов А. В. Дифференцированный подход к способам местного лечения и локальных ожогов в самарском регионе / А. В. Толстов, И. В. Новиков, И. В. Подсевалова // Вестник новых медицинских технологий. – 2016. – Т. 23, № 3. – С. 86–90.

136. Туманов В. П. Современные клеточные технологии в хирургии / В. П. Туманов // Эстетическая медицина. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 75–80.

137. Тюкавин А. И. Основные аспекты местных патогенетических нарушений при ожогах кожи / А. И. Тюкавин // Интерактивная наука. – 2017. – № 8 (18). – С. 22–24.

138. Тюрников Ю. И. Современные аспекты оказания и лечебно-диагностической помощи при термической травме / Ю. И. Тюрников // Пластическая хирургия и косметология. – 2012. – № 2. – С. 257–266.

139. Условно-патогенные грамотрицательные и грамположительные бактерии / сост. З. Г. Габидулин, Т. А. Савченко, Ю. З. Габидулин [и др.]. – Уфа : изд-во ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России, 2014. – 82 с.

140. Усов В. В. Современные аспекты активного хирургического лечения больных с термической травмой (клинико-морфологическое исследование) : дис.

... докт. мед. наук : 14.00.27 / Усов Виктор Васильевич ; [Владивостокский гос. мед. ун-т]. – Хабаровск, 2006. – 236 с.

141. Фаязов А. Д. Современные методы местного лечения ожоговых ран / А. Д. Фаязов, Д. А. Рудзимуратов // Вестник экстренной медицины. – 2012. – №. 3. – С. 97–103.

142. Филимонов К. А. Усовершенствование способов местного лечения пациентов с локальными ожогами II, IIIАБ, IV степени раневым покрытием «АКТИВЕКС БТЛ» [Электронный ресурс] / К. А. Филимонов, А. В. Колсанов // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – № 1. – URL: <http://medtsu.tula.ru> (дата обращения: 24.12.2019).

143. Фисталь Э. Я. Обоснование применения аллофибробластов в лечении обширных ожогов / Э. Я. Фисталь, В. В. Солошенко // Вестник хирургии. – 2017. – Т. 176, № 1. – С. 42–45.

144. Хирургическое лечение ожогов с использованием синтетического раневого покрытия Suprathel / Н. Б. Малютина, А. Э. Бобровников, Т. Х. Сухов [и др.] // Термические поражения и их последствия : сб. науч. тр. Междунар. конф., г. Москва, 31 октября - 3 ноября 2017 г. – М., 2017. – С. 115–117.

145. Хирургическое лечение пострадавших от ожогов : клин.рек. / А. А. Алексеев, А. Э. Бобровников, С. Б. Богданов [и др.] // Мир без ожогов / Объединение комбустиологов (Общероссийская общественная организация). – М., 2015. – 12 с.

146. Чебыкин С. Г. Ожоги III степени – поиск решения оперативных проблем / С. Г. Чебыкин, О. Н. Демидова, Н. О. Калаев // Скорая медицинская помощь. – 2006. – № 3. – С. 164–165.

147. Чубаров В. И. Оптимизация комплексного лечения ограниченных ожогов IIIА степени : дис. ... канд. мед. наук : 14.02.27 / Чубаров Вячеслав Игоревич; [Мордов. гос. ун-т им. Н. П. Огарева]. – Саранск, 2007. – 160 с.

148. Шаповалов С. Г. Комбустиология чрезвычайных ситуаций / под ред. С. С. Алексанина, А. А. Алексеева ; Всерос. Центр экстрен.и радиац. медицины им А. М. Никифорова МЧС России. – СПб. : Политехникасервис, 2014. – 164 с.

149. Шаповалов С. Г. Современные раневые покрытия в комбустиологии / С. Г. Шаповалов // ФАРМиндекс-Практик. – 2005. – № 8. – С. 38–46.
150. Шаркова В. А. Микробиоценоз операционной раны и его зависимость от класса / В. А. Шаркова, Е. Ф. Лайман, Н. А. Баранова // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 5. – С. 379–383.
151. Шень Н. П. Ожоги у детей / Н. П. Шень. – М. : Триада- X, 2011. – 148 с.
152. Штильман М. И. Биоматериалы – важное направление биомедицинских технологий / М. И. Штильман // Вестник РГМУ. – 2016. – № 5. – С. 4–15.
153. Экспериментально-клиническая оценка эффективности местного лечения ожоговых ран мазью сульфадиазина серебра с эпидермальным фактором роста / Е. В. Зиновьев, О. В. Чичков, А. В. Коваленко, С. В. Коновалов // Медицина XXI век. – 2007. – № 8, ч. 9. – С. 48–54.
154. Юданова Т. Н. Современные раневые покрытия: получение и свойства (обзор) / Т.Н. Юданова, И.В. Решетов // Химико-фармацевтический журнал. – 2006. – Т. 40, № 2. – С. 24 – 31.
155. Юрова Ю. В. Диагностика готовности гранулирующих ожоговых ран к свободной аутодермопластике : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17; 14.03.09 / Юрова Юлия Васильевна ; [С.-Петербург. НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе]. – СПб., 2014. – 160 с.
156. Яковлев С. В. Системная антибактериальная терапия ожоговой болезни / С. В. Яковлев // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 3, ч. 1. – С. 184–188.
157. Advancements in regenerative strategies through the continuum of burn care [Electronic resource] / R. Stone Li, S. Natesan, C. J. Kowalczewski [et al.] // Front. Pharmacol. – 2018. – Vol. 9. – P. 672. – URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2018.00672/full> (accessed: Sep. 10, 2020).

