

На правах рукописи

МИТРЯШОВ КОНСТАНТИН ВЛАДИМИРОВИЧ

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

14.01.17 – Хирургия

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Хабаровск – 2021

Работа выполнена Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Дальневосточный федеральный университет» (ФГАОУ ВО ДВФУ) (ректор – кандидат физико-математических наук Анисимов Никита Юрьевич)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор Усов В. В.

Официальные оппоненты:

Богданов Сергей Борисович, доктор медицинских наук, ожоговый центр, НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В. Очаповского, заведующий, ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, профессор кафедры ортопедии, травматологии и ВПХ, г.Краснодар.

Островский Николай Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, Государственное учреждение здравоохранения «Областной клинический центр комбустиологии», главный врач, ФГБОУ ВО «СГУ имени Н.Г. Чернышевского, профессор кафедры оперативной хирургии» г.Саратов.

Ведущая организация: Государственное бюджетное учреждение "Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе" (ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе), г.Санкт-Петербург.

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2021 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д208.026.01 при ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, по адресу: 680000, г.Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, <http://www.fesmu.ru>.

Автореферат разослан «_____» _____ 2021 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета Д 208.026.01,
доктор медицинских наук, профессор

Сенькевич Ольга Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

В России ожоги сохраняют шестое (2,1-2,4%) место в структуре общего травматизма, регистрируются в 2,1 случаев на 1000 взрослого населения и 2,5 случая среди детей (Росстат, 2015; Даниленко О. В., 2016). Более 100 тысяч пострадавших госпитализируют в ожоговые стационары ежегодно, летальность составляет 8,6% среди взрослого населения и 0,6% среди детей (Богданов С.Б., 2016; Алексеев А.А., 2016). 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. 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 (Будкевич Л. И., 2009; Бобровников А. Э., 2013; Шаповалов С. Г., 2014). Пограничные ожоги остаются значительной проблемой в комбустиологии, как наиболее распространённый вариант ожоговой травмы, представляющий значительные сложности для диагностики и выбора тактики лечения, склонные к «углублению», формированию послеожоговых рубцов. В отдалённые сроки сохраняется высокий процент неудовлетворительных косметических и функциональных исходов (Парамонов Б. А., 2000; Сахаров С. П., 2013). 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 (Афоничев К. А., 2014; Богданов С. Б., 2016). Существуют различные способы закрытия пограничных ожогов после хирургической обработки: аутодермопластика (АДП), аллогенная и ксеногенная кожа, культивированные клетки кожи, различные перевязочные средства и раневые покрытия (РП) (Aerden D., 2013; Владимиров И. В., 2014). 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. Опубликовано достаточно работ по эффективному применению аллогенной и ксеногенной кожи для местного лечения ожогов (Name T., 2015; Urciuolo F., 2019). В меньшей степени освящён в литературе вопрос использования биополимерных РП. Значительная часть работ в этом направлении посвящена изучению РП на основе коллагена или хитозана (Большаков И. Н., 2011; Jennings A., 2017). По мнению ряда авторов, перспективными являются полимеры на основе гиалуроновой кислоты (ГК) – природного компонента внеклеточного матрикса (Gravante G., 2010; Майорова А. В., 2018). В отечественной литературе обнаружены единичные работы, основанные на малом числе клинических наблюдений за больными с пограничными ожогами, в лечении которых использовались раневые покрытия на основе ГК (Зиновьев Е. В., 2014; Алексеев А. А., 2016; Барова Е. В., 2016; Борисов В. С., 2016; Османов К. Ф., 2016). Вместе с тем, в этих работах не дана сравнительная оценка клинической эффективности раневых покрытий на основе ГК и традиционного лечения атравматичными повязками (АП), не изучены барьерные свойства в отношении микроорганизмов.

