

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«АЛТАЙСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ЗИНЧЕНКО
Виктор Юрьевич

**ПРИМЕНЕНИЕ КРИОПЛАЗМЕННО-АНТИФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ
ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Цеймах Евгений Александрович,
доктор медицинских наук, профессор
Научный консультант:
Мамаев Андрей Николаевич,
доктор медицинских наук

Барнаул – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	2
Глава 1 СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	
1.1 Актуальность проблемы гнойно-некротических заболеваний мягких тканей.....	14
1.2 Этиологические факторы и патогенез распространённых флегмон мягких тканей.....	15
1.3 Сепсис, как наиболее грозное осложнение флегмон мягких тканей.....	22
1.4 Лечение распространенных флегмон мягких тканей.....	23
1.5 Нарушения микроциркуляции и развитие ДВС-синдрома у больных с гнойно-септическими процессами.....	33
Глава 2 МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	40
2.1 Клиническая характеристика больных.....	40
2.2 Методы исследования и нормальные показатели лабораторных тестов.....	65
Глава 3 ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ КРИОПЛАЗМЕННО - АНТИФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	
	70

Глава 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ КРИОПЛАЗМЕННО- АНТИФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА.....	110
4.1 Динамика клинических и лабораторных данных у больных со средне-тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей.....	110
4.2 Динамика клинических и лабораторных данных у больных с тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей.....	116
4.3 Динамика клинических и лабораторных данных у больных с крайне тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей.....	123
4.4 Результаты комплексного лечения, с применением криоплазменно- антиферментной терапии, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей.....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	136
ВЫВОДЫ.....	140
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	142
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	143
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	145

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

В структуре хирургических заболеваний доля гнойно-некротических процессов составляет треть от всей патологии [29, 30]. При всем многообразии современных методов оказания медицинской помощи часто не удаётся достигнуть положительных результатов лечения этого контингента больных в связи с множеством отягощающих факторов, к которым относятся социально-экологические воздействия на человека (урбанизация, естественные и техногенные катастрофы), приводящие к снижению иммунной защиты, а так же изменение биологических свойств раневой микрофлоры, в результате необоснованно широкого применения лекарственных средств, в том числе антибиотиков, что значительно отягощает течение гнойно-некротического процесса [71]. Среди осложнений гнойно-воспалительного процесса наиболее частым является сепсис, которой служит основной причиной летальных исходов [28, 58, 95]. Ещё одним фактором, значительно усугубляющим течение септических процессов, служит нарушение микроциркуляции, как в очаге воспаления, так и в пораженных паренхиматозных органах [23, 124, 130]. Существенное место в патогенезе развития микроциркуляторных нарушений у больных распространенными флегмонами мягких тканей занимает септическая коагулопатия и развивающийся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [44, 124].

Степень разработанности темы исследования

До настоящего времени некоторые вопросы патогенеза развития распространенных флегмон мягких тканей остаются не до конца изученными.

Остаются не до конца исследованными особенности течения развивающейся септической коагулопатии и синдрома диссеминированного

внутрисосудистого свертывания крови при распространенных флегмонах мягких тканей, не определены рациональные дозировки применяющихся лекарственных препаратов для купирования синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и деблокирования микроциркуляции при распространенных флегмонах мягких тканей, сепсисе и септическом шоке. Это обосновывает цель и задачи настоящего исследования.

Цель работы

Повышение эффективности комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей путём купирования септической коагулопатии и развивающегося синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.

Задачи исследования

1. Исследовать характер изменений в системе гемокоагуляции и фибринолиза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей в зависимости от тяжести течения воспаления.
2. Определить показания к дифференцированному использованию криоплазменно-антиферментного комплекса в зависимости от особенностей клинического течения гнойно-некротического процесса и характера нарушений показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза для купирования септической коагулопатии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.
3. Оценить клиническое течение гнойно-некротического процесса и изменения в лабораторных показателях, в том числе в системе гемокоагуляции и фибринолиза, при применении криоплазменно-антиферментной терапии у больных распространёнными флегмонами мягких тканей.

4. Оценить результаты комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей с использованием криоплазменно-антиферментной терапии.

Научная новизна

По результатам выполненных исследований получены новые сведения об особенностях развития септической коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при распространенных флегмонах мягких тканей, которые играют определенную роль в прогрессировании гнойно-некротического процесса, нарушениях микроциркуляции, возникновению и нарастанию полиорганной дисфункции, блокирует проникновение антибиотиков в воспалительные очаги, и способствует усилению протеолиза в пораженных тканях. Предложен новый метод в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей – переливание свежезамороженной плазмы вместе с гепарином и ингибиторами протеиназ, дозировки которых подбираются в зависимости от особенностей клинического течения гнойно-некротического процесса и изменений показателей системы гемостаза и фибринолиза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей.

Практическая и теоретическая значимость исследования

Переливание свежезамороженной плазмы, применение гепарина и ингибиторов протеиназ в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей способствует купированию септической коагулопатии и ослаблению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что значительно улучшает результаты лечения, позволяет уменьшить частоту развития сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности, снижает количество летальных исходов у больных, позволяет быстрее выполнить

пластическое закрытие ран и уменьшить количество микробных гангрено конечностей.

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебно-диагностическую работу КГБУЗ «Городская больница № 8, г. Барнаул», КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи». Материалы исследования используются для проведения практических занятий у студентов на кафедре общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии и на кафедре факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.

Методология и методы исследования

В исследование включено 172 пациента с распространёнными флегмонами мягких тканей. Работа выполнена на базе КГБУЗ «Городская больница № 8, города Барнаул» в отделении гнойной хирургии с 2017 по 2021 гг. Проведено рандомизированное сравнительное интервенционное проспективное исследование эффективности применения криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных распространёнными флегмонами мягких тканей. Распределение пациентов по группам производилось методом простой фиксированной рандомизации. Критерии включения: больные распространёнными флегмонами мягких тканей; возраст старше 18 лет; информированное согласие пациентов.

Критерии исключения: больные распространёнными флегмонами мягких тканей с необратимой стадией шока; аллергические реакции на переливание одногруппной свежезамороженной плазмы; наличие у больного окклюзионного поражения артерий конечностей и синдрома диабетической стопы; наличие у больного онкологического заболевания любой локализации; редкие генетически обусловленные заболевания, связанные с первичным и/или вторичным иммунодефицитом, патология плазменного и/или тромбоцитарного гемостаза.

Среди пациентов мужчин было 105 (61,1 %), женщин - 67 (38,9 %). Распределение по возрасту - от 18 до 83 лет, при среднем показателе $58,9 \pm 17,9$ лет. У 3 (1,7 %) больных были надфасциальные флегмоны, у 40 (23,3 %) - субфасциальные, у 115 (66,9 %) - межмышечные, у 14 (8,1 %) - забрюшинные. У 62 (36,0 %) больных при вскрытии флегмон получен гнойный экссудат, у 16 (9,3 %) - гнилостный, у 94 (54,7 %) пациентов наблюдались некротические флегмоны. Основной причиной развития флегмон мягких тканей были мелкие раны и ссадины, которые отмечены у 77 (44,8%) больных, у 33 (19,2%) больных - распространение небольших гнойных очагов, у 23 (13,3%) - укусы и у 39 (22,7%) - введение химических веществ в мягкие ткани.

Осложнения, развивающиеся при гнойно-некротических процессах кожи и мягких тканей, были разнообразны. Практически во всех случаях было сочетание нескольких осложнений. Всего было 305 случаев различных осложнений. Наиболее грозным осложнением, значительно усугубляющим течение гнойно-воспалительного процесса, являлся сепсис с полиорганной недостаточностью, который встречался у 125 (72,7%) пациентов. Также имели место такие осложнения, как острый гематогенный остеомиелит, метастатические абсцессы мягких тканей, печени, почек, головного мозга, бактериальный эндокардит, двусторонняя стафилококковая деструкция лёгких, медиастинит, кровотечение из острых язв желудочно-кишечного тракта, аррозивное кровотечение из крупных сосудов конечностей, острая печеночно-почечная недостаточность. В ряде случаев отмечалось нарастание периферической ишемии с развитием гангрены как мелких сегментов, так и всей конечности. Помимо этого в ряде случаев встречались мезентериальный тромбоз, острый инфаркт миокарда, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, нейропатия.

Разделение больных было на 2 группы. 1 группа (основная) - 85 (49,4%) пациентов получала дополнительно к традиционному лечению криоплазменно-антиферментный комплекс, включающий переливание свежезамороженной плазмы, в которой содержатся необходимые компоненты протеолитических систем, в том числе антитромбин III, факторы свертывания и фибринолиза,

совместно с гепарином и ингибиторами протеиназ. А у 87 (50,6%) больных - 2 группа (сравнения), проводилось традиционное лечение распространенных флегмон мягких тканей. Выделенные группы больных не имели различий по клинико-морфологическим характеристикам течения гнойно-некротического процесса, половым и возрастным характеристикам, сопутствующей патологии и выполненному оперативному вмешательству.

Всем больным распространёнными флегмонами мягких тканей в клинике было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее ультразвуковое исследование мягких тканей и внутренних органов (УЗИ), микробиологические исследования раневого экссудата и периферической крови, гистологическое исследование. При наличии показаний назначались дополнительно рентгенологические и функциональные методы диагностики.

Определение показателей гемостаза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей выполнялось путём развёрнутого изучения свёртывающей системы крови, а именно:

1. Сосудисто-тромбоцитарного звена (количество тромбоцитов и фактор Виллебранда);
2. Общих коагуляционных тестов, определяющих формирование протромбиназы и тромбина (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ));
3. Показателей конечного этапа свертывания крови (тромбиновое время (ТВ) и фибриноген);
4. Определения продуктов паракоагуляции, определяющие уровень тромбинемии (орто-фенантролиновый тест (О-ФТ));
5. Показателей физиологических антикоагулянтов (антитромбин III (АТ-III), протеин С);
6. Показателей фибринолиза (XIIa-калликреинзависимый фибринолиз (XIIa-ЗФ), плазминоген)
7. Определение продуктов деградации фибрина (Д-димер).

Комплекс лечебных мероприятий у больных распространёнными флегмонами мягких тканей включал: широкое вскрытие гнойных полостей, с последующей их санацией и дренированием; подобранную с учётом чувствительности микроорганизмов, выделенных из раневого экссудата и периферической крови, антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия; инфузионную терапию с целью дезинтоксикации и купирования гиповолемических и водно-электролитных нарушений; эффективное обезболивание путём комбинации различных анальгетиков и спазмолитиков; по показаниям применяли форсированный диурез, гемофильтрацию, гемодиализ – при острой почечной недостаточности, физиолечение, блокаду протонной помпы (омепразол), нутритивную поддержку и деконтаминацию кишечника.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов распространёнными флегмонами мягких тканей развивается септическая коагулопатия и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, протекающие со снижением уровня антитромбина III, протеина С и плазминогена, угнетением фибринолиза и тромбинемией.

2. По мере увеличения тяжести течения воспалительного процесса наблюдается увеличение уровня падения антитромбина III, протеина С, плазминогена и депрессии фибринолиза.

3. Дозировки вводимой свежзамороженной плазмы, гепарина и ингибиторов протеиназ зависят от тяжести течения, распространенности воспалительного процесса, изменений показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза.

4. Криоплазменно-антиферментная терапия в составе комплексного лечения способствует купированию септической коагулопатии и ослаблению синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, что улучшает результаты лечения.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность диссертационного исследования подтверждается проведением данного исследования по соответствующим зарубежным и отечественным стандартам на современном и сертифицированном оборудовании, а также апробацией полученных результатов на всероссийских и международных конгрессах, достаточным количеством анализируемых больных, используемыми современными методами диагностики и лечения. Анализируемый материал адекватен для решения поставленных в работе целей и задач. Полученные в ходе исследования результаты соответствуют приведенным в диссертации положениям, выводам и рекомендациям, что подтверждается данными представленными в таблицах и рисунках. Оценка эффективности проведенного лечения подтверждена статистическим анализом. Статистическая обработка полученным результатов исследования проводилась в соответствии с поставленными задачами, с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и «STATISTICA» версия 6 (Microsoft).

Основные положения данного исследования были доложены и обсуждены на XXII научно-практической конференции молодых ученых «МОЛОДЕЖЬ – БАРНАУЛУ» (Барнаул, 2020); II научно-практической конференции молодых ученых «Методология научно-исследовательской деятельности» в рамках форума «Дни науки в АГМУ» (Барнаул, 2021); XXIII научно-практической конференции молодых ученых «МОЛОДЕЖЬ – БАРНАУЛУ» (Барнаул, 2021); 5-м международном научно-практическом конгрессе «Раны и раневая инфекция», посвященному 140-летию академика С.С. Гирголова (Москва, 2021), межкафедральном заседании кафедр общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, госпитальной хирургии, кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО.

Личный вклад соискателя

Весь материал, представленный в диссертации получен, обработан и проанализирован лично автором. Автором было проведено изучение литературных источников по теме диссертации, как отечественных, так и зарубежных. Публикации по выполненному исследованию подготовлены лично автором. Автором проводилось оперативные вмешательства у больных по представленной теме исследования, их лечение в предоперационном и послеоперационном периодах, изучались результаты лечения, выполнялось написание диссертационной работы. Автором проводилась статистическая обработка полученных результатов исследования в соответствии с поставленными задачами, с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2007 и «STATISTICA» версия 6 (Microsoft).

Связь работы с научными программами

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120011590193-6) на кафедре общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из которых 6 представлены в виде научных статей в рецензируемых научных изданиях. По теме диссертационного исследования 5 статей опубликовано в рецензируемых научных изданиях, рекомендуемых ВАК, в которых должны быть

отражены основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, доктора наук.

Объем и структура диссертационного исследования

Диссертационное исследование изложено на 167 листах машинописного текста, иллюстрировано 14 рисунками и 36 таблицами. Структура диссертации состоит из введения, 4-х глав, в которые входят обзор литературы, методология и методы исследования, полученные результаты с клиническими примерами, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы состоит из 214 источников, из которых 132 отечественных и 82 иностранных.

Глава 1

СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Актуальность проблемы гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей

Гнойно-некротические заболевания кожи и мягких тканей широко распространены и варьируют от поверхностных до глубоких поражений. Практически каждый житель планеты хоть раз сталкивался с этой проблемой. Количество больных с гнойно-воспалительными заболеваниями кожи и мягких тканей из года в год увеличивается и составляет по статистическим данным до 700 000 человек в год [29, 195].

В структуре хирургической патологии доля гнойно-некротических заболеваний кожи и мягких тканей, по различным источникам, составляет 30-40 % [29, 40, 61, 195]. Рядом авторов отмечен рост доли флегмон мягких тканей [30, 195].

Гнойно-воспалительные поражения мягких тканей находятся на третьем месте среди этиологических факторов сепсиса. В настоящее время большинство авторов констатируют важность этой проблемы. К сожалению, наряду с этим и сегодня хирургическим инфекциям мягких тканей отводится недостаточное внимание специалистами различных уровней хирургического звена [29, 40, 58, 195, 202].

Количество возникающих осложнений при гнойно-некротических процессах находится в обширных пределах и варьирует от 20 до 75 % [29]. Однако результаты лечения больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и септических состояний по-прежнему малоутешительны. Так количество летальных исходов при гнойных заболеваниях мягких тканей достигает 35 %, а при септических состояниях 50 % и более [5, 29, 59, 126].

Несмотря на многочисленные клинические симптомы распространённых флегмон мягких тканей зачастую отмечается неблагоприятный исход заболевания, что обуславливает необходимость в надёжных методах диагностики и лечения, характеризующих как патоморфологический процесс, так и связь выраженности гнойно-некротического и септического процессов с уровнем полиорганной недостаточности [22, 28, 208, 214].

1.2 Этиологические факторы и патогенез распространённых флегмон мягких тканей

Неблагоприятный исход заболевания обусловлен недостаточным вниманием ко всем звеньям патогенеза распространённых флегмон мягких тканей [61, 195]. Успешное лечение распространённых флегмон мягких тканей и септических состояний заключается в комплексном подходе, который основывается на учёте всех звеньев патогенеза заболевания [95, 195]. При наличии разнообразных этиологических и предрасполагающих факторов [29, 61], распространённые флегмоны мягких тканей развиваются постепенно с прохождением определённых фаз развития [29, 83, 195]. Основой служит проникновение различных микроорганизмов в мягкие ткани с последующей активацией их вирулентных факторов [29, 129, 171, 209], в дальнейшем происходят нарушения преимущественно в сосудистом, иммунологическом, гемодинамическом звеньях [63, 64]. В структуре этиологических факторов первое место занимает *Staphylococcus aureus*, как наиболее часто встречающийся возбудитель гнойно-некротических процессов и сепсиса, также часто встречается *Staphylococcus ruogenes*, эти микроорганизмы продуцируют ряд факторов вирулентности (токсины и гидролитические ферменты), способствующие инвазии в ткани и их некротические изменения [29, 46, 119]. Так же выделяют и ряд других возбудителей, таких как кокки (стафилококки, стрептококки, энтерококки), энтеробактерии (кишечная палочка, клебсиела, энтеробактеры и др), возрастает доля факультативных анаэробов (бактероиды, клостридии, фузобактерии и др).

Внимания заслуживает *Pseudomonas aeruginosa*, которая зачастую является внутригоспитальной инфекцией и выделяется почти в 11% случаях. Зачастую гнойные процессы вызываются ассоциацией микроорганизмов. В зависимости от этиологического фактора в области воспаления формируется экссудат различного характера. Гнилостная и анаэробная микрофлора способствует некротическим изменениям тканей с выделением пузырьков газа. Кокковая микрофлора характеризуется пропитыванием тканей гнойным экссудатом с их расплавлением [29, 94, 193]. Так по характеру экссудата выделяют: серозную, гнойную, геморрагическую, гнилостную, некротическую и смешанную формы флегмон. Изначально гнойно-воспалительный процесс начинается с серозной инфильтрации подкожно-жировой клетчатки. В последующем образуется воспалительный инфильтрат мягких тканей. Экссудат становится гнойным, в результате чего формируются некрозы, приобретающие в дальнейшем сливной характер. Расплавленная клетчатка с некрозами способствуют формированию гнойных полостей [25]. Воспалительный процесс при этом не имеет тенденции к отграничению, в отличие от абсцесса. По распространенности флегмоны могут быть отграниченными (занимать 1 анатомическую область) и распространенными (более 1 анатомической области). В зависимости от анатомического расположения гнойно-воспалительного процесса различают: флегмона мягких тканей (голова и шея, конечности, передняя и задняя поверхность туловища), флегмона глубоких клетчаточных пространств окружающих внутренние органы (паранефрит, парапроктит, медиастинит, забрюшинная флегмона, флегмона таза, глубокая флегмона шеи), флегмона клетчатки внутренних органов (желудка, кишки, желчного и мочевого пузыря). Наблюдается как отдельное течение данных видов флегмон, так и их сочетание при обширном распространении гнойно-некротического процесса. При этом гнойный экссудат распространяется по межклеточным прослойкам соединительной ткани с поражением окружающих тканей. По преимущественному поражению тканей выделяют: дерматит, целлюлит, фасциит, миозит, смешанную формы. Так после распространения процесса на фасцию, происходит ее деструкция, гнойно-некротический процесс

переходит в субфасциальное пространство, а затем на межмышечное, с поражением мышечных волокон. При этом процесс затрагивает и находящиеся в этих областях нервно-сосудистые пучки, по которым далее может распространяться на соседние области. Далее процесс распространяется на глубже лежащие ткани, в частности на надкостницу и кость, с формированием вторичного остеомиелита, что приводит к тотальному поражению всех тканей. Так в зависимости от глубины распространения гнойно-некротического процесса выделяют: эпифасциальную, субфасциальную или субапоневротическую, межмышечную, субпериостальную, интрамедуллярную, паравазальную, забрюшинную и органную. После деструкции внутренних фасций и распространении гнойно-воспалительного процесса в полости тела (брюшную, плевральную, средостение) значительно усугубляется тяжесть течения заболевания. В редких случаях процесс самостоятельно вскрывается на поверхность кожи с образованием гнойных ран и свищей. По клиническому течению выделяют: молниеносную, острую, подострую и хроническую формы [25, 194, 195].