158. AL-Aali K. Y. Microbial profile of burn wound infection in burn patients, Taif, Saudi Arabia [Electronic resource] / K. Y. AL-Aali // *Arch. Clin. Microbiology*. – 2016. – Vol. 7, № 15. – URL: <http://www.imedpub.com> (accessed: Nov. 10, 2018).
159. Alp E. Risk factors for nosocomial infection and mortality in burn patients: 10 years of experience at a university hospital / E. Alp // *J. Burn Care Res*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 379–385.
160. Alrubai L. Skin substitutes: a brief review of types and clinical applications / L. Alrubai, K. Al-Rubaiy // *Oman Med. J*. – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 4–6.
161. Ameer F. Evolution of instruments for harvest of the skin grafts / F. Ameer, A. K. Singh, S. Kumar // *Indian J. Plast. Surg*. – 2013. – Vol. 46, № 1. – P. 28–35.
162. Application of acellular dermal xenografts in full-thickness skin burns / X. Chen, X. Feng, J. Xie [et al.] // *Exp. Ther. Med*. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 194–198.
163. Assessment of burn depth and burn wound healing potential / S. Monstrey, H. Hoeksema, J. Verbelen [et al.] // *Burns*. – 2008. – Vol. 34, № 6. – P. 761–769.
164. Atiyen B. S. New technologies for burn wound closure and healing – review of the literature / B. S. Atiyen, S. N. Hayek, S. W. Gunn // *Burns*. – 2005. – Vol. 31, № 8. – P. 944–956.
165. Augustine R. Advancement of wound care from grafts to bioengineered smart skin substitutes / R. Augustine, N. Kalarikkal // *Prog. Biomater*. – 2014. – Vol. 3, № 2-4. – P. 103–113.
166. Bacteriological profiles in burn patients within first twenty – four hours of injury / S. Mohapatra, A. Gupta, K. Agrawal [et al.] // *Int. J. Med. Microbiol. Tropical Dis*. – 2016. – Vol. 2, № 2. – P.71–74.
167. Baryza M. J. The Vancouver Scar Scale: An Administration tool and its interrater reliability / M. J. Baryza, G. A. Baryza // *J. Burn Care a Rehabilitation*. – 1995. – Vol. 16, № 5. – P. 535–538.
168. Bioengineered skin substitutes: the role of extracellular matrix and vascularization in the healing of deep wounds / F. Urciuolo, C. Casale, G. Imparato, P. A. Netti [Electronic resource] // *J. Clin. Med*. – 2019. – Vol. 8, № 12. – P. 2083. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/12/2083/htm> (accessed: Dec. 5, 2019).

169. Blue Cross and Blue Shield Technology Evaluation Center (TEC). Bioengineered skin and soft tissue substitutes. – TEC Assessments, 2018. – 13 p.
170. Bowler P. G. Wound microbiology and associated approaches to wound management / P. G. Bowler, B. I. Duerden, D. G. Armstrong // *Clin. Microbiology Rev.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P. 244–269.
171. Boyce S. T. Tissue engineering of skin and regenerative medicine for wound care [Electronic resource] / S. T. Boyce, A. Lalley // *Burns Trauma.* – 2018. – Vol. 6, № 4. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6040609> (accessed: Nov. 15, 2019).
172. Burke J. F. Primary burn excision and immediate grafting: a method for shortening illness / J. F. Burke, C. C. Quinbi // *J. Trauma.* – 1974. – Vol. 14, № 5. – P. 389–395.
173. Burn wound infection: current status / B. A. Pruitt, A. T. McManus, S. H. Kim, C. W. Goodwin // *World J. Surg.* – 1998. – Vol. 22, № 2. – P. 135–145.
174. Burn wound infections / D. Church, S. Elsayed, O. Reid [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2006. – Vol. 19, № 2. – P. 403–434.
175. Burns: prevention, causes, and treatment / eds. E. S. McLaughlin, A. O. Paterson. – New York : Nova Science Publishers, Inc., 2012. – 267 p.
176. Chester N. P. Skin substitutes in burn care [Электронныйресурс] / N. P. Chester // *Wounds.* – 2008. – Vol. 20, № 4. – URL: <https://www.woundsresearch.com/article/9003> (accessed: Dec. 5, 2019).
177. Chitosan Based Biomaterials: Fundamentals. Vol. 1 / eds. J. A. Jennings, J. D. Bumgardner. – Cambridge : Woodhead Publishing, 2017. – 342 p.
178. Chitosan Based Biomaterials: Fundamentals. Vol. 1 / eds. J. A. Jennings, J. eds J. A. Jennings, J. D. Bumgardner. – Cambridge (Sawston) : Woodhead Publishing Limited, 2017. – 296 p.
179. Chong S. J. 5 year analysis of bacteriology culture in a tropical burns ICU / S. J. Chong // *Burns.* – 2011. – Vol. 37, № 8. – P. 1349–1353.