Воспалительный процесс в зоне поражения одна из основных причин замедленного заживления ожоговых ран (Bowler P.G, 2001; Крутиков М. Г., 2005). Микрофлору ожоговых ран отличает видовой полиморфизм, ассоциативный характер, преобладание условно-патогенных микроорганизмов (УПМ). Госпитальные штаммы УПМ представляют наибольшую опасность для обожженных. Среди них в последние годы особо выделяют группу УПМ - ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды рода *Enterobacteriaceae* spp. (Лазарева А. В., 2015; Mulani M., 2019). Постоянные изменения в бактериальной экосистеме ожоговых стационаров сохраняют актуальность бактериологических исследований.

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 асептических повязок.

Практическая значимость

Основные положения диссертации внедрены в практику работы ожогового отделения ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России, КГБУЗ «ВДП № 5» (Акт о внедрении в практическое здравоохранение № 1 от 07.09.2020) и используются в учебных занятиях в Школе Биомедицины ДВФУ и на кафедре микробиологии ФГБОУ ВО ТГМУ (Учебно-методические материалы: Акт о внедрении № 1 от 08.10.2020).

Методология и методы исследования

В исследование вошли 215 больных, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России, в период с 2013 по 2018 гг.

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 раневых покрытий на основе гиалуроновой кислоты у больных с пограничными ожогами является более эффективным по сравнению с традиционным использованием асептических повязок.

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-четвертые сутки

госпитализации. Обсеменённость ран более 10^5 КОЕ/мл и резистентная микрофлора является одной из причин замедленного заживления пограничных ожогов.

Степень достоверности результатов

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

Апробация материалов диссертации

Основные положения диссертации доложены на съездах и конференциях: IV съезд комбустиологов России, 2103 г. (Москва); Всероссийская научно-практическая конференция «Ожоги и медицина катастроф», 2014 г. (Уфа); Конференция «Актуальные вопросы лечения термической травмы», 2015 г. (Якутск); Internationaler Medizinischer Kongress Euromedica-Hannover, 2016 г. (Hannover, German); V Съезд комбустиологов России, 2017 г. (Москва); Всероссийская конференция «Актуальные вопросы комбустиологии», 2019 г. (Сочи). По теме исследования опубликовано 13 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендованных ВАК. Написана в соавторстве глава в монографии.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно составил дизайн исследования, обзор литературы, лично выполнил весь объем клинических исследований, участвовал в проведении лабораторных исследований, курировал больных и проводил лечение.

Объем и структура диссертации

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

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

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Основу исследования составили 215 больных с пограничными ожогами, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении ФГБУЗ ДВОМЦ ФМБА России (г. Владивосток, Приморский край) в период с января 2013 г. по декабрь 2015 г. В исследование включили пациентов 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%). Причиной травмы было открытое пламя (51,6%), горячая жидкость (40,9%), пламя вольтовой дуги без поражения током (7,5%). Общая площадь ожоговых ран составляла в среднем $8,1 \pm 2,41\%$ п.т., ожоги IIIa степени преобладали и занимали в среднем $6,1 \pm 1,63\%$ п.т. Ожоги IIIb степени составили в среднем $1,3 \pm 0,52\%$ п.т. носили мозаичный характер и зажили самостоятельно. Дифференциальную диагностику глубины ожогов выполняли, основываясь на характере термического фактора и длительности воздействия, характерной клинической картине.

Лечение всех больных проводили в соответствии с Клиническими рекомендациями, утверждёнными на Съездах комбустиологов России. Всем больным на вторые-третьи сутки выполняли первичную хирургическую некрэктомию (в объёме дермабразии). Участки некротизированной дермы, сформированный струп иссекали послойно тангенциально до «кровоавой росы» ножом Гамби, на обширных участках использовали циркулярный дерматом ДЭ 60-01. 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.

Для закрытия раны после хирургической обработки использовали раневое покрытие (РП) на основе гиалуроновой кислоты (ГК) и атравматичную повязку (АП). В качестве РП на основе ГК использовали гистоеквиланет – биопластический материал гиалуроновой кислоты «G-derm» (ГБМ). Материал представлял наноструктурированные пластины, состоящие из пептидного

комплекса и полимера ГК, в соотношении – гиалуроновая кислота 90% /пептидный комплекс 10%. ГБМ имел 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. В условиях раневого процесса ГБМ самостоятельно разрушался в течение 7-8 суток (Рахматулин Р. Р., 2014). В качестве АП использовали Воскопран™ без мази. АП представлял сетчатую повязку из полиамидной сетки с пропиткой пчелиным воском.