Патогенез распространённых флегмон мягких тканей представляет собой совокупность процессов: высвобождение медиаторов воспаления (цитокинов) при взаимодействии микроорганизмов с иммунной системой, что активирует калликреин-кининовую систему; изменение микроциркуляции в гнойно-воспалительном очаге и внутри органов; нарушение свёртывающей и противосвёртывающей функции системы гемостаза [61, 63].

Нарушение микроциркуляции ведёт к изменению окислительно-восстановительных процессов в гнойно-некротических очагах, что снижает резистентность тканей к микробным агентам. Причиной этого является повреждение эндотелия мелких сосудов образующимися в кровотоке комплексами (антиген-антитело), за счёт их фагоцитоза нейтрофилами после фиксации на клеточных мембранах стенок сосудов. После разрушения клеточной структуры в кровотоке высвобождаются лизосомальные ферменты и цитокины, которые активируют калликреин-кининовую систему. Циркулирующие в кровотоке

медиаторы воспаления изменяют тонус и проницаемость сосудистой стенки, что влияет на реологические свойства крови, нарушая свертывающую и фибринолитическую систему крови. В результате увеличения коагуляционного потенциала формируется гиперкоагуляция с гиперфибриногенемией и угнетением системы фибринолиза, в результате чего увеличивается устойчивость плазмы к гепарину. Изменённые реологические свойства крови и снижение скоростных показателей кровотока может служить основой для развития внутрисосудистого свертывания крови, при этом происходит полное или частичное блокирование микроциркуляторного русла. Так же причиной изменения микроциркуляции может стать скопление экссудата в зоне воспаления или воспалительный инфильтрат, которые сдавливают близлежащие сосуды [6, 126, 143, 148].

Немаловажное значение в блокировании микроциркуляции отводится калликреин-кининовой системе, изменению процессов метаболизма (анаэробный путь), что приводит к повышению кислотности среды (ацидозу) и истощению некоторых факторов свёртывания, что в конечном итоге приводит к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции [55, 64, 143, 201].

Диссеминированная внутрисосудистая коагуляция приводит к фибринообразованию, что ещё в большей степени нарушает микроциркуляцию, в результате чего уменьшается доступность тканей к антибиотикам и другим лекарственным препаратам. Отягощающими факторами выступают повышенная агрегация клеточных элементов с изменением их пластичности, а также спазм сосудов, высвобождающимися медиаторами (серотонин, брадикинин, простагландин) воспаления [16, 39, 152, 200, 206].

Патогенез флегмон мягких тканей можно условно разделить на 3 стадии: стадия серозного воспаления; клеточной инфильтрации (формируется клеточный барьер); прогрессирующего некроза с абсцедированием (образуются очаги размягчения с распространением на соседние области). Исходом может быть самостоятельное опорожнение гнойной полости, с формированием гнойной раны или свища [29, 61, 195].

В первой стадии в области воспаления изначально формируется спазм сосудов. В ответ на повреждение сосудистой стенки под влиянием микробного агента происходит сокращение гладкомышечной мускулатуры и в кровоток выбрасывается большое количество вазоконстрикторов, за счёт выраженной альтерации. Так же способствующим компонентом, усиливающим спазм сосудов, является серотонин, который при повреждении тканей высвобождается из форменных элементов крови (тромбоцитов), что клинически проявляется бледностью кожных покровов в области воспаления. Далее происходит умеренное расширение мелких артерий - артериол и венул. Приток крови вызывает кровенаполнение ткани, отток крови в это время меньше, возрастает гидродинамическое давление в сосудах. Усиливается оксигенация тканей, активизируется обмен веществ, появляются активные формы кислорода. При этом к очагу воспаления усиливается приток гуморальных факторов. Клинически проявляется гиперемией и повышением локальной температуры. Из-за увеличения скоростных показателей крови возникает вероятность распространения инфекции и, как следствие, возникновение сепсиса. Далее следует венозная гиперемия, сопровождающаяся еще большим расширением просвета сосудов, что снижает скоростные показатели крови, в результате формируется застой крови в тканях (полнокровие), так же отмечается явление краевого стояния лейкоцитов с их миграцией через увеличенный просвет сосудистой стенки, что нарушает реологические свойства крови, увеличивая экссудативный процесс. Все это приводит к скоплению экссудата в окружающих тканях области воспаления и проникновению лейкоцитов в клетки подкожно-жировой клетчатки. Вследствие этого подкожно-жировая клетчатка становится «студенистой» консистенции за счет скопления мутной жидкости. Граница между здоровой и пораженной областью отсутствует. При этом в кровоток выбрасывается множество токсинов, которые формируются за счет деструктивных изменений тканей и бактериальных клеток. Кислотность среды в области воспаления повышается, что изменяет окислительно-восстановительные процессы. Изменения микроциркуляции за счет повреждения клеток эндотелия

сосудов циркулирующими в крови комплексами антиген-антитело и поглощаемыми на клеточной мембране при их фиксации нейтрофилами приводят к нарушению резистентности тканей к инфекционным агентам [1, 63, 64, 152, 157, 195].

Вторая стадия сопровождается высвобождением из поврежденных клеток лизосомальных ферментов и цитокинов, что активизирует калликреин-кининовую систему, а также высвобождением гистамина, что усиливает серотонинзависимые реакции. Все это способствует нарастанию проницаемости сосудистой стенки как в очаге воспаления, так и внутренних органах [114].

При этом выделение вазоконстрикторов для стабилизации процесса, не может обеспечить достаточный сосудистый тонус [51, 152]. Распространённость патологических изменений как со стороны центральной гемодинамики, так и микроциркуляторного русла возрастают за счет изменений со стороны системы гемостаза, фибринолиза и реологических особенностей кровотока [55, 64, 92, 181, 205]. Все это крайне утяжеляет гнойно-воспалительный процесс [67]. В гнойно-воспалительных очагах нарушаются процессы метаболизма, приводя к повышению кислотности (ацидозу) и гипоксии тканей, что усиливает протеолиз [1, 48, 78, 205]. За счет этих изменений формируются локальные внутрисосудистые микросгустки, геморрагии и развивается диссеминированное внутрисосудистое свертывание, что может стать причиной формирования острых язв желудочно-кишечного тракта. Таким образом в этой стадии наиболее опасны тромбогеморрагические осложнения, которые могут приводить к летальному исходу [40, 43, 68, 152, 162].

В третьей стадии происходит гнойное расплавление мягких тканей и прогрессирование некротических изменений. Массивное воздействие на организм образующимися эндотоксинами, развивающийся сепсис и нарушение со стороны центральной гемодинамики, а также микроциркуляторные изменения пагубно влияют на жизненно важные органы и системы [8, 15, 92, 107, 142, 179]. Тяжелое состояние у больных распространенными флегмонами мягких тканей обуславливается развитием двух взаимоотягощающих процессов. А именно –

«системный воспалительный ответ» и «полиорганная недостаточность». Эти процессы формируются за счет медиаторов воспаления (цитокинов и нецитокинов), высвобождающихся в следствии гнойно-некротических процессов в мягких тканях и угнетения функции внутренних органов. В целом «системный воспалительный ответ» можно рассмотреть, как приспособливание организма к жизненно опасной ситуации с расстройством гомеостаза, а «полиорганная недостаточность» является его противоположностью, что определяет уровень поражения внутренних органов и нарушения их функции [4, 70, 140, 207]. «Системный воспалительный ответ» складывается из изменений как минимум двух показателей (температура тела более 38°C ; ЧСС более 90 в минуту; ЧД более 20 в минуту, при PaCO_2 не более 32 мм рт. ст; лейкоциты либо ниже 4 либо выше $12 \times 10^9/\text{л}$, при этом из них количество незрелых и юных форм более 10%). Полиорганная недостаточность выставляется при нарушении функции двух органов [4, 90, 140, 190, 198, 207]. Причина нарушения функции внутренних органов является митохондриальная недостаточность, либо другая дисфункция на субклеточном уровне [25, 88, 147, 197]. Эти изменения приводят к формированию ограниченных дистрофических либо некротических изменений жизненно важных внутренних органов (почек, печени, сердца, легких). Степень и распространенность изменений во внутренних органах напрямую зависит от тяжести течения и распространенности гнойно-воспалительного процесса, а также наличия сепсиса [84, 90, 134, 187]. Даже при средне-тяжелом течении распространенных флегмон мягких тканей можно отметить изменения со стороны функции внутренних органов [29, 78, 207], которые свидетельствуют о нарушении компенсаторных свойств организма. Значимым компонентом, в выраженной степени отягощающий течение гнойно-некротического процесса, являются элементы распада и жизнедеятельности бактериальной клетки [29, 46, 78, 126, 206]. И так третья стадия обусловлена глубокими нарушениями как центральной гемодинамики, так и микроциркуляции, выраженной интоксикацией эндогенного характера и прогрессирующей полиорганной недостаточностью, что ухудшает течение заболевания [8, 78, 92, 143, 207].

В дальнейшем гнойно-некротический процесс распространяется на соседние области и глубже лежащие ткани, возрастает вероятность развития сепсиса и прогрессирования полиорганной недостаточности.

1.3 Сепсис, как наиболее грозное осложнение флегмон мягких тканей

Сепсис является основной угрозой для жизни больных с распространенными флегмонами мягких тканей. Возникает за счет взаимодействия факторов агрессии (микробов, эндотоксинов и экзотоксинов, продуктов распада тканей из очагов инфекции) и защитных факторов организма, при этом истощаются защитные свойства организма, внутриорганные структуры подвергаются деструкции. Актуальность проблемы связана с частотой развития, уровнем летальности и стоимостью лечения [58, 180]. Летальность составляет 50% и более по различным источникам на фоне лечения, при его отсутствии достигает 100%. Возбудители сепсиса все известные патогенные бактерии, при этом могут выступать в роли возбудителя и условно-патогенные. Немаловажную роль в развитие септического процесса при распространённых флегмонах мягких тканей играет кишечная микрофлора. Нарастание количества патогенной микрофлоры в кишечнике, приводит к изменениям в микроциркуляторном русле кишечной стенки, что нарушает её проницаемость [22, 159], при этом бактерии и образующиеся токсины переходят в систему портальной вены, а оттуда попадают в общий кровоток, что способствует диссеминации микробов в различные ткани и органы [8, 207]. Ряд авторов указывает на нарушение кишечного барьера, попадание флоры кишечника в системный кровоток и распространение ее в очаги поражения и внутренние органы, вызывая развитие сепсиса и нарастание полиорганной недостаточности [46, 161]. За счет повреждения мягких тканей активируются различные звенья гемостаза. Активация свертывающей системы (основную роль в которой играет XII фактор). Активация тромбоцитарного звена (выделяющиеся при этом простагландины обладают вазоактивными свойствами). Активация тучных клеток XII фактором и простагландинами стимулируют

высвобождение гистамина, который вызывает вазодилатацию и усиливает проницаемость сосудистой стенки. Активация калликреин-кининовой системы при истощении XII фактора приводит к образованию брадикинина, который способствует вазодилатации, усиливая проницаемость сосудистой стенки. Активация системы комплемента, обладающей выраженным вазоактивным действием. Все звенья патогенеза дополняют друг друга, усиливая тяжесть процесса. Гипервоспалительная реакция организма вместе с микробными токсинами приводит к повреждению клеток, нарушению перфузии органов и, как следствие, полиорганной недостаточности, шоковому состоянию, и как исход к смерти больного [22, 28, 32, 95, 98, 110, 119, 133, 148, 164].

По представленным материалам можно сделать вывод, что важным звеном в патогенезе распространенных флегмон мягких тканей и связанных с ними септических состояний является активизация системы гемокоагуляции и фибринолиза, тромбоз микроциркуляторного русла образующимися микротромбами, а также системное изменение гемодинамики. Все это приводит к повреждению жизненно важных систем организма. Образующиеся микросгустки, изменение реологических свойств крови, нарушение микроциркуляции, активизация системы гемокоагуляции и фибринолиза приводят к серьезным нарушениям в центральной гемодинамике, нарушает обмен веществ, что способствует усугублению эндогенной интоксикации и, как следствие, утяжеляет течение гнойно-некротического процесса, способствует развитию осложнений и неблагоприятных исходов у больных распространенными флегмонами мягких тканей [118, 126, 143, 144, 148].

1.4 Лечение распространенных флегмон мягких тканей

Лечение распространённых флегмон мягких тканей, особенно гнилостных и некротических форм, занимающих 3 и более анатомических областей, осложнённых сепсисом и полиорганной недостаточностью, по-прежнему является серьёзной проблемой [56, 72, 86, 181]. Хирургический метод лечения

распространённых флегмон мягких тканей является общепринятым [29, 100, 154, 169]. Выполненные в ранние сроки операции, не всегда способны остановить распространение гнойно-некротического процесса, в связи с невозможностью точного определения границ некротических изменений. Основным методом оперативного лечения, применяемым хирургами, является адекватное широкое вскрытие гнойно-некротических очагов мягких тканей [86, 100, 169, 183]. Лишь в начальной стадии серозного воспаления допускается консервативная терапия [75, 83]. Во всех остальных случаях оперативное лечение является основным методом лечения этой категории больных. В связи с высокой летальностью больных с гнойно-некротическими процессами, хирурги применяют оперативное лечение как можно раньше, так как промедление ведет к развитию сепсиса, ДВС-синдрома и нарастанию полиорганной недостаточности [25, 30, 59].

Большинство хирургов в настоящее время считает, что лечение распространенных флегмон мягких тканей и развивающихся септических состояний должно быть комплексным, сочетающим интенсивную терапию заболевания с адекватным вскрытием и дренированием гнойно-некротического процесса [56, 169, 183]. Комплексное лечение включает антибактериальную терапию, инфузионную терапию (купирование гиповолемических и водно-электролитных нарушений), антикоагулянты, дезинтоксикационную терапию, гемодиализ, адекватное обезболивание, физиотерапевтическое лечение, деконтаминацию кишечника [37, 121, 126].

Первоочередным методом лечения распространенных флегмон мягких тканей является хирургический. Основным способом является инцизионно-дренажный [40, 122, 189]. Гнойно-некротические очаги вскрываются, и рана ведется открытым способом. Естественно, как и любой метод лечения, данный способ имеет свои недостатки, которые в различной мере снижают его эффективность. Основной проблемой является отсутствие возможности частой замены дренажей на протяжении суток. Еще одним недостатком является травматизация тканей, в частности и вновь образованной, при удалении марлевых дренажей. Так же имеется высокая вероятность дополнительного инфицирования

раны госпитальной флорой. И наконец, более длительное пребывание больного в стационаре, вследствие продолжительной фазы воспаления, что затягивает течение раневого процесса и организм практически самостоятельно борется с инфекцией. При этом хирург вынужден наблюдать как организм очищает рану своими силами, и не может повлиять на заживление [80, 106, 178].

Данная ситуация способствует возникновению таких осложнений, как формирование затёков на соседние области и развитию септических состояний [115, 195]. Несмотря на это инцизионно-дренажный метод общепринятый способ лечения гнойно-некротических процессов мягких тканей.

Можно отметить, как вид лечения гнойного воспаления мягких тканей, пункционный метод, заключающийся в удалении гноя с помощью пункции очага, с последующим промыванием полости раствором антисептика. Данный метод имеет место в основном при отграниченных процессах [29], при этом не наблюдается полного выздоровления, ввиду невозможности удаления некротически изменённых участков мягких тканей (питательная среда для микроорганизмов), которые в свою очередь поддерживают и удлиняют сроки течения гнойного процесса, нередко способствуя переходу его в хроническое состояние [168]. Таким образом пункционный метод не стал хирургическим способом лечения, а обладает лишь диагностическим свойством для определения наличия гнойного процесса и его характера.

С течением времени инцизионно-дренажный метод претерпел ряд изменений, как операция. Изолированного вскрытия гнойного очага мало, требуется применение радикальной тактики ведения гнойно-некротического процесса с созданием эффективного дренирования раны для более быстрого купирования воспаления и стимуляции регенерации [100, 155].

Эффективное оперативное лечение гнойно-некротического воспаления мягких тканей достигается при широком адекватном оперативном пособии, проводимом под тщательным обезболиванием [31]. Наиболее точно отличие вскрытия гнойного очага от радикальной хирургической обработки высказал А.Н. Беркутов [86]: «...путем иссечения поврежденных тканей добиться того, чтобы

стенками раны стали живые ткани, способные активно противодействовать развитию микробов, подавлять их жизнедеятельность с помощью фагоцитов и защитных гуморальных факторов».

В послеоперационном периоде важным фактором является обеспечение адекватного дренирования раны. При открытом ведении раны используются перчаточные дренажи, марлевые турунды и салфетки. При закрытом используют резиновые и силиконовые трубки. Для дренирования раны при открытом ведении с целью адекватного дренирования и санации применяются турунды и салфетки с различными антисептиками. В настоящее время используются широкий спектр антисептических средств. Наиболее часто применяются хлоргексидин, повидон-йод, диоксидин, химотрипсин, мирамистин [86, 109, 113, 138, 165]. Применение данных антисептиков способствует очищению раны от гноя и некротических масс, уничтожению микроорганизмов в ране, более интенсивному формированию грануляционной ткани, тем самым ускоряя заживление раны.

Другой метод ведения раны закрытый. Впервые ещё в 1916 г Р. Мориссоном на инфицированную рану был применён шов, при выполнении вторичной хирургической обработки и в дальнейшем полость в обязательном порядке санировалась растворами антисептика. По данным различных авторов допускается наложение шва при ведении гнойно-воспалительных процессов, необходимо лишь адекватная противомикробная защита, путём адекватной интенсивной антибактериальной терапии с учётом чувствительности микроорганизмов [72, 178]. Эффективностью при ушитой инфицированной ране обладает проточный ферментативный некролиз, при котором полость промывается протеолитическими ферментами [121]. В значительной мере процессы пролиферации в ране обуславливаются жизнеспособностью тканей, а не наличием микроорганизмов в ране. Поэтому несмотря на абсолютное очищение раны от микробной инвазии возможно повторное нагноение. В хирургической практике применяются различные виды дренажных систем. Различают системы для пассивного и активного дренирования полости [52, 106, 167]. В обязательном

порядке для функционирования дренажной системы необходимо соблюдение ряда условий.

Первое — любой трубчатый дренаж требует эффективной постоянной санации антисептическими растворами, либо он заполнится сгустками крови и отторгающимися некротическими элементами, что приведёт к формированию пробки в его просвете и потере функции.