180. Comparative study of silver – sulfadiazine–impregnated collagen dressing versus conventional burn dressing in second-degree burns / M. A. Mehta, V. Shah, V. Ranjan [et al.] // *J. Family Med. Prim. Care.* – 2019. – Vol. 8, № 1. – P. 215–219.
181. Comparing outcomes of sheet grafting with 1:1 mesh grafting in patients with thermal burns: a randomized trial / D. Nikkhah, S. Booth,, S. Tay [et al.] // *Burns.* – 2015. – Vol. 41, № 2. – P. 257–264.
182. Comparison of surface swab and quantitative biopsy cultures dependent on isolated microorganisms from burn wounds[Electronic resource] / M. K. Vural, U. Altoparlak, D. Celebi, M. N. Akcay // *Eurasian J. Med.* – 2013. – Vol. 45, № 1. – P. 34–38. – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25610245> (accessed: Apr. 17, 2019).
183. Costagliola M. Second-degree burns: a comparative, multicenter, randomized trial of hyaluronic acid plus silver sulfadiazine alone / M. Costagliola, M Agrosi // *Curr Med. Res.Opin.* – 2005. – Vol. 21, № 8. – P. 1235–1240.
184. Croisier F. Chitosan-based biomaterials for tissue engineering / F. Croisier, C. Jerome // *Eur. Polymer J.* – 2014. –Vol. 49, № 6. – P. 780–792.
185. Dermal matrices and bioengineered skin substitutes: a critical review of current options / H. Debels, M. Hamdi, K. Abberton, W. Morrison // *Plast. Reconstr. Surg. Glob.* – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. e 284.
186. Early excision and grafting versus delayed skin grafting in burns covering less than 15 % of TBSA; a non- randomized clinical trial / M. Ayaz, H. Bahadoran , P. Arasteh, A. Keshavarzi // *Bull. Emerg. Trauma.* – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 141–145.
187. Early pathogenic colonizers of acute burn wounds: a retrospective review / H. Park, C. Pham, E. Paul [et al.] // *Burns.* – 2017. – Vol. 43, № 8. – P. 1757–1765.
188. Emerging strategies to combat ESCAPE pathogens in the era of antimicrobial resistance: a review / M. S. Mulani, E. E. Kamble, S. N. Kumkar [et al.] // *Frontiers Microbiology.* – 2019. – Vol. 10. – P. 539.
189. Evolution of bacterial flora in burn wounds: key role of environmental disinfection in control of infection / N. Taneja, P. Chari, M. Singh [et al.] // *Int. J.Burns Trauma.* – 2013. – Vol. 18, № 2. – P. 102–107.

190. Evolution of biological bandages as first cover for burn patients / F. Abdel-Sayed, N. Hirt-Burri, A. Roessingh [et al.] // *Adv. Wound Care (New Rochelle)*. – 2019. – Vol. 8, № 11. – P. 555–564.
191. Fishman J. Transmission of infection with human allografts: essential considerations in donor screening // J. Fishman, M. Greenwald, P. Grossi // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 5. – P. 720–728.
192. Functionalized scaffolds to enhance tissue regeneration / B. Guo, B. Lei, P. Li, P. Ma // *Regen. Biomater.* – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 47–57.
193. Greenleaf G. Microbial contamination in allografted wounds beds in patients with burns / G. Greenleaf, M. Cooper, J. Hansbrough // *J. Burn Care Rehabil.* – 1992. – Vol. 12, № 5. – P. 442–445.
194. Greenwood J. E. Experience with Biobrane: use and caveats for success / J. E. Greenwood, J. Clausen, S. Kavanagh // *J. Plastic Surgery.* – 2009. – Vol. 9. – P. 243–255.
195. Halim A. S. Biologic and synthetic skin substitutes: an overview / A. S. Halim, T. L. Khoo, S. J. M. Yussof // *Indian J. Plast. Surg.* – 2010. – Vol. 43. – P. s23 – s28.
196. Hayashida K. Quality of pediatric second-degree burn wound scars following the application of basic fibroblast grown factor: results of a randomized, controlled pilot study / K. Hayashida, S. Akita // *Ostomy Wound Manage.* – 2012. – Vol. 58, № 8. – P. 32–36.
197. Hosseini S.N. Xenoderm dressing in the treatment of second degree burns / S.N. Hosseini, S.N. Mousavinasab, M. Fallahnezhat // *Burns.* – 2007. – Vol. 33, № 6. – P. 776–781.
198. Hunt J. Early tangential excision and immediate mesh autografting of deep dermal hand burns / J. Hunt, R. Sato, C. Baxter // *Ann. Surg.* – 1979. – Vol. 189, № 2. – P. 147–152.
199. Hyalomatrix PA in burn care practice. Results from a National retrospective survey, 2005 to 2006 / G. Gravante, R. Sorge, A. Merone [et al.] // *Ann. Plastic Surgery.* – 2010. – Vol. 64, № 1. – P. 69–78.