РП и АП 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, в случаях скопления под ними раневого экссудата делали дренажные насечки. При резорбции материала ГБМ, которая происходила на 5-7-е сутки, или усилении местных признаков воспаления покрытия удаляли и пластины заменяли. В случае нагноения ран дальнейшее лечение осуществляли повязками с антисептиками и местными антибактериальными препаратами. Для решения задач исследования из числа обследуемых пациентов были сформированы две группы: основная группа – 61 человек, в местном лечении которых использовалось ГБМ, и группа сравнения – 154 пациентов, у которых местное лечение проводили по общепринятой методике с использованием АП. Различий между основной и группой сравнения не обнаружено, и можно считать группы однородными (таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика основной и группы сравнения

Параметр	Основная группа (n = 61)	Группа сравнения (n = 154)	Уровень значимости
Мужчины	77,1%	68,2%	p = 0, 16
женщины	22,9%	31,8%	
возраст (лет)	36,9±10,5	40,8±7,0	p = 0, 94
общая площадь (% п.т.)	7,9±2,3	8,5±2,5	p = 0, 27
ожоги IIIа степени (% п.т.)	6,1±0,9	6,5±1,1	p = 0, 78
пламя	49,2%	52,6%	p = 0, 57
горячая жидкость	42,6%	40,2%	
вольтова дуга	8,2%	7,2%	
сроки РХЛ (сутки)	2,2±0,4	2,3±0,5	p = 0, 87

Общую оценку эффективности местного лечения ожогов в двух группах проводили по наиболее показательному параметру для клинических исследований – сроку заживления (эпителизации) ожоговых ран (длительность стационарного лечения). Для количественной оценки местной воспалительной реакции использовали (дополненным критерием «формирование участков вторичного струпа») бальную шкалу оценки ожоговых ран отдела термических поражений НИИСП им. И. И. Джанилидзе. Оценивали характер отделяемого, степень экссудации из ран, адгезию дна раны к РП, кровоточивость дна раны, наличие краевой (островковой) эпителизации. Выраженность воспалительной реакции оценивали по количеству баллов. При 12-15 балах считается, что в ране отсутствует воспалительная реакция и раневой процесс протекает нормально, меньшее количество баллов показывает, что раневой процесс сопровождается воспалительной реакцией (Юрова Ю. В., 2014). У всех больных выполнялись бактериологические исследования с 1-х по 14-е сутки с момента госпитализации в стационар. Мазок с поверхности раны для исследования брали с помощью стерильного тампона и засеивали на расширенный набор дифференциально-диагностических сред. Во время исследования определяли степень микробной обсеменённости, вид возбудителя и чувствительность к антибиотикам. Для оценки степени микробной обсеменённости ран использовали чашечный метод (количество колоний выросших при первичном посеве на плотных питательных средах через сутки культивирования). Скучный 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 (сплошной рост «газоном») – более 10^6 КОЕ. Видовая идентификация и антибиотикограммы выделенных штаммов проводилась на полуавтоматическом микробиологическом анализаторе Microscan Auto Scan 4 (Siemens) и 96 луночных панелях Rapid Breakpoint Combo Panel методом фотоэлектрической колориметрии. Для оценки видового богатства микробного пейзажа пограничных ожогов использовали индекс видового богатства Маргалефа (D_{mg}).