Второе — при отсутствии герметичности дренажной системы нарушается эвакуация экссудата из полости.

Для применения и сохранения функциональной активности дренажной системы крайне необходимо подобрать подходящие для каждого конкретного случая растворы антисептиков, антибиотиков и протеолитических ферментов [106, 109, 167].

Конечным этапом хирургического лечения является закрытие раны. Раневой дефект устраняется путём наложения швов и выполнения аутодермопластики. Различают первичный и вторичный швы. Наложение швов на рану как можно раньше возможно при соблюдении ряда условий:

1. Отсутствие в ране некротических масс и фибрина
2. Отсутствие в ране воспалительного процесса.
3. Хорошее сопоставление краёв раны, отсутствие натяжения мягких тканей [30, 72, 93, 105, 127, 141, 212].

Вторым методом устранения раневого дефекта является аутодермопластика. Данное оперативное вмешательство необходимо выполнять на максимально чистых тканях, вследствие этого очень важна подготовка раны. Выполнение подобной операции возможно только на полностью очищенных, жизнеспособных тканях. Очень важной составляющей является низкая концентрация микроорганизмов в раны (ниже минимального уровня - 10 тел/см^2). Нельзя не отметить, что наряду с адекватной подготовкой раны, важную роль играют сроки выполнения кожной пластики. Как известно по истечению трех недель течения раневого процесса грануляционная ткань созревает и формируется плотное соединительнотканное основание, с низким содержанием кровеносных сосудов, в

результате чего кровоснабжение трансплантата затруднено и происходит отторжение трансплантата. В связи с этим желательно проводить кожную пластику на третьей неделе лечения [30, 132, 158, 160].

Обязательный вид консервативного лечения распространённых флегмон мягких тканей наряду с оперативным вмешательством — адекватная антибактериальная терапия с учётом чувствительности микрофлоры, выделенной из раневого экссудата и периферической крови. Парентеральный путь введения (внутримышечное и внутривенное) является предпочтительным, на что указывают многие клиницисты [29, 71, 164, 191]. При этом в литературе имеются данные о попытках применения антибиотиков внутриартериально (регионарные артерии) и ближайшие лимфатические сосуды [26, 49, 177, 211].

Неконтролируемое применение антибиотиков зачастую имеет не благоприятный эффект. Так бактериологическое исследование выявляет ряд проблем. Частое и в ряде случаев неоправданное применение антибиотиков способствует развитию антибиотикорезистентности ряда патогенных микроорганизмов и к тому же повышает чувствительность больных к этим препаратам, что в ряде случаев значительно ограничивает возможность их применения. Так доля антибиотикорезистентной флоры колеблется по различным источникам в широких пределах и составляет от 20 до 43 % [37, 70, 112, 149, 164, 174]. Нельзя не учитывать таких опасных возбудителей инфекции как неклостридиальные факультативные анаэробы [57, 74, 174, 203]. Доля их в последнее время, по исследованиям различных авторов, нарастает при гнойно-воспалительных заболеваниях [29, 111, 117, 174]. Спектр чувствительности данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам крайне низкий (только макролиды), а зачастую они вообще не чувствительны к антибиотикам. В связи с этим назначение антибактериальных препаратов по чувствительности к ним микроорганизмов крайне затруднено [24, 29, 174, 203].

Появляющиеся новые антибактериальные препараты в значительной мере улучшают течение и исходы лечения гнойно-воспалительных и септических процессов, однако после преобразования микроорганизмов, теряется их

чувствительность к этим препаратам, что опять приводит к необходимости поиска новых антибиотиков, способных воздействовать на устойчивые штаммы микроорганизмов [66, 191].

Проблемы использования антибиотиков (особенно пенициллинового ряда) обуславливается не только устойчивыми микроорганизмами, но и макроорганизмом, а именно возникновением аллергических реакций и угнетением иммунной системы [104, 139, 153]. Так антибиотики способны нарушать и гуморальный и местный иммунитет, что снижает выработку иммуноглобулинов [128, 136]. Вследствие чего прогрессирует гнойно-воспалительные заболевания и септические процессы, но это уже обусловлено не патогенными микроорганизмами, а даже условно-патогенными и сапрофитными микробами [29, 116].

Имеется мнение, о способности антибиотиков, активизировать кининовую систему, что поддерживает воспалительную реакцию организма, приводя к нарушению обмена белка, и как следствие угнетению репаративных процессов [114, 173].

Инфузионная терапия – самый распространённый и наиболее доступный метод детоксикации. Данная терапия способствует уменьшению количества токсических продуктов, циркулирующих в крови и других биологических жидкостях, что способствует восстановлению кровотока в микроциркуляторном русле и улучшает процессы обмена веществ [43, 89, 170]. Дополнительным методом, способствующим усилению эффекта дезинтоксикационной терапии, является форсированный диурез. Так же используются с целью дезинтоксикации - кровезаменители (молекулярная масса 10-12 тыс.) [42, 120]. Выведение продуктов обмена и токсических веществ осуществляется почками. При распространённых флегмонах мягких тканей и особенно при их септическом течении зачастую нарушается функция почек (клубочковой фильтрации) [48, 108]. В результате чего вещества со средней и большой молекулярной массой не выводятся из организма [97]. А эти патологические вещества токсичны для организма [8]. На основании этого данные методы дезинтоксикации не в полной мере соответствуют

необходимым требованиям и не могут полностью решить проблему заболевания, особенно при тяжёлом и септическом течении с прогрессирующим эндотоксикозом.

Нельзя не учитывать необходимость анальгетической терапии. Анальгетики подбираются относительно выраженности болевого синдрома, чувствительности к ним организма и индивидуальной переносимости препаратов. Многими исследователями отмечено достижения максимального анальгетического эффекта путём применения комбинации анальгетиков [29, 31].

Для преодоления антибиотикорезистентности отмечается положительный эффект пребиотиков. Одним из вариантов является применение препаратов из сенной палочки (нормальной микрофлоры человека), эффективных в условиях хирургической патологии. Эффективность применения препаратов из бацилл обусловлена их способностью выступать антагонистам к микроорганизмам, вырабатывать необходимые ферменты и улучшать защитные свойства организма. Данная методика является лишь вспомогательным методом лечения [29, 112].

Современным перспективным методом лечения гнойно-воспалительных процессов является применение нейрпептидов (в частности нанопептида - окситоцина). Многие исследования показывают, что в экстремальной обстановке происходит значительная активация гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы, а также при повреждении различных тканей, гипоталамические нанопептиды осуществляют адаптацию организма, с активизацией долговременной памяти для защиты клеток и тканей. Ещё одним положительным свойством является усиление процессов заживления в гистогенезе тканей. Это подтверждается рядом исследований [103]. Так, окситоцин в составе комплексной терапии способствует улучшению образования сосудов (васкулогенеза), и процессов заживления (повышение образования эндотелиоцитов, гистиоцитов, моноцитов). Это способствует очищению раневой поверхности и ее заживлению (заполнение её грануляционной тканью). Однако и данный метод не способен полностью решить проблему лечения гнойных заболеваний мягких тканей.

Важным звеном в лечении гнойно-некротических процессов является использования физических методов воздействия на рану [18]. В настоящее время имеется широкий спектр физических методов лечения гнойно-некротических процессов, способствующих очищению ран и в результате более раннему закрытию раневого дефекта. Наиболее часто используемые методы: управляемая абактериальная среда, аппарат отрицательного давления, гидрохирургический скальпель, ультразвук, плазморан [29, 88]. Аппарат управляемой абактериальной среды является давно известным, но по прежнему эффективным методом лечения гнойно-некротических процессов. Данный метод основан на создании в герметичной камере стерильной среды и микроклимата оптимальных для раневого процесса и в то же время губительных для развития патогенных микроорганизмов, вегетирующих в ране. Атмосферный воздух фильтруется в аэротерапевтических условиях, освобождаясь от мелкодисперсной пыли и микробов, тем самым становится стерильным. В дальнейшем для каждого конкретного больного индивидуально подбирается температура, давление, величина потока и влажность воздуха. Воздействие всех физических факторов улучшает микроциркуляцию в ране, путём декомпрессии тканей, снижает повышенное артериальное давление и улучшает венозный отток, значительно снижает количество микробных тел в 1 грамме тканей раны [12]. Аппарат отрицательного давления в отличие от абактериальной среды не ограничен локализацией гнойно-некротического процесса. Данный метод заключается в герметичном закрытии раны губчатым материалом и создании постоянного оттока из раны за счёт подбора оптимального режима отрицательного давления. Эффекты отрицательного давления на рану: активное дренирование раны (постоянное удаление раневого экссудата); герметичность обеспечивает сохранение влажности; уменьшает количество микроорганизмов в ране; улучшает декомпрессию тканей (снижается межтканевой отёк и давление, улучшается отток лимфы и микроциркуляция); стимулирует образование новых клеток; уменьшает площадь поверхности раны; способствует активному васкулогенезу; уменьшает вероятность обсеменения раны внутрибольничной инфекцией; за счёт увеличения

кровотока усиливается приток лекарственных средств в рану [17, 47, 125]. Гидрохирургический скальпель использует струю физиологического раствора под высоким давлением для оптимальной хирургической обработки. Движение высокоскоростной струи происходит по касательной вдоль раны. Тонкая, как лезвие, струя удаляет некротическую ткань, бактерии и детрит, сохраняя окружающие жизнеспособные ткани, что быстро создаёт чистую и ровную раневую поверхность [77]. Действие ультразвука базируется на физических явлениях, проходящих в тканях (поглощение, отражение колебаний, выделение тепла, возбуждение колебаний, возникновение потоков биологических жидкостей). Тепловое повреждение крайне незначительное [2]. Самый современный аппарат для обработки ран плазморан, который ионизирует газ, превращая его в плазму с температурой 15 000 К. Далее происходит рекомбинация плазмы. Аргоновая плазма превращается в газодинамический поток, которым обрабатывается раневая поверхность. При этом происходит удаление патогенных микроорганизмов, вегетирующих в ране, а за счёт стимуляции васкуляризации, увеличивается оксигенация тканей [81]. Данные аппараты могут использоваться как отдельные методы, так и комбинированно друг с другом для одновременного воздействия на несколько звеньев патологического процесса, с целью лучшего очищения раны и создания условий для скорейшего закрытия раневого дефекта. Несмотря на все положительные эффекты физических методов воздействия на гнойную рану, данные методы не воздействуют на все звенья патогенеза и тем самым полностью не устраняют проблему лечения гнойно-воспалительного процесса.

На основании изученных материалов можно сделать вывод, что достижения хирургии, усовершенствование технологий оперативного лечения и реаниматологического пособия, использование современных антибактериальных препаратов и инфузионной терапии, разработка дополнительных физических методов воздействия на рану для улучшения послеоперационного ведения, не способны в полной мере решить проблему лечения больных с распространёнными флегмонами мягких тканей, что обуславливает необходимость поиска новых

патогенетически обоснованных способов терапии данной тяжёлой категории пациентов.

1.5 Нарушения микроциркуляции и развитие ДВС-синдрома у больных с гнойно-септическими процессами

Одним из основных моментов, в значительной мере отягощающих течение гнойно-воспалительных и септических процессов, в частности распространённых флегмон мягких тканей, служат нарушения в микроциркуляторном русле, возникающие как в воспалительных очагах, так и внутренних органах [10, 75, 95, 115]. Основная роль в этих процессах принадлежит возникающей септической коагулопатии и развивающемуся ДВС-синдрому [28, 32, 146]. Большая доля выявленных ДВС-синдромов (до 70 %), на что указывает Баркаган З.С. [10], наблюдаются на фоне различных воспалительных процессах в организме.

Образование токсинов и попадание их в кровоток (токсинемия), усиление сцепления и объединение в агрегаты тромбоцитов, повреждение тканей с выбросом тромбопластина и проникновение бактерий в кровоток (бактериемия) у больных распространёнными флегмонами мягких тканей способствует формированию септической коагулопатии и ДВС-синдрома [45, 65, 82]

Высвобождение тканевого тромбопластина при повреждении тканей обуславливает усиление процессов гемокоагуляции, что лежит в основе патогенеза инфекционно-токсического ДВС-синдрома [162].

Течение ДВС-синдрома также связано с активацией моноцитов, которые формируют прокоагулянтные субстанции, поступающие в кровоток [11, 44, 96, 152, 192]. Высвобождающиеся токсины, комплексы антиген-антитело и бактерии, циркулирующие в крови, при контакте с сосудистой стенкой повреждают эндотелий, активируя при этом факторы свёртывания, что содействует формированию микросгустков из тромбоцитов, усилению активности калликреин-кининовой системы [75, 102, 137, 157]. При этом блокируются тканевые макрофаги, снижается активность фибринолитической системы крови [173, 181].

Определённую роль в патогенезе ДВС-синдрома играют и разрушение форменных элементов крови, в частности, тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов, которые являются источником тромбопластина при гнойно-воспалительных и септических состояниях [13, 54, 123, 152, 157, 172].

Возрастание активности гуморальных протеолитических систем плазмы крови, таких как фибринолиза, гемокоагуляции, комплемента, является значимым звеном патогенеза распространённых флегмон мягких тканей [4, 60, 83, 115]. ДВС-синдром сопровождается одновременной активацией системы гемокоагуляции и фибринолиза, хотя отмечается сохранение гиперкоагуляции особенно на начальных этапах, что усугубляет нарушения микроциркуляции и, как следствие, всю гемодинамику [143, 148, 163]. При этом в гнойно-воспалительных очагах формируются фибриновые волокна, за счёт выпадения фибрина, одновременно с истощением плазминогена в кровотоке, за счёт поглощения его на их поверхности [10], что затрудняет действие его основного ингибитора [60, 143].

Блокируется антитромбин III (основной естественный антикоагулянт) образующимися белками «острой фазы», уменьшается показатель протеина С [35, 67].

Сохраняющаяся гиперкоагуляция с параллельным угнетением системы фибринолиза и снижением антитромбина III, способствует выпадению фибрина, с организацией их в волокна, формируя тем самым защитный вал, окружающий гнойно-воспалительный очаг [62, 176, 182, 213].

Изменения системы фибринолиза при гнойно-воспалительных заболеваниях и септических состояниях способствует высвобождению тканевого тромбопластина, накоплению фибриновых комплексов и массивов клеток, что приводит к блоку микроциркуляторного русла [3, 23, 96, 187, 198, 204], это наиболее выражено в легких, печени, почках, мозге [4]. При этом в указанных органах формируется барьер, препятствующий распространению инфекционных агентов [3, 44, 130, 145]. В ряде случаев при ДВС-синдроме на фоне септических

процессов формируются гангрены мелких и крупных сегментов конечностей [181, 185].

Есть сведения, что активация клеток эндотелия в значительной степени обуславливается выраженностью изменений в микроциркуляторном русле [6, 150, 166, 196]. При этом быстро прогрессирующая эндотоксинемия ведет к распространенной активации клеток эндотелия, что становится одним из звеньев процесса, который приводит к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [166, 198].

ДВС-синдром, блок микроциркуляторного русла, значительное уменьшение перфузии паренхиматозных органов в совокупности приводят к увеличению свёртывания крови и активации фибринолиза совместно с другими видами протеолиза, что способствует увеличению количества токсических агентов в крови, которые повреждают эндотелий стенки сосудов и значительно нарушает метаболизм тканей [11, 130, 214]. Конечным звеном ДВС-синдрома является коагулопатия потребления, проявляющаяся повышением фибринолиза, а также истощением фибриногена, что приводит к распространённым кровотечениям [43, 96]. Все эти процессы отслеживаются лабораторными методами, которые включают маркёры внутрисосудистого свертывания, протеолиза, состояния тромбоцитарного звена (тромбоцитарный фактор в плазме), составляющими фибринового комплекса, а также радионуклидными методами и изучением патоморфологических характеристик микроциркуляции [10, 161]. Блок микроциркуляторного русла ведет к нарушению перфузии в тканях с их гипоксией и увеличению интоксикации макроорганизма. За счет этого формируется состояние, предрасполагающее к усилению и ускорению деструктивных процессов в гнойно-воспалительных очагах, что уже на начальных этапах нарушает проникновение антибиотиков и ингибиторов протеолиза в эти очаги, тем самым препятствует достаточному поступлению последних и оказанию эффективного терапевтического действия [16, 50, 145]. В данной ситуации ДВС-синдром оказывает негативное действие, хотя в наше время при имеющихся антибиотиках, разблокирование микроциркуляторного русла в гнойно-

воспалительных очагах и пораженных паренхиматозных органах, значительно повышает эффективность лечения при гнойно-воспалительных заболеваниях и септических состояниях [11, 130].

По этой причине становятся ясны настойчивые попытки ряда исследователей в поиске новых современных методов лечения ДВС-синдрома, нарушений гемостаза и улучшения микроциркуляции.

С целью устранения ДВС-синдрома при гнойно-воспалительных и септических процессах в качестве основной терапии многими исследователями отмечается применение гепарина [9, 44, 50, 96, 172]. Гепарин применялся при ДВС-синдроме и в низких дозировках [167] и больших (30-50 тысяч ЕД) [50] с целью инактивации циркулирующего в крови тромбина [145].

Со временем, с увеличением данных и опыта клиницистов стало ясно, что проблему лечения ДВС-синдрома только применением гепарина не решить, при этом летальность остаётся на том же уровне [96, 154]. К тому же применение гепарина может быть причиной осложнений, к примеру «рикошетных» тромбозов [10, 152], падения тромбоцитов [102] и усугубления коагулопатии [96], падение уровня эндогенного гепарина [50], и активного объединения тромбоцитов в конгломераты [16, 102]. Одним из осложнений на фоне лечения гепарином при ДВС-синдроме являются кровотечения, способные привести к летальному исходу [44, 175].

По данным многих исследований изолированное применение гепарина не приводит к купированию ДВС-синдрома, не наблюдается подавление протеолиза в гнойно-воспалительных очагах и не отмечается деблокирование микроциркуляторного русла как в очаге воспаления, так и в пораженных паренхиматозных органах [76, 123].

Из некоторых данных можно судить о развитии такого процесса как гепаринорезистентность в условиях септического ДВС-синдрома, в результате угнетения естественного антикоагулянта, а именно антитромбина III [11, 147], вследствие активизации белков «острой фазы» [85, 151], и комплексами антиген-антитело и факторами свертывания крови [10, 130, 184]. Изменение уровня

антитромбина III играет выраженную роль в нарушениях гемостаза, вследствие дезактивации циркулирующего тромбина и X-а фактора [147, 210], а также фактора VII, кининовой системы, комплемента, плазмина [148].

Для восстановления концентрации антитромбина III и увеличения его активности при ДВС-синдроме возможно применение препаратов, в состав которых входит антитромбин III [54, 135, 156, 198, 210].

Применение в составе лечения струйного введения большого количества СЗП оказывало хороший терапевтический эффект при воспалительных, септических и гематологических болезнях [11, 155]. СЗП может выступать как донор, содержащий все нужные организму проферменты с их естественными ингибиторами, в число которых входит антитромбин III, плазминоген и их активаторы [10, 173]. На основании этого СЗП стало широко применяться для лечения ДВС-синдрома при различных заболеваниях [69, 156, 176, 188].