200. Hyalomatrix: a temporary epidermal barrier, hyaluronan delivery, and neodermis induction system for keratinocyte stem cell therapy / S. R. Myers, V. N. Partha, C. Soranzo [et al.] // *Tissue Eng.* – 2007. – Vol. 13, № 11. – P. 2733–2741.
201. Ifran-Maqsood M. Development towards an Ideal Skin Substitutes: a commentary / M. Ifran-Maqsood, S. Hemmati-Sadeghi // *J. Cell Molecular Re.* – 2013. – Vol. 5, № 2. – P. 87–91.
202. Immediate tangential excision accelerates wound closure but does not reduce scarring of mid-dermal porcine burns / L. K. Macri, A. J. Singer, S. A. McClain [et al.] // *Ann. Burns Fire Dis.* – 2016. – Vol. 29, № 1. – P. 54–61.
203. Investigation of the skin repair and healing mechanism of N-carboxymethyl chitosan in second-degree burn wounds / J. Chang, W. Liu, B. Han [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21, № 1. – P. 113–121.
204. Jancekovic Z. A new concert in the early excision and immediate grafting of burns / Z. Jancekovic // *J. Truuma.* – 1970. – Vol. 10, № 12. – P. 1103–1108.
205. Kagan R. Human skin banking / R. Kagan, E. Robb, R. Plessinger // *Clin. Lab. Med.* – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 587–605.
206. Kogan S. Biologics in acute burn injury / S. Kogan, J. Halsey, R. L. Agag // *Ann. Plast. Surg.* – 2019. – Vol. 83, № 1. – P. 26–33.
207. Kumar P. Classification of skin substitutes / P. Kumar // *Burns.* – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 148–149.
208. Lazic T. Bioengineering skin constructs and their use in wound healing / T. Lazic, V. Falanga // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2011. – Vol. 127, № 1S. – P. 5S–90S.
209. Lee K.C. History of burns: the past, presents and the future / K. C. Lee, K. Joory, N. S. Moiemmen // *Burns Trauma.* – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 169–180.
210. Lim K. Antimicrobial effect of skin for allograft and management in burn wound / K. Lim, C. Yoon, J. Lee // *Open J. Organ Transplant. Surg.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 1–11.
211. Longinotti C. The use hyaluronic acid based dressings to treat burns: a review / C. Longinotti // *BurnsTrauma.* – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 162–168.

212. MacNeil S. Biomaterials for tissue engineering of skin / S. MacNeil // *Materialstoday*. – 2008. – Vol. 11, № 5. – P. 26–35.
213. Mayhall C. C. The epidemiology of burn wound infections: then and now / C. C. Mayhall // *Clin Infect Dis*. – 2003. – Vol. 37, № 4. – P. 543–550.
214. Monafo W. W. Early tangential excision of eschars of major burns / W. W. Monafo, C. Aulenbacher, C. Pappalarado // *Arch. Surg.* – 1972. – Vol. 104, № 4. – P. 503–508.
215. Monafo W.W. Tangential excision / W.W. Monafo // *Clin. Plast. Surg.* – 1974. – Vol. 1, № 4. – P. 591–601.
216. Mosier M. Surgical Exision of the burn wound / M. Mosier, N. Gibran // *Clin. Plastic Surg.* – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 617–625.
217. O'Brien F. J. Biomaterials & scaffolds for tissue engineering / F. J. O'Brien // *Materialstoday*. – 2011. – Vol. 14, № 3. – P. 88– 95.
218. O'Brien M. Knowledge: understanding critical colonization of wounds / M. O'Brien // *Nursing Times*. – 2008. – Vol. 103, № 43. – P. 48–50.
219. Ong Y. S. Meta-analysis of early excision of burns / Y. S. Ong, M. Samuel, C. Song // *Burns*. – 2006. – Vol. 32, № 2. – P. 145–150.
220. Orgill D. P. Excision and skin grafting of thermal burns / D. F. Orgill // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 360, № 9. – P. 893–901.
221. Pendleton J. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens / J. Pendleton, S. Gorman, B. Gilmore // *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 3. – P. 297–308.
222. Photoinactivation of ESCAPE pathogens: overview of novel therapeutic strategy / J. Nakonieczna, A. Wozniak, M. Pieranski [et al.] // *Future Med. Chem.* – 2019. – Vol. 11, № 5. – P. 443–461.
223. Polymeric hydrogels for burn wound care: advanced skin wound dressing and regenerative templates / M. Madaghiele, C. Demitri, A. Sannino A., L. Ambrosio // *Burns Trauma*. – 2014. – Vol. 2, № 4. – P. 153–161.