С целью определения долевого участия микроорганизмов в структуре микробиоценоза был использован индекс постоянства на основе частоты встречаемости и представляющий собой отношение, выраженное в %: $C = p \cdot 100 / P$, где p – число выборок, содержащих изучаемый вид; P – общее число выборок. Для оценки уровня доминирования отдельных видов использовали индекс Симпсона. Значимость отдельных экологических групп изучали с помощью индекса флористической значимости. Для характеристики симбиотических взаимоотношений групп использовали коэффициент Жаккарда (K_j). Для получения объективной характеристики морфологических процессов в ожоговой ране брали под местной анестезией пункционной биопсией образцы кожи в патологическом очаге. Исследования выполняли с письменного согласия больного и размеры биоптатов не превышали $1,0 \text{ мм}^3$. Морфологическое исследование выполнили у 10 больных. Биопсию брали во время перевязок с 1-х по 7-е сутки с момента травмы. Для общей характеристики морфологических изменений использовали окраску гематоксилин-эозином. Определение изменений соединительнотканых структур проводили окраской Ван-Гизону. Для количественной оценки регенераторного потенциала тканей ожоговой раны изучали экспрессию гена $Ki67$ с применением панели моно- и поликлональных антител к этому антигену с последующим окрашиванием гематоксилином. Оценку качества восстановленного кожного покрова производили на основе изучения непосредственных и отдаленных результатов лечения при помощи Ванкуверской шкалы (Sullivan T. и соавт., 1990) при выписке, а также через 3, 6 и 12 месяцев после заживления ран. Для представления параметрических данных использовали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), для непараметрических медиану (Me) и квартили (Q). Для сравнения количественных данных использовали t -критерий Стьюдента (t), для качественных данных критерий Пирсона (χ^2). Обработку данных проводили программой Microsoft Excel (2016) и SPSS Statistics 17,0. Статистически значимыми признавались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования

При сравнительной оценке длительности стационарного лечения установлено, что в основной группе срок заживления ожогов составил в среднем $20,4 \pm 1,5$ дня, в группе сравнения средний срок заживления ран составил $25,3 \pm 1,9$ дня. Обнаружено, что при использовании ГБМ срок заживления ожогов сокращается в среднем на пять дней.

Обращает внимание, что в основной группе у 90,2% ($n = 55$) больных пограничные раны зажили в сроки до 21-го дня, что признаётся большинством авторов как оптимальные сроки эпителизации пограничных ожоговых ран (Парамонов Б. А., 2000). В сравниваемой группе только у 57,1% ($n = 88$) больных ожоговые раны зажили в указанные сроки (рисунок 1).

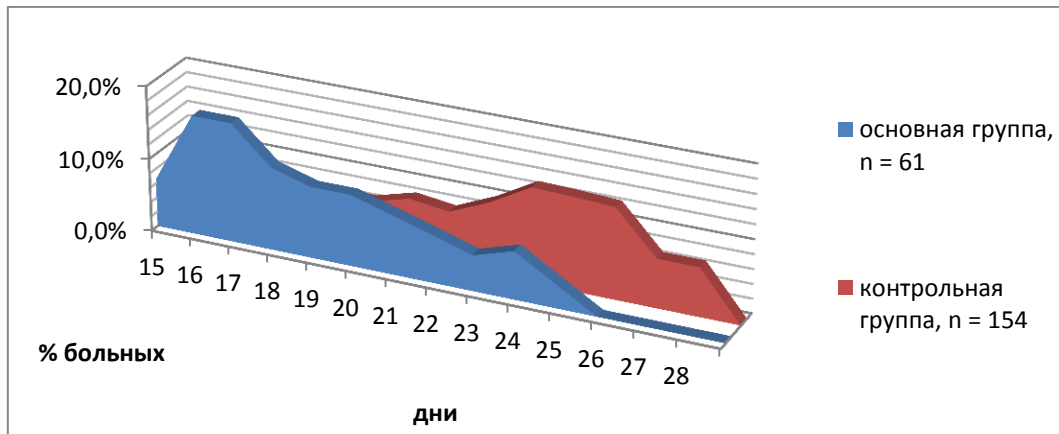


Рисунок 1 –Сроки эпителизации ран по дням, % больных

В основной группе местные признаки воспалительной реакции были выражены слабее, и потребовалось $3,9 \pm 1,6$ замены РП, а в группе сравнения замена АП выполнялась в два раза чаще ($8,1 \pm 2,1$ замен). ГБМ формировал в ране биологический струп, и по мере эпителизации ожогов происходило его самостоятельное отторжение.