В ряде случаев использовали при септическом ДВС-синдроме для дезактивации кининовой системы контрикал [16, 76, 84, 114, 182], а также дезагреганты: реополиглюкин, трентал и др. [9], необходимость чего отмечена рядом авторов [84].

Следовательно, при гнойно-воспалительных заболеваниях и септических состояниях развивается септическая коагулопатия и ДВС-синдром [32, 54, 123, 124, 205], который способствует блокаде микроциркуляторного русла, тем самым нарушая доступ антибиотиков и ингибиторов протеиназ в гнойно-воспалительные очаги. На основании этого можно сделать предположение что повысить эффективность комплексного лечения распространенных флегмон мягких тканей с целью купирования септической коагулопатии, ДВС-синдрома и улучшения микроциркуляции в гнойно-воспалительных очагах можно применением СЗП (которая имеет весь набор необходимых проферментов и ингибиторов, включающих антитромбин III и плазминоген), гепарина (с целью активизации антитромбина и защиты плазмы от циркулирующего тромбина), ингибиторов протеолиза (в необходимых дозировках). Трансфузии свежезамороженной плазмы применил З.С. Баркаган [10] у больных с тромбофилиями и ДВС-синдромом.

После этого проведен анализ эффективности данного лечения у больных острыми инфекционными деструкциями легких, эмпиемой плевры, острым медиастинитом и панкреатитом [7, 110, 124].

Контрикал благодаря дезагрегантному свойству, подавляет свертывание в начальном периоде, и не влияет на силиконовое время. Так ингибиторы протеиназ подавляют протеолиз в гнойно-воспалительном очаге и поврежденных паренхиматозных органах. Введение криоплазменно-антиферментного комплекса преследовало цель не только купировать септическую коагулопатию и ДВС-синдром со снижением органной гипоксии и интоксикации, но и возможность быстрого деблокирования микроциркуляции в гнойно-воспалительных очагах и повышения доступности их для антибактериальных препаратов, а также купирования протеолиза в тканях [11, 130].

Применение криоплазменно-антиферментного комплекса для лечения больных острой эмпиемой плевры, на основании исследований Е.А. Цеймаха [124], по данным многочисленных радиоизотопных сканографий легких, показали значительное улучшение микроциркуляции в области гнойно-воспалительного очага (уменьшалась площадь участка с нарушением микроциркуляции), что способствовало улучшению исходов заболевания. Так выздоровевших больных было на 18,1 % больше, а летальность снизилась в 2,2 раза.

Резюме

Основываясь на литературных данных о неудовлетворительных результатах лечения, а именно высокой летальности и недостаточной эффективности терапии распространенных флегмон мягких тканей, можно подтвердить актуальность проблемы и потребность в поиске новых подходов в лечении этих тяжелых больных. Существующие на данный момент материалы о выраженных изменениях в показателях систем гемокоагуляции и фибринолиза, блокировании микроциркуляторного русла при распространенных флегмонах мягких тканей, особенно при септическом течении, определяет потребность в поиске новых

эффективных патогенетически обоснованных способов лечения, способствующих купированию септической коагулопатии и ДВС-синдрома, а так же увеличению доступности гнойно-некротических очагов для антибактериальных препаратов и ингибиторов протеолиза.

Следовательно, лечение распространенных флегмон мягких тканей и развивающихся септических состояний по-прежнему является актуальной, и до конца не решенной задачей в хирургии ввиду широкого распространения гнойно-некротических процессов мягких тканей с септическим течением, и не в полной мере эффективных используемых методов лечения. Обзор литературных данных показывает существенное значение в патогенезе распространенных флегмон мягких тканей, активации системы гемостаза и фибринолиза с формированием тромбгеморрагических осложнений, локальных и системных поражений микроциркуляторного русла, которые приводят к появлению полиорганной недостаточности и усугублению гнойно-некротических и септических процессов, и затрудняют доступ антибактериальных препаратов, ингибиторов протеолиза к гнойно-некротическим очагам.

Это обосновывает потребность в разработке новых, эффективных, патогенетически обоснованных методов лечения, способных купировать септическую коагулопатию и развивающийся ДВС-синдром, а так же увеличивать действенность комплексной базисной терапии данной категории больных.

Глава 2

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

Работа состоит из анализа результатов лечения 172 больных распространёнными флегмонами мягких тканей. Исследование выполнено на базе отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Городская больница № 8», г. Барнаул, которая является клинической базой кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета. Исследование проводилось с 2017 по 2021 гг. Выделено 2 группы больных. В 1 группе (основная) - 85 (49,4%) пациентов, в состав комплексного лечения которой была включена дополнительно криоплазменно-антиферментная терапия, основанная на трансфузии свежезамороженной плазмы, введении гепарина и ингибиторов протеолиза. 2 группа (сравнения) – 87 (50,6 %) пациентов, в которой применялись только традиционные методы терапии.

Анализ показал превалирование мужчин (таблица 1). По литературным источникам среди больных распространёнными флегмонами мягких тканей доля мужчин достигает 61% [22, 35].

Таблица 1 – Распределение по полу у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Пол больных	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Мужской	55	64,7	50	57,5	p=0,459	105	61,1
Женский	30	35,3	37	42,5	p=0,459	67	38,9
Всего	85	100	87	100		172	100

По возрасту у исследуемых больных различия между группами отсутствовали (таблица 2). Наблюдалось преобладание пациентов (115 больных – 66,7%) в возрасте от 51 до 83 лет. Вместе с тем около половины (81 человек – 47,1 %) пациентов были старческого (нетрудоспособного) возраста.

Подобные результаты возрастных групп больных распространенными флегмонами мягких тканей были приведены и в исследованиях других авторов [19, 92, 186].

Менее половины пациентов (57 человек – 33,2 %) были младше 50 лет, что объясняется, как правило, более ранним обращением к врачам и началом необходимого лечения [19].

Таблица 2 – Возраст у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Возрастной состав (лет)	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
18 - 20	-	-	1	1,2	p=0,06	1	0,6
21 – 30	2	2,3	2	2,3	p=1,0	4	2,3
31 – 40	10	11,8	13	14,9	p=0,533	26	15,1
41 – 50	10	11,8	13	14,9	p=0,533	26	15,1
51 – 60	14	16,4	17	19,5	p=0,581	31	18,0
61 – 70	27	31,8	23	26,4	p=0,533	50	29,1
71 - 83	22	25,9	18	20,7	p=0,503	40	23,3
Всего	85	100	87	100		172	100

Наиболее частой причиной возникновения распространённых флегмон мягких тканей у наших больных были раны и ссадины (таблица 3). Распространение мелких гнойников отмечено у 33 (19,2%) пациентов, в том числе после неудачной попытки самостоятельного удаления мелких гнойников – у 10 (5,8%) пациентов. У 23 (13,3%) больных распространенные флегмоны мягких тканей возникли после укусов различных животных, а также человека. Возникновение флегмон мягких тканей после введения химических препаратов в

мягкие ткани отмечено у 39 (22,7%) больных, из них после введения лекарственных препаратов - у 16 (9,3%) больных. Полученные этиологические факторы согласуются с литературными данными [29, 30]. Обе анализируемые группы больных не отличались по этиологическим факторам возникновения распространенных флегмон мягких тканей.

Таблица 3 – Этиологические факторы возникновения распространенных флегмон мягких тканей

Этиологические факторы	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Раны и ссадины	37	43,5	40	45,9	p=0,670	77	44,8
Распространение мелких гнойников	17	20,0	16	18,4	p=0,858	33	19,2
Укусы	11	13,0	12	13,8	p=0,835	23	13,3
Введение химических веществ в мягкие ткани	20	23,5	19	21,9	p=0,866	39	22,7
Всего	85	100	87	100		172	100

Продолжительность заболевания до поступления в клинику составляла от 3-х суток до 1 месяца. Половина – 86 (50,0%) больных поступили в клинику в сроки от 11 до 20 суток, 50 (29,0%) больных в сроки более 20 суток, а 26 (21,0%) больных в сроки менее 11 суток (таблица 4). Обе группы больных были сопоставимы по срокам заболевания до поступления в клинику.

Таблица 4 – Длительность течения заболевания до поступления в клинику у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Длительность заболевания (суток)	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
До 3	3	3,5	4	4,6	p=0,721	7	4,1
3-10	14	16,5	15	17,2	p=0,850	29	16,9
11-20	44	51,8	42	48,3	p=0,777	86	50,0
21-30	24	28,2	26	29,9	p=0,756	50	29,0
Всего	85	100	87	100		172	100

Тяжесть состояния больных, распространенность гнойно-некротических процессов мягких тканей, нарастание полиорганной недостаточности, а также клинические исходы заболевания напрямую зависели от длительности течения заболевания до госпитализации [19, 29].

Итак, среди больных обеих групп отсутствовали достоверные различия по полу, возрасту, этиологическим факторам, длительности заболевания до поступления в клинику.

Клинические симптомы. Начало заболевания сопровождалось появлением боли в зоне воспаления и повышением температуры тела до различных значений у всех больных, при этом у 43 (25,0%) пациентов боли сразу были интенсивными, а у 129 (75,0%) пациентов интенсивность болей нарастала постепенно (таблица 5).

Таблица 5 – Клинические симптомы заболевания у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Клинические симптомы	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Боль	85	100	87	100	p=1,0	172	100
Отёк мягких тканей	85	100	87	100	p=1,0	172	100

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8
Изменение окраски кожи, из них:							
Гиперемия	64	75,3	65	74,7	p=0,870	129	75,0
Бледность	4	4,7	4	4,6	p=1,0	8	4,7
Мраморность	8	9,4	7	8,1	p=0,802	15	8,7
Синюшность	9	10,6	11	12,6	p=0,659	20	11,6
Наличие некрозов	17	20,0	19	21,8	p=0,728	36	20,9
Симптом флюктуации	52	61,2	50	57,5	p=0,773	102	59,3
Наличие ран	25	29,4	29	33,3	p=0,543	54	31,4
Температура тела (0С)					p=0,822		
До 37	9	10,6	10	11,5		19	11,1
37-38	52	61,2	49	56,3	p=0,667	101	58,7
39-40	24	28,2	28	32,2	p=0,538	52	30,2
Наличие отделяемого	42	49,4	48	55,2	p=0,396	90	52,3
Характер отделяемого							
гнойное	34	40,0	38	43,7	p=0,329	72	41,9
серозно-гнойное	8	9,4	10	11,5	p=0,626	18	10,5
ЧСС (в минуту):							
< 80	28	32,9	27	31,0	p=0,879	55	32,0
80-100	41	48,3	33	38,0	p=0,252	74	43,0
> 100	16	18,8	27	31,0	p=0,071	43	25,0
Артериальное давление (систолическое), мм рт. ст.:							
> 100	40	47,1	34	39,1	p=0,391	74	43,0
80-100	20	23,5	23	26,4	p=0,625	43	25,0
< 80	25	29,4	30	34,5	p=0,449	55	30,0

У всех пациентов были жалобы на боли различного характера в области воспаления. Распирающий характер боли отметили 97 (56,4%) пациентов, ноющий характер боли отмечали 65 (37,8%) пациентов, жгучий характер боли отметили 10 (5,8%) пациентов. У 79 (45,9%) больных боль захватывала только область воспаления, а у 93 (54,1%) больных выходила за область воспаления. Нарушение функции пораженной области из-за боли и вынужденное ее положение было у 101 (58,7%) больного. Так же все пациенты жаловались на отек в области воспаления и повышение температуры до различных цифр. Наличие ран наблюдалось у 54 (31,4%) больных.

Цвет кожных покровов в области воспаления был изменён у всех больных. При этом у 129 (75,0%) больных отмечена гиперемия кожных покровов, у 15 (8,7%) больных – мраморность, у 8 (4,7%) больных – бледность, у 20 (11,6%) больных – синюшность. Системное изменение цвета кожных покровов отмечено у 47 (27,3%) больных. При этом у 29 (16,9%) больных отмечены диффузные петехиальные кровоизлияния, а у 18 (10,5%) больных мраморность кожных покровов. Увеличение температуры тела было обнаружено уже при поступлении у 153 (88,9%) больных, а у 19 (11,1%) больных повышенная температура тела появилась после госпитализации.

До госпитализации тахикардия отмечалась у 117 (68,0%) пациентов, в дальнейшем во время стационарного лечения отмечалась - у 139 (80,8%) больных. Выше 100 ударов в минуту ЧСС наблюдалось у 37 (21,5%) пациентов. АД ниже 100 мм. рт. ст. было отмечено у 91 (52,9%) больных при развитии сепсиса, нарастающей полиорганной недостаточности и септического шока.

При пальпации локальная болезненность в области воспаления отмечена у всех больных. У 62 (36,1%) больных она сочеталась с ограничением активных движений, а у 39 (22,7%) пациентов – с ограничением как активных, так и пассивных движений. У 97 (56,4%) больных отек мягких тканей отмечался только в области воспаления, а у 75 (43,6%) больных отёк распространялся за пределы области воспаления на соседние участки. При ограниченных одной анатомической областью процессах отёк был незначительный или умеренный, при распространённых процессах отёк был выраженный. Симптом флюктуации

выявлялся у 102 (59,3%) больных. Наличие отделяемого из ран и свищей было отмечено у 90 (52,3%) больных. Из них гнойное отделяемое наблюдалось у 72 (80,0%) больных, а у 18 (20,0%) больных – серозно-гнойное. Клинические симптомы, отмеченные у больных распространёнными флегмонами мягких тканей, являются характерными для данной патологии и соответствуют литературным данным [25, 28, 30, 94].

Диагностика. Распределение больных осуществлялось по международной клинико-морфологической классификации флегмон мягких тканей, принятой на XII Всероссийском съезде хирургов в г. Ростове-на-Дону в 2015 г. Для постановки диагноза сепсиса использована классификация III Международного консенсуса в отношении определения сепсиса и септического шока (Sepsis-3), который был принят в 2016 году Обществом критической медицины (Society of Critical Care Medicine) и Европейским обществом интенсивной терапии (European Society of Intensive Care Medicine) [58, 96].

Сепсис выставлялся по следующим критериям:

1. Подозреваемая или документально зафиксированная инфекция.
2. Наличие органной дисфункции (шкала SOFA и gSOFA).
3. Наличие микрофлоры в посеве крови на стерильность.

Септический шок выставлялся по следующим критериям:

1. Подозреваемая или документально зафиксированная инфекция.
2. Наличие органной дисфункции (шкала SOFA и gSOFA). Стойкая гипотония, несмотря на адекватную инфузию, требующая введения катехоламинов для поддержания АД_{ср} более 65 мм рт. ст.
3. Повышенный уровень лактата крови более 2 ммоль/л.
4. Наличие микрофлоры в посеве крови на стерильность.

По данным критериям сепсис наблюдался у 125 (72,7%) анализируемых больных, из них септический шок был у 22 (12,8%) больных. Наличие микрофлоры в периферической крови по бактериологическому посеву было у 91 (52,9%) больного. Аналогичные данные о частоте сепсиса у этой категории больных приводят и другие клиницисты [28, 29].

Всем больным в стационаре выполняли комплексное клинико-лабораторное обследование. Кроме клинических симптомов заболевания у всех больных наблюдались различные изменения по данным лабораторных исследований. Изменение лабораторных показателей представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Изменения лабораторных тестов у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Изменения лабораторных тестов	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		P
	Число больных	%	Число больных	%	
1	2	3	4	5	6
Число лейкоцитов крови					
9-15 x 10 ⁹ /л	20	23,5	12	13,8	p=0,145
16-20 x 10 ⁹ /л	19	22,3	23	26,4	p=0,511
20-30 x 10 ⁹ /л	36	42,4	40	46,0	p=0,569
> 30 x 10 ⁹ /л	10	11,8	12	13,8	p=0,667
Гемоглобин					
>120 г/л	36	42,4	46	52,9	p=0,156
120-100 г/л	24	28,2	21	24,1	p=0,629
100-80 г/л	16	18,8	17	19,5	p=0,858
< 80 г/л	9	10,6	3	3,5	p=0,095
Число тромбоцитов крови					
До 100 x 10 ⁹ /л	24	28,2	27	31,0	p=0,643
До 100-160 x 10 ⁹ /л	40	47,1	37	42,5	p=0,670
До 165-450 x 10 ⁹ /л	5	5,9	6	7,0	p=0,773
выше 450 x 10 ⁹ /л	16	18,8	17	19,5	p=0,858
Мочевина					
до 2,4 ммоль/л	7	8,2	8	9,2	p=0,802
2,4-8 ммоль/л	23	27,1	25	28,7	p=0,753
8-20 ммоль/л	44	51,8	41	47,1	p=0,671
выше 20 ммоль/л	11	12,9	13	14,9	p=0,684
Креатинин					
до 61 мк.моль/л	6	7,1	4	4,6	p=0,546
61-110 мк.моль/л	14	16,5	16	18,4	p=0,709
110-200 мк.моль/л	43	50,5	40	46,0	p=0,671
выше 200 мк.моль/л	22	25,9	27	31,0	p=0,434
АЛТ					
до 40 Е/л	11	12,9	17	19,5	p=0,251
40-90 Е/л	53	62,4	52	59,8	p=0,885
Выше 90 Е/л	21	24,7	18	20,7	p=0,613

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6
АСТ					
до 40 Е/л	10	11,8	11	12,6	p=0,829
40-90 Е/л	48	56,5	50	57,5	p=0,776
Выше 90 Е/л	27	31,7	26	29,9	p=0,878
К					
< 3,5 ммоль/л	21	24,7	25	28,7	p=0,523
3,5-5,3 ммоль/л	40	47,1	42	48,3	p=0,777
>5,3 ммоль/л	24	28,2	20	23,0	p=0,517
Na					
< 130 ммоль/л	31	36,5	34	39,1	p=0,662
130-156 ммоль/л	24	28,2	21	24,1	p=0,629
>157 ммоль/л	30	35,3	32	36,8	p=0,769
Общий белок					
менее 66 г/л	57	67,1	53	61,0	p=0,555
66-83 г/л	28	32,9	34	39,0	p=0,377

Изменение уровня лейкоцитов отмечено у 172 (100%) пациентов. При этом, сдвиг лейкоцитарной формулы влево с появлением юных форм наблюдался у 95 (67,9%) больных с распространёнными флегмонами мягких тканей. Снижение гемоглобина ниже 120 г/л отмечено у 90 (52,3%) больных, из них менее 100 г/л – у 33 (19,2%) больных, а менее 80 г/л – у 12 (7,0%) больных. Повышение уровня тромбоцитов выявлено у 33 (19,2%) больных, а снижение – у 147 (85,5%) больных, из которых у 51 (29,7%) больного число тромбоцитов было менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$. Снижение уровня мочевины ниже нормальных значений отмечено у 15 (8,7%) больных, а повышение – у 109 (63,4%) больных. При этом показатель мочевины более 20 ммоль/л был у 24 (13,9%) больных распространёнными флегмонами мягких тканей. Снижение уровня креатинина ниже нормы отмечено у 10 (5,8%) больных, повышение – у 132 (76,7%) больных. При этом повышение уровня креатинина выше 200 мкмоль/л выявлено у 49 (28,5%) больных. Повышение уровня АЛТ отмечено у 144 (83,7%) больных, а АСТ – у 151 (87,8%) больного. При этом, выше 90 Е/л, уровень АЛТ был у 53 (30,8%) больных, а АСТ – у 39 (22,7%) больных распространёнными флегмонами мягких тканей. Отклонение от нормальных значений уровня К отмечено у 90 (52,3%) больных. При этом снижение уровня К выявлено у 46 (26,7%) больных, а повышение - у 44

(25,6%) больных. Повышение уровня На отмечено у 62 (36,1%) больных, а снижение - у 65 (36,9%) больных. Снижение уровня общего белка крови отмечено у 110 (64,0%) больных распространенными флегмонами мягких тканей.