224. Pruitt B. A. Characteristics and uses of biologic dressings and skin substitutes / B. A. Pruitt, N. S. Levine // *Arch. Surg.* – 1984. – Vol. 119, № 3. – P. 312–322.
225. Rating the burn scar / T. Sullivan, J. Smith, J. Kermode [et al.] // *J. Burn Care Rehabil.* – 1990. – Vol. 11, № 3. – P. 256–260.
226. Regenerative and antibacterial properties of acellular fish skin grafts and human amnion/chorion membrane: implications for tissue preservation in combat casualty care / S. Magnusson, B. Baldursson, H. Kjartansson [et al.] // *Military Med.* – 2017. – Vol. 182, №S1. – P. 383–388.
227. Resistance of acellular dermal matrix materials to microbial penetration / E. Fahrenbach, C. Qi, O. Ibrahim [et al.] // *JAMA Dermatolog.* – 2013. – Vol. 149, № 5. – P. 571–575.
228. Rheinwald J.G. Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the foundation of keratinizing colonies from single cells / J.G. Rheinwald, H. Green // *Cell.* – 1975. – Vol. 6, № 3. – P. 331–344.
229. Rice L. B. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESCAPE / L. B. Rice // *J. Infection.Dis.* – 2008. – Vol. 197, № 8. – P. 1079–1081.
230. Saffle J. R. Closure of the excised burn wound: temporary skin substitutes / J. R. Saffle // *Clin. Plastic Surg.* – 2009. – Vol. 36, № 4. – P. 627–641.
231. Second-degree burns with six etiologies treated with autologous noncultured cell-spray grafting / R. Esteban-Vives, M. S. Choi, M. T. Young [et al.] // *Burns.* – 2016. – Vol. 42, № 7. – P. e 99–e 106.
232. Shevchenko R. V.A review of tissue-engineered skin bioconstructs available for skin reconstruction / R. V. Shevchenko, S. L. James, S. E. James // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – Vol. 7, № 43. – P. 229–258.
233. Shoham Y. Enzymatic debridement: a new paradigm in the early excision of burn :abstracts / Y. Shoham// 17-th Eur. Burns Ass. Cong. 6-9 Sept. 2017. – Barcelona (Spain), 2017. – P. 5–6.

234. Shores J. T. Skin substitutes and alternatives: a review / J. T. Shores, A. Gabriel, S. Gupta // *Adv. Skin Wound Care.* – 2007. – Vol. 20, № 9, Pt. 1. – P. 493–508.
235. Singh A. K. Skin substitutes: an Indian perspective / A. K. Singh, Y. R. Shenoy // *Indian J. Plast. Surg.* – 2012. – Vol. 45, № 2. – P. 388–395.
236. Skin burns: review of molecular mechanisms and therapeutic approaches / A. F. Khosroshahi, J. S. Rad, R. Kheirjou [et al.] // *Wounds.* – 2019. – Vol. 31, № 12. – P. 308–315.
237. Skin grafting the contaminated wound bed: reassessing the role of the preoperative swab / D. Aerden, I. Bosmans, B. Vanmiero [et al.] // *J. Wound Care.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 85–89.
238. Skin regeneration using dermal substrates that contain autologous cells and silver nanoparticles to promote antibacterial activity: in vitro studies / M. A. Zeiger, M. Ochoa, R. Rahim [et al.] // *Mil. Med.* – 2017. – Vol. 182, № S1. – P. 376–382.
239. Skin substitutes: current concepts and a new classification system / M. C. Ferrera, A. O. Paggiaro, C. Isaac [et al.] // *Rev. Bras. Cir. Plast.* – 2011. – Vol. 26, № 4. – P. 696–702.
240. Spontaneous healing and scar control following enzymatic debridement of deep second-degree burns / I. Mataro, S. Delli, P. Palombo [et al.] // *Ann. Burns Fire Dis.* – 2017. – Vol. 30, № 4. – P. 313–316.
241. Staged excisions of moderate-sized burns compared with total excision with immediate autograft: an evolution of two strategies / M. Elmasry, I. Steinval, J. Thorfinn [et al.] // *Int. J. Burn Trauma.* – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 6–11.
242. Sterling J.P. Management of the burn wound / J.P. Sterling, D.M. Heimbach, N.S. Gibran // *ACS Surgery: Principles and Practice VII.* – Ontario: Decker Intellectual Properties, 2010. – 13 p.
243. Stritar A. Dr. Janzekovic pioneering work in Burn Care / A. Dr. Stritar // *Abstracts 17-th Eur. Burns Ass. Cong. 6-9 Sept. 2017.* – Barcelona (Spain), 2017. – P. 4.