Местная воспалительная реакция в своем развитии соответствовала стадиям течения раневого процесса ожоговых ран (Кузин М. И., 1977). В обеих группах к 10-12-м суткам наблюдалось усиление местных признаков воспалительной реакции в ранах – увеличивалась экссудация из ран, характер раневого отделяемого становился серозно-гнойный. На ожоговых поверхностях

отмечался фибринозный налёт, снижалась адгезия РП, отмечалось формирование участков вторичного струпа. На 15-17-е сутки степень выраженности воспалительной реакции в ранах уменьшалась. В основной группе признаки местного воспаления были выражены слабее (количество баллов было выше), чем в сравниваемой группе, различия между группами были статистически значимыми (таблица 2).

Таблица 2 – Оценка местной воспалительной реакции в ране

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

Примечание - * – $t\ test = 4,97\ (df = 213)\ p < 0,01$, ** – $t\ test = 4,24\ (df = 213)\ p < 0,01$

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.

Отмечено что при использовании ГБМ местная и общая воспалительная реакция была на 23,4% выражена слабее, чем при использовании АП, и динамика местной воспалительной реакции в большинстве наблюдений соответствовала неосложнённому течению ожогового раневого процесса.

Бактериологическое исследование проводили у 32-х больных однократно, у 55 – двукратно, у 81 – трёхкратно и у 47 – четырёхкратно. Особое внимание обращали 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 патогенетическую роль для ожоговых стационаров, в группу включили мецитилин-резистентный *S. epidermidis* (MRSE).

При бактериологическом исследовании 573 мазков, взятых с поверхности ожоговых ран, УПМ обнаружена в 85,5% (n = 490) проб, в 14,5% (n = 83), микрофлора не обнаружена.

Исследования показали, что микробный пейзаж пограничных ожоговых ран обладал выраженным видовым разнообразием, $D_{mg} = 7,12$. При качественном анализе был обнаружен 641 штамм из 47-и видов условно-патогенной микрофлоры (УПМ), при этом отмечался относительно высокий уровень доминирования отдельных видов (индекс Симпсона = 0,16). Оценивая флористическую значимость отдельных экологических групп, выявили, что среди грамположительных микроорганизмов показатель был наибольшим для родов *Staphylococcus* spp. (6,0) и *Enterococcus* spp. (5,2). Среди грамотрицательной флоры показатель был наибольшим для *Acinetobacter* spp. (3,5), *Pseudomonas* spp. (2,2). Самые высокие значения индекса постоянства отмечены у видов *S. aureus* (33,4%), *P. aeruginosa* (12,5%), *S. epidermidis* (11,5%), *A. baumannii* (8,7%) и Enterobacteriaceae spp. – 16 видов (14,9%). Удельный вес данных видов составил 81,1% (n=522) от всех обнаруженных штаммов.

В микробиоценозе ожоговой раны в 24,4% случаев (n = 140) выявлены микробные ассоциации. Основную массу микробных ассоциаций составляли 66 вариантов, среди которых наиболее часто регистрировались 55 форм ассоциаций двух микроорганизмов. Сочетание микроорганизмов *S. aureus*, *S. epidermidis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* между собой и с другими видами составляет 89,5% (n = 125) от всех обнаруженных микробных ассоциаций. Высокая экологическая общность (синергизм) наблюдалась у *S. aureus* + *P. aeruginosa* ($K_j = 56,1$), *S. aureus* + *A. baumannii* ($K_j = 47,4$), *S. aureus* + *E. aerogenes* ($K_j = 33,3$).

Анализ суммарной клинической значимости показал, что виды *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и Enterobacteriaceae spp. являются доминирующими патогенами, и, за исключением вида *S. epidermidis*, входят в группу ESKAPE (таблица 3).