У 172 (100%) больных было выполнено вскрытие гнойно-некротического очага. Значимую роль в диагностике и лечении играли пункция гнойно-некротического очага и ревизия мягких тканей области воспаления, которые проводились у 43 (25,0%) больных. При этом пункцию мягких тканей выполняли у 10 (5,8%) больных, а ревизию мягких тканей области воспаления у 33 (19,2%) пациентов, после чего следовало вскрытие гнойно-некротического очага. У всех больных обнаружены абсолютные признаки флегмоны мягких тканей: получен экссудат различного характера, выявлено пропитывание мягких тканей экссудатом, деструктивные изменения мягких тканей. У 62 (36,0%) больных получен обильный выпот жёлтого или бурого цвета, обнаружено пропитывание мутным экссудатом подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции, при этом у 59 (34,3%) больных наблюдались некротические изменения фасций с пропитыванием мышечной ткани мутным экссудатом и наличие экссудата в межмышечном пространстве, а также пропитывание забрюшинной клетчатки. У 16 (9,3%) больных получен зеленого цвета выпот со зловонным запахом, подкожно-жировая клетчатка и фасции темно-зелёного цвета, пропитаны мутным экссудатом, рыхлой или «кашицеобразной» консистенции, при этом у 10 (5,8%) больных наблюдались деструктивные изменения фасции с пропитыванием мышечной ткани мутным экссудатом и наличием выпота в межмышечном пространстве. У 94 (54,7%) больных получено небольшое количество желтого или бурого цвета экссудата, подкожно-жировая клетчатка и фасции серого цвета, с участками деструкции и отторжения, местами ткани чёрного цвета, при этом у 55 (32,0%) больных обнаружено пропитывание мышечной ткани мутным экссудатом с участками некрозов серого и чёрного цвета, а у 30 (17,4%) больных деструктивные изменения надкостницы и костной ткани (таблицы 7 и 8).

Таблица 7 – Характеристика распространённых флегмон мягких тканей по характеру экссудата

Формы флегмон мягких тканей	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Гнойные	35	41,2	27	31,0	p=0,238	62	36,0
Гнилостные	8	9,4	8	9,2	p=1,0	16	9,3
Некротические	42	49,4	52	59,8	p=0,155	94	54,7
Всего	85	100	87	100		172	100

Тотальное гнойно-некротическое поражение мягких тканей наблюдалось у 30 пациентов (17,4%). У остальных больных некротические изменения мягких тканей были очаговыми, чаще — множественными и отмечены у 74 пациентов (43,0%).

Таблица 8 – Характеристика флегмон мягких тканей по глубине распространения

Распространение флегмон по глубине поражения	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Надфасциальные	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Субфасциальные	20	23,5	20	23,0	p=1,0	40	23,3
Межмышечные	57	67,1	58	66,7	p=0,881	115	66,9
Забрюшинные	7	8,2	7	8,0	p=1,0	14	8,1
Всего	85	100	87	100		172	100

Данные, полученные в ходе оперативных вмешательств, гистологического исследования забранного материала поражённых тканей, данные бактериологических исследований раневого экссудата и периферической крови, сведения 36 аутопсий позволяли судить о форме гнойно-воспалительного процесса мягких тканей, его распространённости, наличии осложнений, в том числе септических, а также бактериологическом спектре ран и чувствительности микрофлоры к антибиотикам и антисептикам (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристика флегмон мягких тканей по распространённости воспалительного процесса

Характеристика флегмон по занимаемым анатомическим областям	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Одна	25	29,4	30	34,5	p=0,449	55	31,9
Две	34	40,0	32	36,8	p=0,771	66	38,4
Три и более	26	30,6	25	28,7	p=0,877	51	29,7
Всего	85	100	87	100		172	100

По особенностям клинического течения, данным лабораторных методов диагностики и результатам бактериологического исследования крови на стерильность диагноз сепсис выставлен у 125 (72,7%) больного.

В таблице 10 представлен характер микрофлоры, полученной при бактериологическом исследовании экссудата из раны.

Таблица 10 – Характеристика микрофлоры раневого экссудата у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Раневая микрофлора	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Гр + флора	53	62,3	50	57,5	p=0,665	103	59,9
Гр - флора	23	27,1	19	21,8	p=0,510	42	24,4
смешанная микрофлоры	9	10,6	18	20,7	p=0,079	27	15,7
Всего	85	100	87	100		172	100

В первой группе среди Гр-флоры ассоциации микрофлоры встречались у 12 (14,1%) больных, а во второй группе у 9 (10,3%) больных. Среди Гр+ флоры ассоциации микрофлоры встречались в первой группе у 2 (2,4%) больных, а во второй группе у 4 (4,6%) больных.

В таблице 11 представлены возбудители гнойно-некротического процесса выделенные из раневого экссудата.

Таблица 11 – Характеристика микрофлоры по возбудителям в раневом экссудате у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Характеристика микрофлоры раневого экссудата	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
1	2	3	4	5	6	7	8
staphylococcus aureus	44	51,8	50	57,5	p=0,394	95	55,2
staphylococcus epidermidis	5	5,9	7	8,1	p=0,579	12	7,0
staphylococcus hominis	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
staphylococcus pyogenes	2	2,4	1	1,2	p=0,591	3	1,7
staphylococcus haemolyticus	1	1,2	1	1,2	P=1,0	2	1,2
streptococcus viridans	5	5,9	2	2,3	p=0,285	7	4,1
Streptococcus pyogenes	4	4,7	4	4,6	P=1,0	8	4,6
Streptococcus agalactiae	1	1,2	1	1,2	P=1,0	2	1,2
enterococcus faecium	2	2,4	1	1,2	P=0,591	3	1,7
Enterococcus faecalis	5	5,9	5	5,7	P=1,0	10	5,8
Escherichia coli	11	12,9	10	11,5	p=0,829	21	12,2
proteus mirabilis	2	2,4	4	4,6	p=0,440	6	3,5
proteus vulgaris	1	1,2	-	-	p=0,389	1	0,6
Klebsiella pneumoniae	10	11,8	9	10,3	p=0,822	19	11,1
Klebsiella baumannii	-	-	4	4,6	p=0,057	4	2,3
Klebsiella terrigena	1	1,2	-	-	p=0,389	1	0,6
klebsiella pseudomonas	1	1,2	-	-	p=0,389	1	0,6
Acinetobacter baumannii	15	17,7	13	14,9	p=0,702	28	16,3
enterobacter cloacae	2	2,4	3	3,5	p=0,674	5	2,9

Продолжение таблицы 11

1	2	3	4	5	6	7	8
<i>pseudomonas aeruginosa</i>	3	3,5	7	8,1	p=0,226	10	5,8
<i>citrobacter freundii</i>	1	1,2	1	1,2	P=1,0	2	1,2
<i>serratia marcescens</i>	-	-	1	1,2	p=0,389	1	0,6
<i>morganella morganii</i>	1	1,2	-	-	p=0,389	1	0,6
<i>raoutella tirregena</i>	1	1,2	4	4,6	P=0,204	5	2,9
Всего	121		129			250	

Примечание: у 32 (18,6%) больных наблюдались два и более возбудителя в раневом экссудате.

Наиболее часто встречаемым возбудителем является *staphylococcus aureus*, выделенный у 95 (55,2%) больных, как наиболее распространённый возбудитель гнойно-воспалительных процессов, что отмечают и другие авторы [29, 57]. Среди Гр- флоры наиболее часто встречается *Escherichia coli* у 21 (12,2%) больного, *Klebsiella pneumoniae* у 19 (11,1%) больных, *Acinetobacter baumannii* у 28 (16,3%) больных. Нарастает доля факультативных анаэробов, так по данным бактериальных посевов они встречались у 58 (33,7%) больных, что согласуется с литературными данными [29, 94, 133]. На фоне широко и зачастую необоснованного применения антибактериальных препаратов растёт доля микроорганизмов нечувствительных к ряду антибиотиков, либо полностью резистентных к антибактериальным препаратам (таблица 12).

Таблица 12 – Чувствительность к антибиотикам микрофлоры, выделенной из раневого экссудата

Чувствительность микрофлоры	1 группа		2 группа		Р	Обе группы	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Чувствительные	50	43,1	60	46,2	p=0,236	110	44,7
Умеренно чувствительные	28	24,1	23	17,7	p=0,466	51	20,7
Резистентные	38	32,8	47	36,1	p=0,264	85	34,6
Всего	116	100	130	100		246	100

По данным таблицы видно наличие значительного количества резистентной к антибиотикам микрофлоры — 85 (34,6%) случаев, что затрудняет лечение, способствует распространению гнойно-некротического процесса и удлиняет сроки госпитализации пациентов.

В таблице 13 представлен характер микрофлоры, полученной при бактериологическом исследовании периферической крови на стерильность.

Таблица 13 – Характер микрофлоры, выделенной из периферической крови, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Микрофлора периферической крови	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Гр + флора	33	38,8	32	36,8	p=0,884	65	37,8
Гр - флора	3	3,5	4	4,6	p=0,721	7	4,1
Анаэробная флора	9	10,6	10	11,5	p=0,822	19	11,1
Всего	45	52,9	46	52,9		91	52,9

Среди Гр-флоры велика доля факультативных анаэробов, которые были получены по результатам бактериологических исследований у 19 (73,1%) больных.

В таблице 14 представлены возбудители сепсиса у больных распространёнными флегмонами мягких тканей.

Таблица 14 – Характеристика микрофлоры по возбудителям, выделенной из периферической крови, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Характеристика микрофлоры периферической крови	1 группа (n=45)		2 группа (n=46)		Р	Обе группы (n=91)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
1	2	3	4	5	6	7	8
staphylococcus aureus	19	42,3	21	45,6	p=0,776	40	44,0
staphylococcus epidermidis	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2

Продолжение таблицы 14

1	2	3	4	5	6	7	8
staphylococcus hominis	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
staphylococcus pyogenes	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
staphylococcus haemolyticus	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
streptococcus viridans	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
Streptococcus pyogenes	3	6,7	1	2,2	p=0,490	4	4,4
Streptococcus agalactiae	1	2,2	-	-	p=0,495	1	1,1
enterococcus faecium	-	-	1	2,2	p=0,495	1	1,1
Enterococcus faecalis	5	11,2	3	6,5	p=0,618	8	8,7
enterococcus cloacae	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
Escherichia coli	3	6,7	3	6,5	p=1,0	6	6,6
Klebsiella pneumoniae	1	2,2	1	2,2	p=1,0	2	2,2
Klebsiella baumanii	-	-	1	2,2	p=0,495	1	1,1
Acinetobacter baumannii	1	2,2	2	4,3	p=0,692	3	3,3
enterobacter cloacae	2	4,5	2	4,3	p=1,0	4	4,4
salmonella enteritidis	1	2,2	-	-	p=0,495	1	1,1
pseudomonas aeruginosa	1	2,2	2	4,3	p=0,692	3	3,3
serratia marcescens	-	-	1	2,2	p=0,495	1	1,1
morganella morganii	1	2,2	-	-	p=0,495	1	1,1
raoutella tirregena	1	2,2	2	4,3	p=0,692	3	3,3
Всего	45	100	46	100		91	100

Наиболее часто выделенным возбудителем у 40 (44,0%) больных являлся staphylococcus aureus, как наиболее часто встречаемый возбудитель септических

процессов, что соответствует литературным данным [28, 29, 95]. Среди Гр-флоры наиболее часто выделялась *Escherichia coli* у 6 (6,6%) больных. Велика доля факультативных анаэробов, которые встречались у 18 (19,8%) больных.

В таблице 15 представлена чувствительность к антибактериальным препаратам микрофлоры, полученной из периферической крови.

Таблица 15 – Чувствительность к антибиотикам микрофлоры, полученной из периферической крови

Чувствительность микрофлоры	1 группа (n=45)		2 группа (n=46)		Р	Обе группы (n=91)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Чувствительные	25	55,5	27	58,7	p=0,776	52	57,1
Умеренно чувствительные	12	26,7	10	21,7	p=0,742	22	24,2
Резистентные	8	17,8	9	19,6	p=0,856	17	18,7
Всего	45	100	46	100		91	100

Из таблицы видно наличие значительного количества резистентной к антибиотикам микрофлоры – 17 (18,7%) больных, что крайне затрудняет лечение данной категории больных.

Диагностика распространённых флегмон мягких тканей основывалась на комплексном клиническом и лабораторном исследовании. Так же учитывались данные оперативных вмешательств. Важное значение в диагностике принадлежит комплексному подходу в исследовании, на что ссылаются ряд авторов [29].

Диагноз гнойная флегмона мягких тканей выставлялся без достоверных признаков наличия некротических изменений мягких тканей, на основании комплексного клинического и лабораторного исследования. Пункция мягких тканей, которая выполнялась при подозрении на флегмону у 10 (5,8%) больных, оказалась не информативной и выявила лишь наличие экссудата в мягких тканях.

Тяжесть состояния больных распространёнными флегмонами мягких тканей оценивалась по шкале APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II). Для оценки органной дисфункции использовалась шкала SOFA

(Sequential Organ Failure Assessment), которая включала оценку сознания по шкале Глазго, PaO_2 , $PaCO_2$, артериальную гипотензию или степень инотропной поддержки, уровень креатинина, суточный диурез, уровень билирубина, число тромбоцитов. Так, чем больше было количество баллов, тем вероятность летального исхода была выше. Течения гнойно-воспалительного процесса по тяжести состояния представлена в таблице 16.

Таблица 16 – Характеристика больных по тяжести состояния

Тяжесть общего состояния больных (баллы по SOFA и APACHE II)	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		P	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Средне-тяжелое (<2 и <3)	24	28,3	25	28,7	p=0,876	49	28,5
Тяжёлое (2-8 и 3-9)	50	58,8	51	58,6	p=0,886	101	58,7
Крайне тяжёлое (>9 и >10)	11	12,9	11	12,7	p=1,0	22	12,8
Всего	85	100	87	100		172	100

Во время поступления в клинику интоксикационное нарушение сознания наблюдалось в виде возбуждения у 66 (38,4%) больных, заторможенности у 52 (30,2%) больных, сопора у 32 (18,6%) больных, комы у 22 (12,8%) больных. У 16 (9,3%) больных наблюдалось усугубление течения, с развитием более тяжёлого психомоторного нарушения от заторможенности и сопора до комы.

При распространённых флегмонах мягких тканей у больных отмечены различные осложнения. Крайне редко осложнения были изолированными, обычно они сочетались между собой (2 и более). В таблице 17 представлена характеристика осложнений и частота их выявления у больных распространёнными флегмонами мягких тканей.

Таблица 17 – Характер осложнений у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Виды осложнений	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число случаев	%	Число случаев	%		Число случаев	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Сепсис с СПОН	61	71,8	64	73,6	p=0,634	125	72,7
Двусторонняя стафилококковая деструкция легких	25	29,4	21	24,1	p=0,523	46	26,7
Гематогенный остеомиелит	10	11,8	10	11,5	p=1,0	20	11,6
Метастатические абсцессы ПЖК	10	11,8	7	8,1	p=0,478	17	9,9
Острые язвы ЖКТ с кровотечением	10	11,8	7	8,1	p=0,478	17	9,9
Медиастинит:	8	9,4	9	10,4	p=0,813	17	9,9
Передний	6	7,0	6	6,9	p=1,0	12	7,0
Задний	2	2,4	3	3,5	p=0,672	5	2,9
Бактериальный эндокардит	5	5,9	5	5,7	p=1,0	10	5,8
Метастатические абсцессы печени	2	2,4	2	2,3	p=1,0	4	2,3
Метастатические абсцессы почки	2	2,4	2	2,3	p=1,0	4	2,3
Метастатические абсцессы головного мозга	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Мезентериальный тромбоз	-	-	1	1,2	p=0,351	1	0,6

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7	8
Острый инфаркт миокарда	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Инсульт	-	-	1	1,2	p=0,351	1	0,6
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Острая почечная недостаточность	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Микробная гангрена конечностей в том числе	6	7,1	9	10,3	p=0,452	15	8,7
Верхних конечностей	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Нижних конечностей	5	5,9	6	6,9	p=0,773	11	6,4
Гангрена пальцев	8	9,4	6	6,9	p=0,605	14	8,1
Аррозивное кровотечение из крупных сосудов конечностей.	8	9,4	3	3,5	p=0,148	11	6,4
Нейропатия	2	2,4	3	3,5	p=0,672	5	2,9
Эпиглотит	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Гнойный артрит	10	11,8	7	8,1	p=0,478	17	9,9
Всего	159		146			305	

Примечание: у 132 (76,7%) больных наблюдались два и более осложнения.

Из таблицы видно, что в первой группе среди системных осложнений преобладали стафилококковая деструкция лёгких, метастатические абсцессы ПЖК и острые язвы (желудка или двенадцатиперстной кишки). А среди локальных - гнойный артрит и аррозивное кровотечение из крупных сосудов конечностей.

Сопутствующая патология. У 159 (92,4%) наблюдаемых больных наблюдались различные сопутствующие заболевания (таблица 18).

У большинства пациентов (77,3%) отмечено наличие 2 и более сопутствующих заболеваний. Заболевания сердечно-сосудистой системы, как

наиболее часто встречаемая сопутствующая патология, отмечена у 130 больных, патология легких – у 3 больных, желудка – у 14 больных, мочеполовой системы – у 9 пациентов, поджелудочной железы – у 42 пациентов, крови – у 107 пациентов, вирусные – у 62 пациентов. Количество встречаемых сопутствующих заболеваний и их частота не отличались в обеих группах.

Таблица 18 – Характер и частота сопутствующей патологии у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Сопутствующая патология	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		P	Обе группы (n=172)	
	Число случаев	%	Число случаев	%		Число случаев	%
Ишемическая болезнь сердца	12	14,1	11	12,6	p=0,836	23	13,4
Гипертоническая болезнь	43	50,6	40	46,0	p=0,671	83	48,3
Сахарный диабет	21	24,7	21	24,1	p=1,0	42	24,4
Атеросклероз сосудов нижних конечностей	4	4,7	4	4,6	p=1,0	8	4,7
ХОБЛ	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
ВИЧ	17	20,0	16	18,4	p=0,858	33	19,2
Гепатит	15	17,7	14	16,1	P=0,850	29	16,9
Хронический гастрит	7	8,2	7	8,1	p=1,0	14	8,1
Хроническая анемия	55	64,7	52	59,8	p=0,662	107	62,2
Мочекаменная болезнь	5	5,9	4	4,6	p=0,751	9	5,2
Последствия перенесённого инсульта и энцефалопатия	8	9,4	8	9,2	p=1,0	16	9,3
Всего случаев	188		179			367	

Примечание: у 90 (52,3%) больных наблюдались два и более сопутствующих заболевания.