244. Struzyna J. History of necrotic burn wound debridement / J. Struzyna, A. Krajewski // *Polski Przegląd. Chirurgiczny*. – 2010. – Vol. 82, № 5. – P. 317–323.
245. Successful use of a physiologically acceptable artificial skin in the treatment of extensive burn injury / J. F. Burke, I. V. Yannas, W. C. Quinby [et al.] // *Ann. Surg.* – 1981. – Vol. 194, № 4. – P. 413–428.
246. Surgical burn wound infections and their clinical implications / J. Posluszny, P. Conrad, M. Halerz [et al.] // *J. Burn Care Res.* – 2011. – Vol. 32, № 2. – P. 324–333.
247. Surgical management of the burn wound and use of skin substitutes. Spontaneous healing and scar control following enzymatic debridement of deep second-degree burns [Electronic resource] // White Paper / American Burn Association – Chicago (USA), 2013. – 50 p. – URL: <http://www.ameriburn.org>. (accessed: May. 15, 2018).
248. Szabo S. E. Does skin have antimicrobial properties? An in-vitro experiment and literature review / S. E. Szabo, J. M. Toomey, B. S. Linn // *Am. Surg.* – 1978. – Vol. 44, № 1. – P. 55–58.
249. Tekin R. Risk factors for nosocomial burn wound infection caused by multidrug resistant *Acinetobacter baumannii* / R. Tekin // *J. Burn Care Res.* – 2014. – Vol. 35, № 1. P. e73–80.
250. The effect of chitosan-based gel on second degree burn wound / S. Honardar, S. S. Kordestani, M. Daliri, F. N. Habib // *Wound Care*. – 2016. – Vol. 25, № 8. – P. 488–494.
251. The use of Hyalomatrix PA in the treatment of deep partial-thickness burns / G. Gravante, D. Delogu, N. Giordan [et al.] // *Burn Care Res.* – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 269–274.
252. Thornton J.F. Skin grafts and skin substitutes and principles of flaps / J. F. Thornton, A. A. Gosman // *Selected reading in plastic surgery*. – 2004. – Vol. 10, № 1. – P. 1–53.
253. Tissue-engineered skin substitutes / T. Name, H. Chiang, T. Leavitt [et al.] // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2015. – Vol. 136, № 6. – P. 1379–1388.

254. Treatment of partial thickness hand burn injuries in children with combination of silver foam dressing and zink-hyaluronic gel: case reports / G. Jozsa, P. Vajda, A. Garami [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97, № 13. – P. e9991.
255. Trop M. Janzekovics pioneering work in burn care :abstracts / M. Trop // 17-th Eur. Burns Ass. Cong. 6-9 Sept. 2017. – Barcelona (Spain), 2017. – P. 4–5.
256. Using skin replacement products sensitive / S. L. Hansen, D. W. Voigt, P. Wiebelhaus, C. N. Paul // *Adv. Skin. Wound Care*. – 2001. – Vol. 14, № 1. – P. 37–44.
257. Varkey M. Advanced in skin substitutes – potential of tissue engineered skin for facilitating anti-fibrotic healing / M. Varkey, J. Ding, E. Tredget // *J. Funct. Biomater.* – 2015. – Vol. 6, № 3. – P. 547–563.
258. Vyas K. S. Wound healing: biologics, skin substitutes, biomembranes and scaffolds / K. S. Vyas, H. C. Vascones // *Healthcare*. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 356–400.
259. Yannas I. V. Design of an artificial skin. I. Basic design principles / I. V. Yannas, J. F. Burke // *J. Biomed. Mater. Res.* – 1980. – Vol. 14, № 1. – P. 65–81.

№ историй болезни и даты поступления в стационар пациентов ожогового
отделения ФГБУЗ ДВОМ ФМБА России принявших участие в исследовании