Таблица 3 – Микробиоциноз пограничной ожоговой раны (выделена группа ESKAPE)

Вид микроорганизма	Всего,	Частота встречаемости, %
	абс.	
<i>E. faecium</i>	n = 5	0,78
<i>S. aureus</i>	n = 214	33,39
<i>K. pneumoniae</i>	n = 8	1,23
<i>A. baumannii</i>	n = 56	8,74
<i>P. aeruginosa</i>	n = 82	12,79
Enterobacteriaceae spp.	n = 81	12,64
<i>S. epidermidis</i>	n = 74	11,54
прочие	n = 121	18,89
Итого:	n = 641	100,00

При оценке антибактериальной чувствительности установлено, что среди доминирующей микрофлоры $43,1 \pm 5,5\%$ штаммов ($n = 224$), обладали приобретённой резистентностью к антимикробным препаратам. Эти штаммы считаются наиболее значимым госпитальным патогенами и основным возбудителям ВБИ в хирургических стационарах (таблица 4).

Таблица 4 – Антибиотико-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)	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%

Степень бактериального загрязнения ран достоверно коррелирует с развитием местной инвазивной инфекции. Критическим уровнем колонизации ран признаётся обнаружение бактерий в концентрации выше 10^5 КОЕ/ мл (Bowler P. G. и соавт., 2001). Среди выделенных из ожоговых ран микроорганизмов $47,3\%$ ($n = 303$) штаммов давали умеренный и обильный рост через сутки культивирования, что соответствует содержанию более 10^5 КОЕ/ мл. Частота встречаемости уровня обсеменённости ран $\text{КОЕ} > 10^5$ среди УПМ группы ESKAPE составляла $57,1 \pm 13,5\%$, что в 1,3 раза выше среднего

показателя ($45,6 \pm 20,1\%$) по всей группе. Отмечено, что с удлинением срока стационарного лечения регистрируется рост показателей микробного загрязнения ран. УПМ обнаруживались в 71,3% проб в 1-2-е сутки, и 87,5% проб на 13-14-е сутки. Количество микробных ассоциаций так же увеличивается с 11,5% в 1-2-е сутки, до 35,7% на 13-14-е сутки. Частота встречаемости госпитальных патогенов увеличивалась к 13-14-м суткам в 3,5 раза (51,6%), микроорганизмов с обильным ростом, КОЕ $> 10^5$ в два раза (40,3%). Для оценки динамики изменения контаминации ран по дням, был проанализирован темп цепного прироста (ТП). ТП находили по формуле: $ТП = (ЧП_{n+1} / ЧП_n) \times 100 - 100$; 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. ТП показателей контаминации ожогов максимальный на 3-4-е сутки далее отмечается постепенное замедление и прекращение роста к 5-6-м суткам. В период пребывания больных в ожоговом стационаре с увеличением срока стационарного лечения происходит экзогенное внутрибольничное вторичное бактериальное обсеменение ожогов УПМ. Развитие инфекции наиболее вероятно в ранах содержащих большое количество нежизнеспособных тканей, которые служат хорошей средой для размножения бактерий. 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. Сравнительные исследования в двух группах показали, что резистентные УПМ, входящие в группу ESKAPE, в основной группе обнаруживались реже ($30,2 \pm 12,4\%$), чем в группе сравнения ($39,8 \pm 20,4\%$). При лечении с использованием ГБМ обнаружено меньше колоний с обильным ростом КОЕ $> 10^5$ ($37,8 \pm 10,1\%$) по сравнению с АП ($51,1 \pm 19,2\%$).

Исследования биоптатов кожи, взятые на 2-3-и сутки с момента ожога, верифицировали морфологическую картину, характерную для пограничных ожогов IIIa степени. Отмечалось повреждение клеток всех слоёв эпидермиса, а