Лечение. В клинике по экстренным показаниям было выполнено комплексное обследование больных и предоперационная подготовка, а после этого проводили широкое адекватное вскрытие и дренированием гнойных очагов, некрэктомию патологически изменённых тканей.

Одновременно назначалось базисное комплексное лечение больных распространенными флегмонами мягких тканей:

1. Антибактериальная терапия, включая антибиотики широкого спектра действия (парентерально);
2. Коррекция гиповолемических и водно-электролитных нарушений;
3. Дезинтоксикационная терапия;
4. Обезболивание (комбинация анальгетиков);
5. По показаниям:
 - Гемодиализ;
 - Нутритивная поддержка;
 - Блокада протонной помпы;
 - Деконтаминация кишечника;
 - Физиолечение.

Больным 1 группы дополнительно к базисному лечению назначался криоплазменно-антиферментный комплекс (СЗП 300-900 мл, гепарин 10-30 тыс.ЕД, ингибиторы протеолиза – апротинин 100-200 тыс АЕ в первые сутки, затем 80-200 тыс АЕ в течении 5-6 дней). Больным 2 группы назначалось только базисное лечение.

На фоне проведения консервативной терапии, после широкого адекватного вскрытия гнойно-некротического очага, у больных при отсутствии положительной динамики или прогрессировании некротического процесса мягких тканей дополнительно проводились различные лечебные манипуляции. У всех пациентов дополнительные манипуляции сочеталась с лечебными мероприятиями: дренирование ран марлевыми дренажами с растворами антисептиков. Лечебные манипуляции проводились у 99 (57,6%) пациентов (таблица 19).

Таблица 19 – Дополнительные лечебные манипуляции при распространённых флегмонах мягких тканей.

Дополнительные манипуляции	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Внутриартериальная инфузия антибактериальных препаратов в регионарные (лучевая, плечевая, бедренная) артерии	8	9,4	7	8,1	p=0,802	15	8,7
Аппарат управляемой абактериальной среды (УАС)	27	31,8	26	29,9	p=0,878	53	30,8
Аппарат отрицательного давления (NPWT)	10	11,8	10	11,5	p=1,0	20	23,0

Ряд больных – 96 (27,4%), у которых появлялись вторичные некрозы кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасций, мышц на фоне проводимой консервативной терапии оперированы повторно. Данной группе больных была выполнена вторичная хирургическая обработка ран с некрэктомией нежизнеспособных участков кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасций и мышц. При распространении процесса, формировании тотального поражения мягких тканей (развитии периферической микробной гангрены) проводились ампутация пальцев, нижних и верхних конечностей. При гематогенном септическом остеомиелите выполнялась остеоперфорация поражённых костей с дренированием и проточным лаважом костно-мозгового канала, при формировании секвестров выполняли некрсеквестрэктомию. При формировании метастатических абсцессов подкожно-жировой клетчатки, последние вскрывались, проводилась некрэктомия поражённых мышц и фасций. При формировании абсцессов почек, последние вскрывались посредством люмботомии с последующим дренированием паранефральной клетчатки. При

абсцессах печени проводилась лапаротомия, вскрытие и дренирование гнойных очагов, операция заканчивалась дренированием брюшной полости.

После полного очищения ран и заполнения их здоровой грануляционной тканью, прекращения экссудации из ран проведено закрытие раневого дефекта, посредством выполнения оперативных вмешательств — наложение вторичных швов и аутодермопластика расщеплённым, либо полнослойным кожным лоскутом (таблица 20).

Таблица 20 – Характер выполненных операций у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Выполненные операции	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
ВХО:							
1	2	3	4	5	6	7	8
С некрэктомией	48	56,5	51	58,6	p=0,668	99	57,6
С наложением швов	74	87,1	71	81,6	p=0,599	142	82,6
Аутодермопластика	7	8,2	7	8,1	p=1,0	14	8,1
Ампутация:							
Пальцев	8	9,4	6	6,9	p=0,605	14	8,1
Стопы	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Голени	2	2,4	2	2,3	p=1,0	4	2,3
Бедра	2	2,4	3	3,5	p=0,672	5	2,9
Плеча	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Остеоперфорация	7	8,2	8	9,2	p=0,802	15	8,7
Секвестрнекрэктомия кости	3	3,5	2	2,3	p=0,807	5	2,9
Вскрытие и дренирование абсцессов:							
Подкожно-жировой клетчатки	10	11,8	7	8,1	p=0,478	17	9,9
Печени (лапаротомия)	2	2,4	2	2,3	p=1,0	4	2,3
Почки (люмботомия)	2	2,3	2	2,3	p=1,0	4	2,3
Медиастинита:	8	9,4	9	10,3	p=0,813	17	9,9

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6	7	8
Переднего (шейная медиастинотомия)	6	7,1	6	6,9	p=1,0	12	7,0
Заднего (торакотомия)	2	2,3	3	3,4	p=0,672	5	2,9
Дренирование плевральной полости	25	29,4	21	24,1	p=0,523	46	26,7
Ушивание кровоточащих язв	10	11,8	7	8,1	p=0,478	17	9,9
Резекция кишки	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Наложение гастростомы	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Перевязка крупных сосудов конечности при аррозивном кровотечении	8	9,4	7	8,1	p=0,802	15	8,7
Гемодиализ	1	1,2	2	2,3	p=0,588	3	1,7
Всего	221		212			433	

Примечание: у 110 (63,9%) больных выполнялись две и более операций, при чем у 69 (40,1%) больных операции выполнялись повторно.

По клиническим характеристикам (пол, возраст, характер и локализация гнойно-воспалительного процесса, частоте осложнений, тяжести течения заболевания), характеру и объёму оперативных вмешательств и получаемой терапии, осложнениям и сопутствующей патологии достоверно значимых различий между группами больных не было. При этом в основной группе было больше больных с тяжёлым течением гнойно-воспалительного и септического процесса, а также осложнений (септических, геморрагических и системных).

Анализируемое количество больных является достаточным, основные характеристики больных сопоставимы и типичны для данного контингента пациентов. Таким образом анализируемый материал адекватен для решения поставленных в работе задач. Данные, полученные в ходе исследования, подвергались статистической обработке. Статистические методы анализа выполняли с учетом варианта распределения данных. Критерий Колмогорова-

Смирнова использовали для определения соответствия нормальному распределению значений в выборке. При наличии нормального распределения статистическую значимость различий, исследуемых выборочных данных, определяли при помощи t-критерия Стьюдента. Обобщённые результаты представляли в виде $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – среднее квадратичное отклонение.

При обнаружении выборочных распределений, отличных от нормального, для независимых выборок применяли непараметрический метод обработки данных – U-критерий Манна-Уитни. При помощи критерия χ^2 анализировали качественные данные, при ожидаемых значениях менее 10 использовали поправку Йейтса. Статистически значимыми считали различия, при которых вероятность события была меньше 0,05 [26,68].

Статистическая обработка полученных данных осуществлена с использованием компьютерных алгоритмов, реализованных в программах «Excel» и «Statistica».

2.2 Способы обследования и нормальные значения лабораторных тестов

Для диагностики применялись клинические, биохимические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Больным, поступающим в нашу клинику, выполнялись:

1. Общие клинико-лабораторные исследования:

- общий анализ крови;
- биохимический анализ крови;
- анализ мочи.

2. Рентгенологические исследования:

- рентгенография органов грудной клетки (аппарат Siemens Polystar TOP);
- КТ забрюшинного пространства и органов брюшной полости — по показаниям.

3. Функциональные исследования – УЗИ (аппарат Siemens Sonoline Versa Pro):

- мягких тканей;
- органов брюшной полости и забрюшинного пространства;
- почек и мочевого пузыря — по показаниям;
- плевральных полостей - по показаниям;
- сердца - по показаниям.

4. Эндоскопические исследования (аппараты фирмы «Pentax»):

- фиброгастродуоденоскопия - по показаниям;
- бронхофиброскопия - по показаниям;
- лапароскопия - по показаниям.

5. Микробиологические исследования:

- бактериологическое исследование раневого экссудата
- бактериологическое исследование периферической крови

6. Гистологическое исследование, включало дифференциальную диагностику воспалительного процесса, проводилось по показаниям.

Совместно с базовыми методами исследования, выполнялось развёрнутое исследование системы гемокоагуляции и фибринолиза, для решения поставленных в работе задач.

Указанные методы исследования осуществлялись в лаборатории КГБУЗ Городская больница № 8 (главный врач — О.Ю. Лавриненко), а также в лаборатории патологии гемостаза КГБУЗ Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул (главный врач — Д.М. Рудакова).

Методика получения из крови сыворотки и плазмы

Из крови сыворотка изготавливалась путём отстаивания её в пробирке при комнатной температуре до образования сгустка в течение 1 часа, затем сгусток был отделён и подвергнут центрифугированию при скорости 1300 об/мин на протяжении 10 минут [75, 96].

Плазму получали при заборе крови из локтевой вены. Кровь после забора помещали в пробирку с антикоагулянтом (3,8% раствором нитрата натрия) в соотношении 9:1 и перемешивали, затем не позднее 2 часов производили центрифугирование при скорости 1500 об/мин (900g), обязательное условие — сохранение комнатной температуры 10 минут. Для изготовления плазмы, бедной тромбоцитами, дополнительно подвергали центрифугированию кровь при скорости 4000 об/мин (1200g) 20 минут, как указано в рекомендациях [10, 75]. Систему гемостаза оценивали набором методов, дающих возможность диагностировать ДВС-синдром. Для этого оценивали ряд параметров:

1. Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз:
 - Количество тромбоцитов — под микроскопом в камере Горяева производится определение количества — Brecher et al. [1953];
 - Спонтанная агрегация тромбоцитов;
 - Фактор Виллебранда — метод автоматизированного латексного иммуноанализа методом ELISA (E. Engvall and P. Perlmann) - [1971 г];
2. Общие коагуляционные тесты:
 - Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — метод Caen et al. — [1968 г];
 - Протромбиновое время — метод Quick — [1935 г];
3. Конечный этап свертывания:
 - Тромбиновое время — метод Biggs и Macfarlane — [1962 г];
 - Содержание фибриногена — метод Р.А. Рутберга — [1961 г];
4. Уровень тромбинемии:
 - Орто-фенантролиновый тест (О-ФТ) — метод В.А. Елыкова и А.П. Момота — [1987 г];
5. Физиологические антикоагулянты:
 - Антитромбин III — метод Abildgaard — [1970 г.] в модификации К.М. Бишевского — [1978 г.];
 - Содержание протеина С — метод А.П. Момота, А.Н. Мамаева, Е. В.В. Ельчанинова и др. — [2000 г.];

6. Уровень фибринолиза:

- XIIa-калликреинзависимый фибринолиз(XIIa-ФА) – метод Г.Ф. Еремина и А.Г. Архипова – [1982 г.];

- Плазминоген – метод Момот А.П., Мамаев А.Н., Баркаган З.С. и др. – [1999 г.];

7. Содержание в сыворотке продуктов деградации фибрина:

- Д-димер – метод Janssen et al. (Triage D-dimer) – [1997 г.] в модификации Чини и др – [2003 г.].

Выше указанные методики с техникой их выполнения изложены в руководствах и справочниках по гематологии [11, 96] и авторских статьях.

Сформирована контрольная группа (59 здоровых человек: 36 мужчин и 23 женщины в возрасте от 18 до 55 лет) и определены нормальные показатели системы гемостаза для их сравнения с результатами показателей, полученными у исследуемых больных (таблица 21).

Таблица 21 – Нормальные значения показателей гемостаза у здоровых людей в контрольной группе (59 человек)

Методы исследования	X	$\pm \sigma$	$\pm m$	Нормальные пределы колебаний ($x \pm 1,5 \sigma$)
1	2	3	4	5
АЧТВ, с	35,1	3,6	0,55	30,0-42,0
ПТВ, с	16,4	0,9	0,2	14,0-19,0
ТВ, с	15,5	0,9	0,2	13,0-17,0
фибриноген, г/л	3,4	0,7	0,2	2,0-4,0
Протеин С, %	71,3	17	5,1	54,3-88,3
АТ III, %	100,0	8	2,5	87,0-116,0
Плазминоген, %	100,0	4,4	0,6	93,4-106,6

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5
ХПа-ЗФ, мин	7,3	2,7	0,6	3,2-11,4
О-ФТ, мг/100мл	3,4	0,4	0,02	2,7-4,0
Д-димер, нг/мл	20,0	2,4	0,2	0-250,0
Количество тромбоцитов, *10 ⁹ /л	240,0	14	9,4	180,0-400,0
Фактор Виллебранда, %	100,0	10,6	1,5	81,1-116,0

Резюме

Полученные результаты соответствуют пределам колебаний нормальных значений показателей гемостаза и соответствуют данным литературных справочников [96].

Методы исследования гемостаза, используемые в работе, актуальны и достоверны, и адекватно решают необходимые для работы задачи.

Глава 3

ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КРИОПЛАЗМЕННО-АНТИФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Показатели системы гемокоагуляции и фибринолиза изучены у 172 больных при поступлении (в предоперационном периоде) и использованы для создания патогенетически обоснованных подходов лечения распространённых флегмон мягких тканей.

ДВС-синдром устанавливался на основании ряда критериев согласно шкале JAAM, принятой на заседании Японской ассоциации неотложной медицины в 2008 г в г. Токио.

Критерии ДВС-синдрома по JAAM:

1. Клинические проявления (SIRS более 3) - 1 балл;

2. Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$:

От 80 до 120 и снижение на 30 % - 1 балл;

От 50 до 80 и ниже - 3 балла;

3. Продукты деградации фибрина (Д-димер), мкг/мл:

От 10 до 25 - 1 балл;

Более 25 - 3 балла;

4. ПТВ, с (более 1,2) - 1 балл.

Сумма баллов более 4 соответствовала наличию у больных ДВС-синдрома, а сумма от 1 до 4 баллов соответствовала септической коагулопатии [199]. По данным проведенных тестов согласно шкале JAAM наличие ДВС-синдрома было отмечено у 114 (66,3%) обследованных больных, а септической коагулопатии — у 58 (33,7%).

У больных распространёнными флегмонами мягких тканей на фоне повышения фактора Виллебранда развивались септическая коагулопатия и ДВС-синдром, так по данным общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ) выявлялась

гипокоагуляция, так же отмечался дефицит антитромбина III и падение уровня протеина С (таблица 22).

При этом почти у половины больных отмечена неоднородность показателей различных тестов, что так же свидетельствовало о наличии септической коагулопатии и характерно для ДВС-синдрома [10, 43, 96, 123, 199].

Высокая частота положительных паракоагуляционных тестов, в частности орто-фенантролинового, так же подтверждали наличие септической коагулопатии и ДВС-синдрома у этих больных. Так у всех исследуемых пациентов отмечался повышенный уровень РФМК по О-ФТ, который в среднем составил $21,99 \pm 6,2$ мг/100мл, что в 6,5 раз превосходит среднее значение в контрольной группе ($p < 0,001$).

Таблица 22 – Показатели системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Тесты	Контрольная группа		Больные		Р
	Х	$\pm\sigma$	Х	$\pm\sigma$	
АЧТВ, с	35,1	3,6	48,48	7,1	$p < 0,001$
ПТВ, с	16,4	0,9	20,5	6,2	$p < 0,001$
ТВ, с	15,5	0,9	39,18	9,7	$p < 0,001$
Фибриноген, г/л	3,4	0,7	5,44	3,8	$p < 0,001$
Протеин С, %	71,3	17	52,4	17,3	$p = 0,006$
АТ III, %	100,0	8,0	56,87	16,2	$p < 0,001$
Плазминоген, %	100,0	4,4	59,52	13,1	$p < 0,001$
ХIIa-3Ф, мин	7,3	2,7	55,4	11,8	$p < 0,001$
О-ФТ, мг/100мл	3,4	0,4	21,99	6,2	$p < 0,001$
Д-димер, нг/мл	20,0	0,2	3454,6	2550,7	$p < 0,001$
Тромбоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$	240,0	14,0	200,23	204,9	$p = 0,031$
Фактор Виллебранда, %	100,0	10,6	424,8	134,5	$p < 0,001$

Наиболее информативными среди паракоагуляционных тестов являются орто-фенантролиновый, что отмечено и З.С. Баркаганом [10]. О-ФТ тест при ДВС-синдроме позволяет количественно оценить уровень тромбинемии.

Значительные изменения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей отмечены и в системе фибринолиза, что видно по данным удлинения ХПа-ЗФ и падения уровня плазминогена.

Кроме этого показательным является определение производных фибрина. Так по данным Д-димера показатели в группе больных в 172,7 раза превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$).

Результаты изменений показателей гемостаза у больных с различными вариантами течения распространённых флегмон мягких тканей представлены в таблице 23.

Таблица 23 – Изменение показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза при различных формах течения распространённых флегмон мягких тканей

Тесты	Тяжесть течения						P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Средне-тяжёлое (1)		Тяжёлое (2)		Крайне тяжелое (3)				
	X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$			
АЧТВ, с	40,1	0,9	46,12	2,5	55,58	4,1	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
ПТВ, с	14,04	1,4	17,77	1,3	26,74	7,5	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
ТВ, с	26,94	1,7	37,42	2,7	48,2	6,8	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
Фибриноген, г/л	10,5	1,0	9,53	1,1	2,44	0,4	p=0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p=0,035				
Протеин С, %	65,13	7,6	56,67	12,4	46,87	17,8	p=0,035	p=0,042	p=0,002
P ₀	p=0,050		p=0,008		p=0,001				
АТ III, %	72,8	2,7	64,1	3,2	41,2	13,5	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
Плазминоген, %	73,7	4,1	64,6	3,9	46,6	8,8	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001		< 0,001	< 0,001	< 0,001
ХПа-3Ф, мин	46,8	6,8	58,1	5,1	63,0	3,3	p<0,001	p=0,021	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
О-ФТ, мг/100мл	13,86	1,8	20,31	1,8	28,38	2,0	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
Д-димер, нг/мл	773,1	291,4	2608,6	331,2	6036,4	1869,9	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	536,6	136,3	129,23	14,5	75,5	28,9	p<0,001	p<0,001	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				
Фактор	260,58	96,8	351,49	72,3	553,3	60,2	p=0,126	p<0,001	p<0,001
Виллебранда, % P ₀	p=0,001		p<0,001		p<0,001				

Примечание: P₀ – достоверность различий показателей в группе больных и контрольной группе.

По данным таблицы выявлено, что у пациентов со средне-тяжёлым течением распространенных флегмон мягких тканей имелся ряд нарушений, которые свойственны септической коагулопатии. А при тяжёлом и крайне тяжёлом течении большинство изменений показателей были более выраженными и соответствовали ДВС-синдрому. Наиболее информативными оказались изменения показателей тромбоцитов, О-ФТ, ХIIа-ЗФ, Д-димера. Так по полученным данным при увеличении тяжести течения гнойного процесса отмечалось падение уровня тромбоцитов, увеличение О-ФТ, ХIIа-ЗФ, Д-димера. Относительно тяжести течения распространённых флегмон мягких тканей отмечалось более выраженное падение уровня АТ III, плазминогена и протеина С.

Так же отмечено нарастание фактора Виллебранда относительно тяжести течения гнойно-некротического процесса, который превышал при крайне тяжёлом течении воспаления аналогичные показатели при средне-тяжёлом и тяжёлом течении заболевания соответственно в 2,1 ($p<0,001$) и 1,6 раз ($p<0,001$).