2013 год		159	27.05.2013	326	30.09.2013	218	13.06.2014	148	10.05.2015
№	дата	160	28.05.2013	329	01.10.2013	223	17.06.2014	156	04.06.2015
3	03.01.2013	162	29.05.2013	402	28.10.2013	230	26.06.2014	167	06.06.2015
13	09.01.2013	163	30.05.2013	410	29.10.2013	236	03.07.2014	188	24.06.2015
16	11.01.2013	166	30.05.2013	418	30.10.2013	240	04.07.2014	194	25.06.2015
17	13.01.2013	171	05.06.2013	421	07.11.2013	255	13.07.2014	210	29.06.2015
19	14.01.2013	174	09.06.2013	436	11.11.2013	257	15.07.2014	217	11.07.2015
22	18.01.2013	176	10.06.2013	452	12.11.2013	258	16.07.2014	221	13.07.2015
26	19.01.2013	184	15.06.2013	499	10.12.2013	263	20.07.2014	230	24.07.2015
30	25.01.2013	187	16.06.2013	502	11.12.2013	273	23.07.2014	231	26.07.2015
34	27.01.2013	189	18.06.2013	503	15.12.2013	283	31.07.2014	233	02.08.2015
37	28.01.2013	190	19.06.2013	506	16.12.2013	286	01.08.2014	233	10.08.2015
43	03.02.2013	199	23.06.2013	508	21.12.2013	288	06.08.2014	237	17.08.2015
48	07.02.2013	206	27.06.2013	511	22.12.2013	300	16.08.2014	251	19.08.2015
59	18.02.2013	207	28.06.2013	514	24.12.2013	302	16.08.2014	263	23.08.2015
62	21.02.2013	209	29.06.2013	515	24.12.2013	312	27.08.2014	274	25.08.2015
65	22.02.2013	211	02.07.2013	519	30.12.2013	316	31.08.2014	286	01.09.2015
73	27.02.2013	213	03.07.2013	<i>107 человек</i>		318	03.09.2014	299	18.09.2015
76	28.02.2013	215	07.07.2013	2014 год		319	04.09.2014	311	21.09.2015
78	02.03.2013	216	10.07.2013	21	17.01.2014	325	06.09.2014	317	22.09.2015
81	11.03.2013	218	11.07.2013	27	21.01.2014	343	11.09.2014	318	24.09.2015
83	13.03.2013	225	16.07.2013	31	04.02.2014	354	19.09.2014	319	01.10.2015
86	16.03.2013	228	17.07.2013	33	09.02.2014	367	06.10.2014	331	02.10.2015
90	19.03.2013	238	30.07.2013	41	11.02.2014	424	07.10.2014	334	04.10.2015
93	21.03.2013	254	08.08.2013	51	15.02.2014	465	18.12.2014	334	07.10.2015
102	29.03.2013	256	09.08.2013	52	19.02.2014	476	20.12.2014	338	13.10.2015
107	01.04.2013	258	10.08.2013	55	21.02.2014	500	30.12.2014	338	18.10.2015
109	04.04.2013	260	11.08.2013	58	22.02.2014	511	31.12.2014	361	25.10.2015
112	06.04.2013	262	12.08.2013	59	24.02.2014	<i>55 человек</i>		363	26.10.2015
117	12.04.2013	264	15.08.2013	63	26.02.2014	2015 год		373	28.10.2015
127	20.04.2013	269	21.08.2013	71	02.03.2014	4	03.01.2015	377	30.10.2015
130	22.04.2013	273	23.08.2013	76	09.03.2014	14	10.01.2015	392	13.11.2015
131	24.04.2013	286	30.08.2013	82	15.03.2014	17	13.01.2015	398	14.11.2015
134	29.04.2013	288	31.08.2013	89	16.03.2014	25	18.01.2015	401	19.11.2015
137	01.05.2013	289	31.08.2013	104	29.03.2014	39	24.01.2015	416	25.11.2015
139	03.05.2013	290	02.09.2013	118	07.04.2014	47	26.01.2015	425	12.12.2015
142	09.05.2013	291	03.09.2013	119	07.04.2014	58	30.01.2015	439	22.12.2015
144	11.05.2013	293	05.09.2013	121	08.04.2014	60	05.02.2015	<i>53 человека</i>	
146	15.05.2013	294	08.09.2013	136	18.04.2014	74	22.02.2015		
147	15.05.2013	296	09.09.2013	141	23.04.2014	88	25.02.2015		
148	18.05.2013	306	15.09.2013	173	05.05.2014	101	10.03.2015		
151	19.05.2013	307	17.09.2013	184	23.05.2014	125	30.03.2015		
153	21.05.2013	312	19.09.2013	186	25.05.2014	133	09.04.2015		
155	23.05.2013	313	20.09.2013	199	01.06.2014	135	14.04.2015		
157	24.05.2013	320	26.09.2013	201	02.06.2014	136	02.05.2015		
158	25.05.2013	324	28.09.2013	210	02.06.2014	138	04.05.2015		



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

от 01 октября 2015 года № РЗН 2015/3135

На медицинское изделие

Материал гистозэквивалент-биопластический "G-DERM" (Джи Дерм) по
ТУ 9393-002-85313781-2013

Настоящее регистрационное удостоверение выдано

Общество с ограниченной ответственностью "ДЖИ-Групп"
(ООО "ДЖИ-Групп"), Россия,
192148, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 37, лит. А

Производитель

Общество с ограниченной ответственностью "ДЖИ-Групп"
(ООО "ДЖИ-Групп"), Россия,
192148, Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 37, лит. А

Место производства медицинского изделия

460008, г. Оренбург, пос. Ростоши, ул. Садовое Кольцо, № 62

Номер регистрационного досье № РД-6205/665 от 05.02.2015

Вид медицинского изделия 135830

Класс потенциального риска применения медицинского изделия 26

Код Общероссийского классификатора продукции для медицинского изделия 93 9370

Настоящее регистрационное удостоверение имеет приложение на 1 листе

приказом Росздравнадзора от 01 октября 2015 года № 6980
допущено к обращению на территории Российской Федерации.