также матрикса дермы сосочкового и сетчатого слоя, резко выраженные сосудистые реакции. На 2- 3-и сутки после термической травмы регистрировалась невысокая пролиферативная активность камбиальных элементов, но уже на 5-6-е сутки регенераторный потенциал кожи увеличивался и сохранялся до 7-8-х суток. Морфологические исследования свидетельствуют о том, что вторые-третьи сутки после ожога существует минимальный риск повреждения камбиальных клеток кожи с высокой пролиферативной активностью. Формирование эпидермиса под РП на основе ГК происходила одновременно на всех участках ожога, значительно реже, чем в группе сравнения, регистрировались зоны с гипертрофическим ростом. Все больные после выписки получали стандартную терапию, направленную против образования рубцов (гель Контрактубекс, физиотерапия, компрессионный трикотаж). Через 12 месяцев после ожога у больных основной группы суммарный показатель баллов по VSS был в три раза ниже, чем в группе сравнения. Наибольшая разница отмечалась по пластичности и высоте рубцовой ткани, у больных основной группы она практически не отличалась от показателей нормальной кожи (таблица 5).

Таблица 5 – Оценка качества восстановленного кожного покрова в отдалённые сроки

Показатели	3 месяца*		6 месяцев**		12 месяцев***	
	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	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	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 - * – $t = 4,24$ ($df = 109$) $p < 0,01$, ** – $t = 4,24$ ($df = 98$) $p < 0,01$, *** – $t = 4,24$ ($df = 75$) $p < 0,01$

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.

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 выявило. При оценке микробного загрязнения ран у больных с замедленными сроками заживления ожогов обнаружено, что степень микробной обсеменённости ран более 10^5 КОЕ/ мл наблюдалась в два с половиной раза чаще (70,9% наблюдений), чем у больных с заживлением ран в сроки до трёх недель (28,4% наблюдений). В группе с замедленными сроками УПМ группы ESKAPE встречались в более чем половине всех наблюдений (59,3%), у больных с оптимальными сроками в 15,5% наблюдений. Резистентные УПМ группы ESCAPE в группе с замедленными сроками встречаются в 4 раза чаще. Следует отметить, что в основной группе в 2,6 раза чаще обнаруживались резистентные Гр (-) бактерии (*CRA*, *FQRPA*, *CRE*), а в группе сравнения в 3,4 раза чаще встречались резистентные Гр (+) коки (*VRE*, *MRSA*, *MRSE*). Можно предположить, что обсеменение раны резистентной грамотрицательной УПМ, склонной к выработке фактора патогенности гиалуронидазы, приводило к разрушению РП на основе ГК.

Таким образом, пограничные ожоги остаются актуальной проблемой комбустиологии, и на сегодняшний день нет единого алгоритма местного лечения ожогов. Новые подходы связывают с раневыми покрытиями на основе гиалуроновой кислоты. При местном лечении с использованием ГБМ ожоги заживали на пять суток быстрее, сроки заживления ран до 21 дня отмечались в 90,2% случаев, при использовании АП – только в 57,1% случаев. ГБМ требовал замены в два раза реже, чем АП. При использовании ГБМ, местная и общая воспалительная реакция на ожоговую рану развивалась реже, и купировалась быстрее. *S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и Enterobacteriaceae spp. являлись доминирующими видами УПМ в микробиоценозе пограничных ожоговых ран. Темп прироста показателей контаминации ожогов УПМ был максимальный на 3-4-е сутки, далее отмечалось постепенное замедление и

прекращение роста к 5-6-м суткам. Резистентные УПМ, входящие в группу ESKAPE, в основной группе обнаруживались реже, чем в группе сравнения. При лечении с использованием ГБМ обнаружено в полтора раза меньше колоний с обильным ростом, по сравнению с атравматичными раневыми повязками. Высокая степень обсеменённости ран более 10^5 КОЕ/мл и присутствие резистентных штаммов УПМ группы ESKAPE являлась причиной замедленного заживления ожогов. Морфологические исследования свидетельствуют о том, что вторые-третьи сутки после ожога являются оптимальным сроком для дермабразии ожоговой раны, так как в этот промежуток времени минимальный риск повреждения клеток с высокой пролиферативной активностью. ГБМ создает благоприятные условия для камбиальных клеток кожи. При использовании РП на основе ГК, восстановленный кожный покров значительно реже подвержен гипертрофии и рубцеванию. В проведенном исследовании показано, что применение ГБМ у больных с ожогами II степени является более эффективным, по сравнению с традиционным лечением с использованием атравматичных повязок. Использование ГБМ позволило уменьшить вторичное инфицирование ожогов и развитие местной воспалительной реакции, создать оптимальные условия для регенерации тканей. Полученные данные о характере и сроках контаминации ожогов II степени микрофлорой позволяют предположить, что использовать РП на основе ГК оптимально со 2-3-х 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-четвёртые 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 нужно 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Глава в монографии