Положительные паракоагуляционные тесты отмечались у больных независимо от формы течения распространённых флегмон мягких тканей. Орто-фенантролиновый тест обнаруживал РФМК и при крайне тяжёлом течении распространённых флегмон мягких тканей в фазу глубокой гипокоагуляции и гипофибриногенемии.

При анализе данных О-ФТ выявлено увеличение уровня РФМК у больных с крайне тяжёлым течением распространенных флегмон мягких тканей по сравнению со средне-тяжёлым течением на 14,52 мг/100мл ($p<0,001$).

Следовательно, О-ФТ можно считать показательным паракоагуляционным тестом, который позволяет оценить степень тромбинемии количественно.

Наблюдается усиление депрессии фибринолиза при нарастании тяжести течения гнойно-некротического процесса по данным ХIIа-ЗФ и плазминогена. Так показатель ХIIа-ЗФ при крайне тяжёлом течении превышал показатель при средне-тяжёлом и тяжёлом течении распространенных флегмон мягких тканей в 1,4 ($p<0,001$) и 1,1 раз ($p=0,021$) соответственно. А падение уровня плазминогена при крайне тяжёлом течении воспалительного процесса превышало аналогичный

показатель при средне-тяжелом и тяжелом течении заболевания в 1,6 ($p<0,001$) и 1,4 раза ($p<0,001$) соответственно.

Наращение тяжести течения гнойно-некротического процесса показывает и содержание в сыворотке крови Д-димера. При тяжёлом и крайне тяжелом течении распространённых флегмон мягких тканей выявлено значительное повышение данного показателя. Так показатель Д-димера при крайне тяжелом течении заболевания превышал данный показатель при средне-тяжелом и тяжелом течении воспалительного процесса соответственно в 7,8 ($p<0,001$) и 2,3 раза ($p<0,001$). При чем частота выхода показателей Д-димера за пределы $X\pm 2\sigma$ нормы выявила, что эти изменения встречались независимо от тяжести течения распространённых флегмон мягких тканей, то есть во всех случаях - 100%. Следовательно, Д-димер можно считать маркером показательным для ДВС-синдрома.

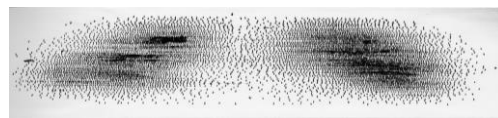
Полученные данные свидетельствовали о развитии септической коагулопатии у больных со средне-тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей и ДВС-синдрома у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением, на что указывали депрессия фибринолиза, дефицит антитромбина III, пламиногена и протеина C, увеличение тромбинемии, падение уровня тромбоцитов и увеличение фактора Виллебранда. В результате развивающегося ДВС-синдрома крови образуются микросгустки и клеточные агрегаты, с блокадой микроциркуляторного русла в очаге поражения и паренхиматозных органах, это приводит к гипоксии, нарушению перфузии и как следствию дисфункции органов и систем. Это способствует распространению гнойно-некротического процесса и препятствует проникновению антибиотиков и ингибиторов протеиназ в гнойно-воспалительные очаги и паренхиматозные органы.

Блокада микроциркуляции, вызванная возникновением и прогрессированием септической коагулопатии с развитием ДВС-синдрома, усугубляет тяжесть течения и способствует распространению воспалительного процесса. Эти данные подтверждаются исследованиями Я.Н. Шойхета [130], З.С. Баркагана [10], Е.А. Цеймаха [124]. Так наглядно нарушение микроциркуляции

показано на реопульмонографических и сканографических исследованиях, выполненных при лечении острой эмпиемы плевры и инфекционных деструкций лёгких. Для иллюстрации приводим радиоизотопные сканограммы больных. Больной 57 лет с диагнозом постпневмонический абсцесс правого лёгкого, правосторонняя эмпиема плевры, сепсис, острая дыхательная недостаточность и пациент 56 лет с диагнозом острый абсцесс правого легкого, осложненный пиопневмотораксом, септициемией, острой дыхательной недостаточностью из наблюдений Е.А. Цеймаха (рисунок 1 и рисунок 2) [124]. Больные доставлены в клинику в крайне тяжёлом состоянии. На радиоизотопных сканограммах отмечалось резкое снижение кровотока в правом лёгком. Больные получали интенсивную комплексную терапию с использованием криоплазменно-антиферментной терапии. После проведённого лечения микроциркуляция в правом лёгком полностью восстановилась. Больные выписаны с выздоровлением.

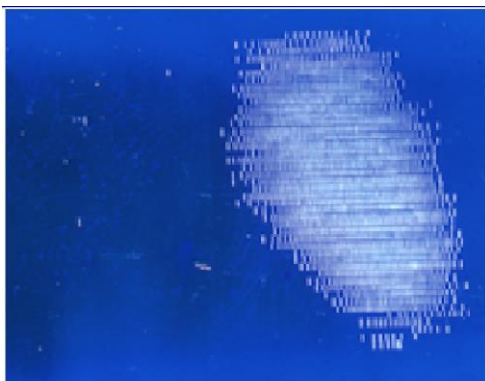


А

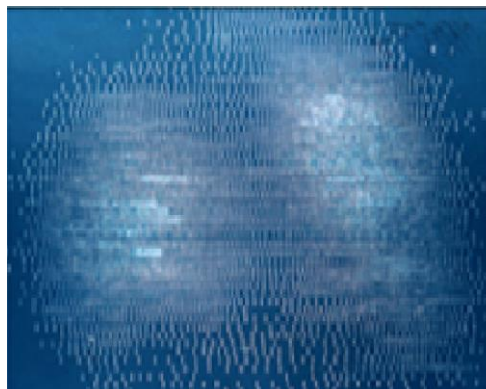


Б

Рисунок 1 – Радиоизотопные сканограммы легких больного 57 лет
А – при поступлении в клинику; Б – после лечения



А



Б

Рисунок 2 – Радиоизотопные сканограммы легких больного 56 лет
А – при поступлении в клинику; Б – после лечения.

Без сомнения, блокада микроциркуляторного русла препятствует проникновению антибиотиков и других лекарственных средств в очаги воспаления. При современном арсенале антибактериальных средств, улучшение лечения различных форм течения распространённых флегмон мягких тканей может быть связано с улучшением микроциркуляторного кровотока в гнойно-воспалительных очагах и паренхиматозных органах, за счёт купирования септической коагулопатии и развивающегося ДВС-синдрома.

Представилось целесообразным испытать у больных распространёнными флегмонами мягких тканей, имеющей положительный эффект у больных острой эмпиемой плевры, по данным Е.А. Цеймаха [124], переливание свежезамороженной плазмы, которая включает все естественные проферменты с их активаторами, а также антитромбин III и плазминоген, совместно с гепарином и ингибиторами протеолиза (апротинин). Раньше трансфузии свежезамороженной плазмы были успешно применены З.С. Баркаганом для лечения тромбофилий [10]. Целью применения являлось купирование септической коагулопатии и ослабление ДВС-синдрома, повышение доступности гнойно-воспалительных очагов к антибиотикам и ингибиторам протеиназ, снижение протеолиза в мягких тканях, улучшение микроциркуляции в поражённых паренхиматозных органах и профилактика полиорганной недостаточности. Ранее в случаях применения только гепаринотерапии в различных дозировках, на большом количестве аналогичных пациентов мы убедились в недостаточной эффективности подобного метода лечения. Нами применён криоплазменно-антиферментный комплекс, включающий СЗП (со всеми проферментами и их ингибиторами), совместно с гепарином для усиления активности вводимого АТ III и препятствия свёртывания плазмы тромбином, циркулирующим в крови, а также ингибиторы протеиназ широкого спектра действия. Так же использована дополнительно инфузионная терапия, улучшающая микроциркуляторный кровоток с гемореологией (пентоксифиллин, реополиглюкин, никотиновая кислота).

Подбор необходимых дозировок СЗП (300-900 мл в сутки с гепарином по 2,5 тыс. ЕД на 200 мл вводимой плазмы) осуществлялся относительно тяжести

течения гнойно-некротического процесса и характера изменений показателей системы гемостаза. Одновременно применялся гепарин в дозировке от 5 до 30 тыс. ЕД за сутки в ПЖК околопупочной области. Ингибиторы протеиназ (апротинин 100-200 тыс АЕ) так же подбирались относительно тяжести течения гнойно-некротического процесса и нарушений системы гемокоагуляции и фибринолиза. Ингибиторы вводились в течение 4-6 суток. В дальнейшем выполнялись инфузии СЗП (400-800 мл 3-4 раза в неделю) и гепарин 2,5-5 тыс ЕД каждые 6 часов.

Состав криоплазменно-антиферментного комплекса подбирался, учитывая течение гнойно-воспалительного процесса, исходные показатели системы гемокоагуляции и фибринолиза (таблица 24). При средне-тяжёлом течении распространённых флегмон мягких тканей с ограниченными гнойно-некротическими поражениями (кожа, ПЖК, поверхностная фасция), не имеющих выраженных клинических симптомов, с гиперкоагуляцией, незначительным снижением физиологических антикоагулянтов (АТ-III до 70-90%, протеина С до 60-70%) и плазминогена (до 75-85%), умеренной тромбинемией (О-ФТ до 13,8 мг/100мл), разумным было применение умеренных дозировок СЗП (200-400 мл в сутки внутривенно с 2,5 тыс гепарина на каждые 200 мл вводимой плазмы) с большими дозировками гепарина (20 тыс ЕД в сутки подкожно). При тяжёлом течении распространённых флегмон мягких тканей с деструкцией фасции в виде некротизирующего фасциита, а также поражением глубжележащих фасциальных структур и мышечных футляров, с выраженными клиническими симптомами, сепсисом и полиорганной недостаточностью, значительным угнетением противосвёртывающей системы, умеренно выраженным снижением физиологических антикоагулянтов (АТ-III до 60-70%, протеина С до 50-60%) и плазминогена (до 65-75%), умеренной депрессией фибринолиза, умеренно выраженной тромбинемией (ОФТ 13,8-22,3 мг/100мл), целесообразным было назначение СЗП в больших дозировках (400-700 мл за 1-2 раза с гепарином по 2,5 тыс ЕД на каждые 200 мл вводимой плазмы), гепарин в малых, либо средних дозировках (10 тыс ЕД в сутки подкожно), а также ингибиторы протеиназ в

средних дозировках (апротинин в первые сутки 100 тыс АЕ, далее по 80-100 тыс. АЕ в день 3-6 суток). При крайне тяжелом течении распространенных флегмон мягких тканей с бурной клинической симптоматикой, поражением глубоких мягкотканых структур (фасциальные структуры, мышцы с формированием пиомиозита и мионекроза), без тенденции к отграничению, прогрессирующей полиорганной недостаточностью, септическим шоком на фоне развившейся гипокоагуляции и гиперфибринолиза, с выраженным падением физиологических антикоагулянтов (АТ-III менее 60%, протеина С менее 50%) и плазминогена (менее 65%), выраженной тромбинемией (ОФТ выше 22,3 мг/100 мл), целесообразным было назначение СЗП в больших дозировках (700-900 мл за 1-2 раза с гепарином по 2,5 тыс. ЕД на каждые 200 мл вводимой плазмы) и ингибиторы протеиназ в больших дозировках (апротинин в первые сутки 200 тыс АЕ, далее по 100 тыс АЕ в день 3-6 суток). Применение криоплазменно-антиферментного комплекса осуществлялось до полного купирования септического процесса (на протяжении 10-14 дней). Далее 2-3 раза в неделю трансфузии СЗП (200-400 мл с 2,5 тыс. ЕД гепарина на каждые 200 мл вводимой плазмы).

Таблица 24 – Определение состава криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Клинические симптомы	Изменения гемостаза	Состав криоплазменно-антиферментного комплекса
Отграниченное гнойно-некротическое поражение (кожа, ПЖК, поверхностная фасция), не имеющее выраженных клинических симптомов - локальная гнойная инфекция.	Снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III до 75-85%, протеина С до 60-70%) и плазминогена (до 75-90%) незначительное, умеренная тромбинемия (О-ФТ до 13,8 мг/100мл)	СЗП — малые и средние дозировки (200-400 мл в сутки) Гепарин — большие дозировки (20-30 тыс. ЕД в сутки)
Деструкция фасции в виде некротизирующего фасциита, гнойный, либо гнилостный экссудат, а также поражение глубжележащих фасциальных структур и мышечных футляров, с выраженным проявлением клинических симптомов, сепсисом и полиорганной недостаточностью.	Снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III до 60-75%, протеина С до 50-60%), плазминогена (до 65-75%) умеренное, умеренно выраженная тромбинемия (ОФТ 13,8-22,3 мг/100мл)	СЗП — средние дозировки (400-600 мл в сутки) Гепарин — малые или средние дозировки (10-20 тыс. ЕД в сутки) Ингибиторы протеиназ — средние дозировки (апротинин 80-100 тыс АЕ в течении 5-6 суток, а в первые сутки 100 тыс АЕ)
Распространённый процесс, с гнилостным экссудатом без тенденции к отграничению, занимающий глубокие пространства мягких тканей (фасциальные структуры, мышцы с формированием пиомиозита и мионекроза), с выраженным нарастающим течением клинических симптомов, прогрессирующей полиорганной недостаточностью и септическим шоком.	Снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III ниже 60%, протеин С ниже 50%), плазминогена (ниже 65%) выраженное, выраженная тромбинемия (ОФТ выше 22,3 мг/100мл)	СЗП — большие дозировки (600-900 мл за 1-2 раза в сутки) Гепарин — малые дозировки (до 10 тыс. ЕД в сутки) Ингибиторы протеиназ — большие дозировки (апротинин 100-200 тыс АЕ в течении 5-6 суток, а в первые сутки 200 тыс АЕ).

У больных со средне-тяжёлым течением (средний бал по APACHE II — $2,79 \pm 0,71$, SOFA — $1,21 \pm 0,53$) распространённых флегмон мягких тканей с отграниченным гнойным процессом, который занимал 1 анатомическую область, проявляющийся умеренными изменениями противосвёртывающей системы, дефицитом АТ III, протеина С, умеренным угнетением системы фибринолиза (снижение плазминогена) — использовали СЗП в малых или средних дозировках и гепарин в больших дозировках. Данная группа включала 24 больных.

Для иллюстрации эффективности лечения приводим наблюдение:

Больная, 55 лет, госпитализирована в клинику 17.05.2018 г. Предъявляла жалобы на боли интенсивного распирающего характера, отек и покраснение лица, сужение глазных щелей, наличие раны с некрозами серого цвета в области лба, верхнего века, височной области слева, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, слабость. Считает себя больной около 10-ти суток, когда после травмы в быту (упала и ударилась лбом) образовалась рана в области лба. Самостоятельно не лечилась. За помощью не обращалась. В динамике появились отек, гиперемия верхнего века, височной области и лба, некрозы в области раны, повысилась температура тела. При поступлении общее состояние средней степени тяжести (APACHE II — 4 балла, SOFA — 1 балл), отмечается незначительная дезориентация и возбуждение, бледность кожных покровов. Частота дыханий - 23 в мин. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов не отмечается, сердечный ритм правильный, ЧСС 91 в минуту, АД-170/90 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю рёберной дуги, перитониальных симптомов нет. Диурез за сутки 900 мл. Локальный статус: в лобной, височной области с переходом на верхнее веко и теменную область слева умеренный отек и гиперемия. Глазные щели с обеих сторон сужены, самостоятельно не открываются. В лобной, височной областях с переходом на верхнее веко и теменную область влажный некроз серого, местами черного цвета размером 10,0 x 11,0 см, с гнойным отделяемым. От теменной до затылочной области слева инфильтрат 10,0 x 8,0 см. Пальпация резко болезненна. Температура кожных покровов локально вокруг некроза повешена. Симптом флюктуации

отрицательный. Поднижнечелюстные лимфоузлы увеличены с обеих сторон в диаметре до 1,9 см, плотной консистенции, при пальпации безболезненные, подвижные (рисунок 3А). Анализы от 17.05.18 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л – 137, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) – 33,0 (юн. – 0, пал. – 16, сег. – 81, мон. – 11, лим. – 9), СОЭ, мм/ч – 52. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л – 64,8; мочевины, ммоль/л – 12,0; креатинин, ммоль/л – 135,6; билирубин общий (прямой – непрямой), ммоль/л – 31 (10-21); АЛТ, Е/л – 59; АСТ, Е/л – 51; К, ммоль/л – 5,8; Na, ммоль/л – 149,3; сахар крови, ммоль/л – 5,9. Общий анализ мочи: удельный вес – 1020, белок – отрицательно, ацетон – отрицательно, сахар – отрицательно. УЗИ мягких тканей головы: лоцируется утолщение, неоднородное за счет линейных участков сниженной эхогенности, структура однородная, без кровотока при ЦДК. В теменной и затылочной области вдоль свода черепа лоцируется свободная жидкость (выпот) сниженной эхогенности, однородной структуры, кровотока при ЦДК нет. Заключение: признаки флегмоны мягких головы и лица (рисунок 4А)



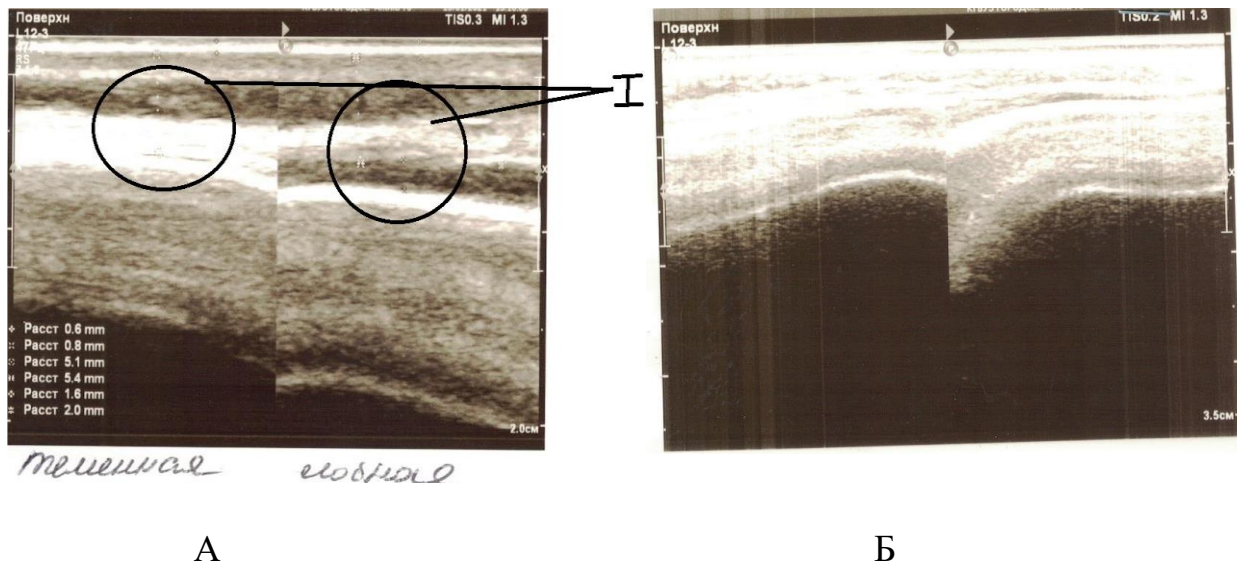
А

Б

В

Рисунок 3 – Гнойно-некротический процесс у больной 55 лет:

А) до начала лечения, Б) после оперативного лечения, В) после очищения ран



А

Б

Рисунок 4 – УЗИ мягких тканей головы больной 55 лет:

А) до начала лечения (I – скопление экссудата в мягких тканях), Б) при выписке

Выставлен диагноз: Распространенная гнойно-некротическая флегмона лобной, височной, теменной области и верхнего века.