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения

М.А. Мурашко

0012295

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

**ПРИЛОЖЕНИЕ
К РЕГИСТРАЦИОННОМУ УДОСТОВЕРЕНИЮ
НА МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ**

от 01 октября 2015 года № РЗН 2015/3135

Лист 1

На медицинское изделие

Материал гистозэквивалент-биопластический "G-DERM" (Джи Дерм) по ТУ 9393-002-85313781-2013, в составе:

1. Материал гистозэквивалент-биопластический «G-DERM» (Джи Дерм)» - 3шт.
2. Инструкция по применению - 1шт.
3. Индивидуальная упаковка - 3шт.
4. Картонная коробка - 1шт.

Z

Руководитель Федеральной службы
по надзору в сфере здравоохранения



М.А. Мурашко

0013339



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ЦЕНТР МОНИТОРИНГА И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ»
(ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора)

УТВЕРЖДАЮ

Генеральный директор
ФГБУ «ЦМИКЭЭ» Росздравнадзора



Г.В. Носивец

ЗАКЛЮЧЕНИЕ № 072-725-684/1-14

от «27» января 2014 г.

о возможности (невозможности) проведения
клинических испытаний медицинского изделия

«Материал гистозэквивалент-биопластический «G-derm» (Джи-дерм)»

(ММ – 24888 от 12.07.2013 г.)

Москва

требованиям, предъявляемым к изделиям, длительно контактирующим с поврежденными или поврежденными опасности повреждения поверхностями.

Заключение подтверждает биологическую безопасность заявленного к регистрации МИ.

8.12 Оценка объема и полноты проведенных клинических испытаний:

Предоставленные протоколы о проведении клинических испытаний не могут быть приняты к рассмотрению на первом этапе экспертизы (п. 22 Правил Государственной регистрации МИ, утв. ПП РФ от 27.12.12 № 1416).

9. Результаты экспертизы:

Леошкина Н.А.: Предоставленные на экспертизу документы доказывают соответствие МИ требованиям нормативной и технической документации.

Теплякова Н.П.: Предоставленные на экспертизу документы доказывают соответствие МИ требованиям нормативной и технической документации.

Лоскутова Ю.В.: Предоставленные на экспертизу документы доказывают соответствие МИ требованиям нормативной и технической документации.

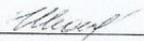
10. Вывод:

Предоставленные на экспертизу документы доказывают соответствие МИ требованиям нормативной и технической документации.

Медицинское изделие «Материал гистозэквивалент-биопластический «G-derm» (Джидерм)», производства ООО «ДЖИ-Групп», Россия, класс потенциального риска применения 2б, может быть рекомендовано к проведению клинических испытаний.

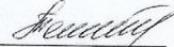
Комиссия экспертов в составе:

Председатель комиссии
экспертов:



Н.А. Леошкина

Эксперт/Ответственный
секретарь:



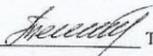
Н.П. Теплякова

Эксперты:



Ю.В. Лоскутова

Ответственный секретарь



Теплякова Н.П.



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

**РАЗРЕШЕНИЕ
НА ПРОВЕДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ
МЕДИЦИНСКОГО ИЗДЕЛИЯ**

от 06 мая 2015 № 452/2015

Медицинское изделие Материал
(указывается наименование медицинского изделия (с указанием принадлежностей,
гистозэквивалент-биопластический "G-DERM" (Джи Дерм)
по ТУ 9393-002-85313781-2013
необходимых для применения медицинского изделия по назначению))

На основании приказа Росздравнадзора от 06.05.2015 № 3048
допущено к проведению клинических испытаний².

Настоящее разрешение выдано Общество с ограниченной
(указывается полное и (в случае, если имеется) сокращенное
ответственностью "ДЖИ-Групп", ООО "ДЖИ-Групп", 192148,
Санкт-Петербург, ул. Седова, д. 37, лит. А
наименование, в том числе фирменное наименование, организационно-правовая
форма юридического лица, адрес (место нахождения))

Производитель Общество с ограниченной ответственностью
(указывается полное и (в случае, если имеется) сокращенное наименование, в том числе
"ДЖИ-Групп", ООО "ДЖИ-Групп", 192148, Санкт-Петербург,
ул. Седова, д. 37, лит. А
фирменное наименование, организационно-правовая форма юридического лица, адрес (место нахождения))

Место производства 460008, Оренбургская область, г. Оренбург,
пос. Ростоши, ул. Садовое Кольцо, № 62
(указывается адрес места производства медицинского изделия)

Номер регистрационного досье № РД-6205/665 от 05.02.2015

Настоящее разрешение имеет приложение № 1 листе

Врио руководителя М.А. Мурашко
(должность) (подпись) (И.О.)



¹ Разрешение на проведение клинических испытаний медицинского изделия имеет приложение, являющееся его неотъемлемой частью (о чем делается соответствующая запись).

² Абзац второй пункта 26 Правил государственной регистрации медицинских изделий, утвержденных постановлением Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2012 г. № 1416 (Собрание законодательства Российской Федерации, 2013, № 1, ст. 14).