1. Оценка клинической эффективности гистоэквивалент-биопластического материала в хирургии. Глава 3 / **К. В. Митряшов** // Гистоэквивалент-биопластический материал гиалуроновой кислоты в хирургии : кол. монография / Е. В. Зиновьев, В. В. Усов, **К. В. Митряшов** [и др.]. – СПб. Своё издательство, 2016. – С. 85 – 142.

Статьи, опубликованные в журналах, рецензируемых ВАК РФ

1. Взаимодействие иммуноцитов в репаративной регенерации кожи / И. В. Рева, Г. В. Рева, **К. В. Митряшов** [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9. – С. 453–459.

2. Применение наночастиц в лечении ожогов кожи / В. А. Дрозд, Е. Е. Мартыненко, **К. В. Митряшов** [и др.] // Успехи современного естествознания. – 2013. – № 8. – С. 44 – 45.

3. Особенности микробного пейзажа «пограничной» ожоговой раны в разные фазы раневого процесса / **К. В. Митряшов**, С. В. Охотина, П. А. Грибань [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 59–62.

4. 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, **К. В. Митряшов** [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 5. – С. 81.

5. Сроки контаминации ожоговых ран нозокомиальной флорой / **К. В. Митряшов**, С. В. Охотина, В. В. Усов [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2020. – № 1. – С. 17 – 20.

Публикация в других научных изданиях

1. Терехов С. М. Использование тангенциального очищения ожоговых ран в сочетании с биополимерным покрытием Биоплен ЭФР у больных с «пограничными» ожогами / С. М. Терехов, **К. В. Митряшов** // Сборник научных трудов III съезда комбустиологов России, г. Москва, 15-18 ноября 2010 г. – М., 2010. – С. 114 – 115.

2. Усов В.В. Применение биопластического материала «Коллост» в комбустиологии / В.В. Усов, **К.В. Митряшов**, И.В. Митряшов // Вопросы травматологии и ортопедии. – 2012. – Т. 2 (3). – С. 130 – 131.

3. Рева Г. И. Применение материала G-Derm для лечения «пограничных» ожогов III степени / Г. И. Рева, В. В. Усов, **К. В. Митряшов** / Сборник научных работ IV съезда комбустиологов России, г. Москва, 14-16 октября 2013 г. – М., 2013. – С. 114 – 115.

4. Effect of gold nanoparticles on immune homeostasis in experimental cancer process / V. V. Usov, G. V. Reva, **K. V. Mitryashov** [et al.] // Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation : mat. XII Internationaler Medizinischer Kongress Euromedica – Hannover 2014, 5-6 Juni 2014. – Hannover (Germany), 2013. – P. 167 – 168.

5. Возможности материала G-Derm как эквивалента кожного лоскута в комбустиологии / Г. И. Рева, В. В. Усов, **К. В. Митряшов** [и др.] // Ожоги и медицина катастроф : мат. Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, г. Уфа, 11-13 октября 2014 г. // Комбустиология. – 2014. – № 52 – 53.

6. Methods of treatment in patients with burns / V. V. Usov, G. V. Reva, **K. V. Mitryashov** [et al.] // Internationaler Medizinischer Kongress Euromedica – Hannover 2016, Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation, Hannover, 24-25 Mai, 2016. – Hannover (Germany), 2016. – P. 59 – 60.

7. Применение ацеллюлярных дермальных матриц в лечении трофических язв нижних конечностей / **К.В. Митряшов**, С.В. Охотина, И.В. Митряшов, В.В. Усов // Раны и раневые инфекции. – 2016. – Т. 3 (1). – С. 43 – 51.