В экстренном порядке проведено оперативное вмешательство - вскрытие и дренирование флегмоны лица и волосистой части головы, некрэктомия кожи, подкожно-жировой клетчатки и поверхностной фасции лобной, височной области и верхнего века, при ревизии инфильтратов из линейного разреза 16,0 см от лобной через теменную до затылочной области вскрыт гнойник. Получено 65 мл гноя желто-зеленого цвета с неприятным запахом. Сухожильный шлем местами с некрозами серого цвета, подкожно-жировая клетчатка пропитана гноем. Некротически измененная подкожно-жировая клетчатка и участки некротически измененного сухожильного шлема удалены. Установлен марлевый дренаж в раны волосистой части головы, лба и верхнего века (рисунок 3Б). Бактериологическое исследование из раны - *staphylococcus aureus* (10^5 КОЕ), чувствительный к ряду антибактериальных препаратов (пенициллины (кроме оксациллина), цефалоспорины 1-4 поколения (кроме цефиксима, цефокситина, цефтазидима), карбапенемы, клиндамицин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, амикацин).

Больной назначена антибактериальная терапия (ципрофлоксацин и цефазолин), раствор хлорида натрия 0,9%, раствор глюкозы 5 %, хлоропирамин, тиосульфат натрия, кетопрофен внутривенно.

На фоне проводимой терапии, состояние больной средней степени тяжести (APACHE II – 3 балла, SOFA – 1 балл). Ориентация в пространстве и времени сохранена, возбуждена. Болевой синдром сохранялся, отмечался высокий субфебрилитет до 37,9°C. АД=150/95 мм рт. ст. Пульс 88 в минуту. Диурез за сутки 1400 мл. Локальный статус: гиперемия в лобной, височной области с переходом на верхнее веко незначительно уменьшились. Сохранялся отек выше указанных областей. Глазные щели с обеих сторон сужены, самостоятельно не открываются. Под общим обезболиванием оперативное лечение – ревизия п/о ран и мягких тканей лба и верхнего века. Подкожно-жировая клетчатка, фасция лба и верхнего века пропитаны гноем, с некрозами серого цвета. Выполнена некрэктомия пораженных участков фасций и подкожно-жировой клетчатки, мышцы жизнеспособны. Лабораторные анализы от 19.05.18 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 121, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 24,8 (юн - 0, пал - 12, сег - 80, мон - 10, лим – 5), СОЭ, мм/ч — 43. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 67,2; мочевины, ммоль/л — 9,5; креатинин, ммоль/л — 125,4; билирубин общий (прямой - непрямой), ммоль/л — 25,2 (6,4-18,8); АЛТ, Е/л — 50; АСТ, Е/л — 50; К, ммоль/л — 5,4; Na, ммоль/л — 143,8.

Продолжена инфузионная, антибактериальная терапия.

Исследование системы гемостаза выявляли наличие коагулопатии, с гиперкоагуляцией, гиперфибриногенемией, угнетением физиологических антикоагулянтов и депрессией фибринолиза (таблица 25).

Таблица 25 – Исследование системы гемостаза у больной 55 лет

Тесты	При поступлении	При выписке
1	2	3
АЧТВ, с	56,5	38,2
ПТВ, с	18,2	12,4

Продолжение таблицы 25

1	2	3
ТВ, с	31,2	20
Фибриноген, г/л	7,2	3,8
Протеин С, %	65,6	101,2
АТ III, %	70	99,1
О-ФТ, мг/100мл	16	5
Плазминоген, %	65	87,3
ХПа-3Ф, мин	47,2	28,9
Д- димер, нг/мл	736	100
Количество тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	527	206
Фактор Виллебранда, %	253,2	138,3

Учитывая тяжесть течения заболевания больной к лечению подключен криоплазменно-антиферментный комплекс. Комплекс включал трансфузии свежезамороженной плазмы (2000 мл в течение 5 дней) и гепарин (20 тыс ЕД в сутки в течение 10 дней, далее по 5 тыс. ЕД) в ПЖК околопупочной области.

После 5-ти суток использования криоплазменно-антиферментного комплекса болевой синдром в области лица и волосистой части головы снизился, температура тела нормализовалась. Состояние удовлетворительное (APACHE II — 0 балла, SOFA – 0 балл). В сознании, адекватна. АД= 130/85 мм.рт.ст. Пульс 81 в минуту. Живот при пальпации мягкий, болезненности не отмечается. Диурез 1350 мл. Локально: гиперемия купировалась, уменьшился отек лобной, височной области, верхнего века. Глазные щели с обеих сторон сужены, самостоятельно открываются. В лобной, височной области и области верхнего века формируется некроз подкожно-жировой клетчатки, без четкой зоны демаркации. Бактериологическое исследование раневого экссудата - *pseudomonas aeruginosa* (10^5 КОЕ) чувствительная к ряду антибиотиков (ципрофлоксацин, меропенем). Бактериологическое исследование периферической крови: роста микрофлоры нет. Лабораторные анализы от 22.05.18 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л – 130, Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) – 11,5 (пал - 4, сег - 66, мон - 11, лим – 5), СОЭ, мм/ч — 40. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л – 61,4;

мочевина, ммоль/л – 7,0; креатинин, мкмоль/л – 100,2; билирубин общий (прямой – непрямой), мкмоль/л – 12 (4,4-7,6); АЛТ, Е/л – 40; АСТ, Е/л – 41; К, ммоль/л – 4,8; Na, ммоль/л – 142,1.

Местное лечение дополнено борной кислотой.

На 8-е сутки состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное, адекватна. Температура тела в норме. АД=120/80 мм.рт.ст. Пульс 78 в минуту. Диурез 1900 мл. Локальный статус: отека, гиперемии лобной, височной, теменной, областей и верхнего века нет. Глазная щель справа открыта, слева сужена, самостоятельно открывается. Послеоперационные раны в лобной и височной областях, области верхнего века 10,0 х 11,0 см, в теменной области рана 13,0 х 5,0 см. Раны заполняются грануляционной тканью, местами скудно в области подкожно-жировой клетчатки и кожи участки сформированных вторичных некрозов черного цвета, отделяемое серозное. Выполнена вторичная хирургическая обработка ран с некрэктомией.

На 10-е сутки состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Отмечается незначительная периодическая болезненность в области послеоперационных ран. Температура тела в норме. АД=125/70 мм рт. ст. Пульс 73 в минуту. Диурез 2100 мл. Локальный статус: отека, гиперемии лобной, височной, теменной, областей и верхнего века нет. Глазная щель справа открыта, слева сужена, самостоятельно открывается. Послеоперационные раны в лобной, височной областях и области верхнего века 10,0 х 11,0 см, в теменной области рана 13,0 х 5,0 см. Раны чистые, заполнены грануляционной тканью, отделяемого нет. В теменной области на рану наложены вторичные швы. Бактериологическое исследование раны: роста микрофлоры нет.

На 12-е сутки при осмотре больной состояние удовлетворительное (APACHE II – 0 балла, SOFA – 0 балл). Сознание ясное, адекватна. Жалоб не предъявляет. АД= 120/70 мм рт. ст. Пульс 71 в минуту. Диурез 2000 мл. Локальный статус: отека, гиперемии лобной, височной, теменной, областей и верхнего века нет. Глазная щель справа открыта, слева сужена, самостоятельно открывается. Рана в лобной, височной областях с переходом на верхнее веко 10,0

х 11,0 см, чистая, фибрина нет, полностью заполнена грануляционной тканью, отделяемого нет. Швы в теменной области без воспаления, отделяемого нет (рисунок 3В). Анализы от 29.05.18 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 131; Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 6,4; СОЭ, мм/ч — 25. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 68; мочевины, ммоль/л — 5,7; креатинин, мкмоль/л — 73,3; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 11 (3,4-7,6); АЛТ, Е/л — 11; АСТ, Е/л — 15; К, ммоль/л — 4,1; Na, ммоль/л — 135,7. УЗИ мягких тканей головы: при сканировании свободной жидкости в мягких тканях нет (рисунок 4Б).

30.05.19 больная выписана из стационара под наблюдение хирурга поликлиники по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Спустя 4 месяца контрольный осмотр показал отсутствие признаков заболевания.

Итак, при распространенной флегмоне мягких тканей со средне-тяжёлым течением, проявляющейся отграниченным гнойно-некротическим процессом, развивается септическая коагулопатия со снижением АТ III, протеина С, умеренной тромбинемией и депрессией фибринолиза. При этом использование дополнительно в составе комплексного лечения криоплазменно-антиферментной терапии (средних доз СЗП и больших доз гепарина) повысило эффективность базисного лечения, что способствовало купированию гнойно-некротического процесса и выздоровлению больной.

У больных с тяжёлым течением (средний бал по APACHE II — $8,36 \pm 4,1$, SOFA — $5,08 \pm 0,61$) распространённых флегмон мягких тканей, проявляющимся распространённым гнойно-некротическим процессом, без тенденции к отграничению, который занимал 2 анатомические области, с сепсисом и полиорганной недостаточностью, с выраженными изменениями противосвёртывающей системы, значительным дефицитом АТ III, плазминогена, протеина С и депрессией системы фибринолиза — использовали СЗП в больших дозировках, гепарин в малых или средних дозировках, а так же ингибиторы протеиназ в средних дозировках. Данная группа включала 50 больных.

Для иллюстрации эффективности лечения приводим наблюдение:

Больная 63 лет, госпитализирована в клинику 21.02.2019 г. с жалобами на интенсивные боли, отёк и покраснение большой половой губы, лобковой области и бедра справа, повышение температуры тела до 39°C, выраженную слабость. Считает себя больной около 15-ти суток, причину заболевания уточнить не может. При поступлении состояние больной тяжёлое, дезориентирована, возбуждена (APACHE II — 10 баллов, SOFA – 5 баллов). Отмечается бледность кожных покровов, липкий пот. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается, ЧД - 26 в минуту, тоны сердца ритмичные, ЧСС - 95 в минуту, АД-100/60 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень по краю реберной дуги, перитонеальные симптомы отрицательные. Диурез 700 мл в сутки. Локальный статус: в лобковой, паховой областях с переходом на половую губу, ягодицу и бедро справа отмечается выраженный отек и гиперемия. Кожные покровы бедра и паховой области с синюшным компонентом. В паховой области и области половой губы справа - множественные раны до 2 см в диаметре, с некрозами черного цвета, отделяемое гнойное зловонное. В лобковой области инфильтрат 7,0 x 7,0 см, в области бедра инфильтрат 18,0 x 15,0 см. При пальпации вышеуказанных областей выраженная болезненность, локально температура кожных покровов повышена, симптом флюктуации в области бедра положительный, в остальных областях не определяется. Паховые лимфоузлы с обеих сторон увеличены до 2-3 см в диаметре, плотной консистенции, при пальпации болезненные справа, слева безболезненные, подвижные (рисунок 5А). Анализы от 21.02.19 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 107, Лейкоциты, *10⁹/л (лейкоцитарная формула) — 21,0 (юн - 2, пал - 18, сег - 84, мон - 20, лим - 11), СОЭ, мм/ч — 45. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 55,8; мочевины, ммоль/л — 27,4; креатинин, мкмоль/л — 190,1; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 30,6 (10,6-20); АЛТ, Е/л — 75; АСТ, Е/л — 65; К, ммоль/л — 3,1; Na, ммоль/л — 151,1; сахар крови, ммоль/л — 30,3. Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, белок — отрицательно, ацетон — положительно, сахар — отрицательно. Рентгенография органов грудной клетки: правосторонняя полисегментарная пневмония. Гидроторакс справа. УЗИ

плевральных полостей: в плевральной полости справа около 700 мл жидкости. УЗИ мягких тканей промежности, лобка и бедра справа: лоцируется неравномерное утолщение, структура неоднородная за счет линейных участков сниженной эхогенности, кровотока при ЦДК нет. В паховой области и области бедра между мышцами свободная жидкость (выпот) сниженной эхогенности, структура однородная, кровотока при ЦДК нет. Заключение: Обнаружены признаки распространённой флегмоны мягких тканей бедра и паховой области, признаки лимфостаза. (рисунок 6 А, Б).

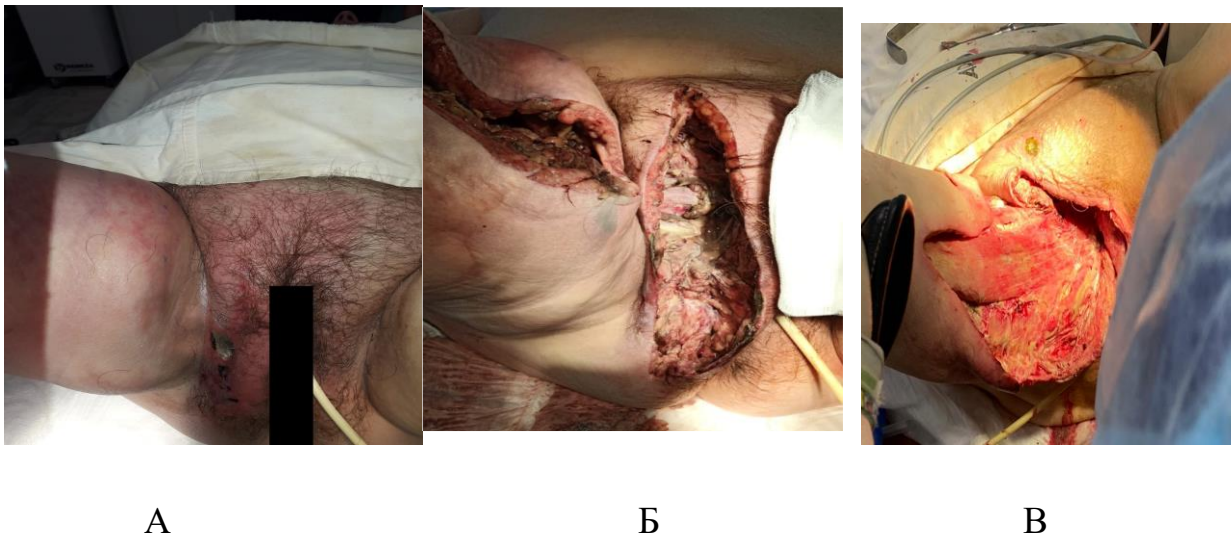
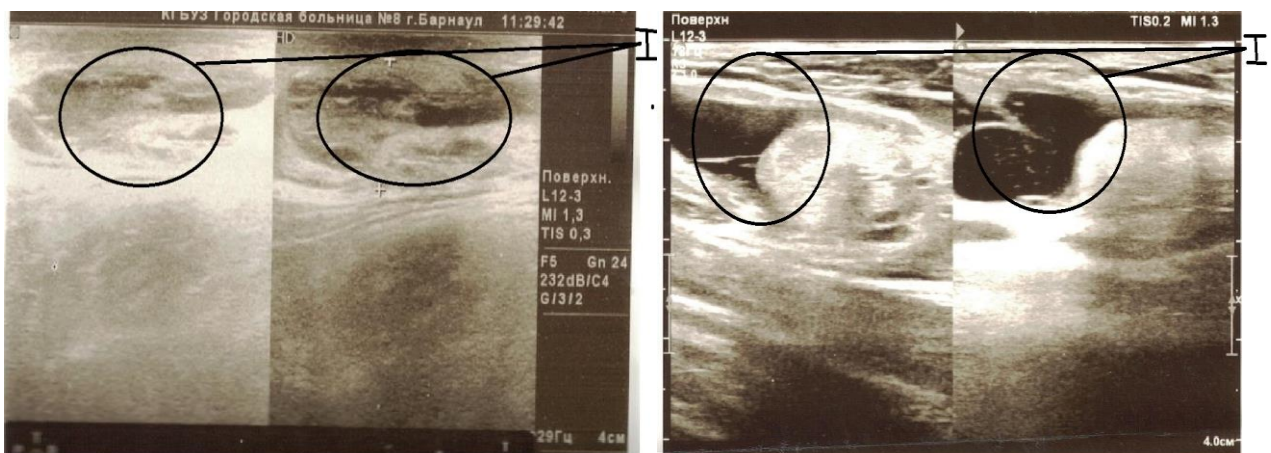
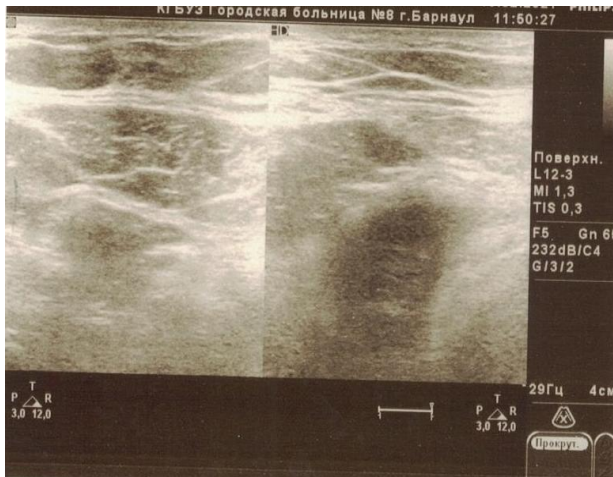


Рисунок 5 – Гнойно-некротический процесс больной 63 лет:

А) до начала лечения, Б) после оперативного лечения, Д) после очищения ран.





В – Паховая область



Г – Бедро

Рисунок 6 – УЗИ мягких тканей голени и стопы больной 63 лет.

А, Б) до начала лечения (I – скопление экссудата в мягких тканях),

В, Г) при выписке

Выставлен диагноз: Распространенная гнойно-некротическая межмышечная флегмона лобковой, паховой областей, большой половой губы, ягодицы и бедра справа. Сепсис. Полиорганная (печечно-почечная) недостаточность. Внебольничная полисегментарная правосторонняя пневмония. Плеврит справа. Интоксикационный психоз. Лимфостаз мягких тканей левой нижней конечности.

По экстренным показаниям оперативное вмешательство - вскрытие и дренирование флегмоны лобковой, паховой областей, некрэктомия кожи, подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции паховой области и лобка. Получено 150 мл гноя бурого-зеленого цвета со зловонным запахом. При ревизии гнойник распространяется на ягодицу. Рана расширена на ягодицу. Получено до 70 мл бурого - зеленого гноя со зловонным запахом. Вскрыта флегмона бедра, при ревизии поверхностная фасция бедра с некрозом, портняжная мышца и латеральная головка четырехглавой мышцы пропитаны гноем с некрозами. Получено до 190 мл бурого - зеленого гноя со зловонным запахом. Некротически измененные подкожно-жировая клетчатка, поверхностная фасция бедра, портняжная мышца и латеральная головка четырехглавой мышцы иссечены.

Установлен марлевый дренаж в раны бедра и промежности (рисунок 5Б). Бактериологическое исследование из раны - *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae* (10^5 КОЕ), чувствительные к ряду антибактериальных препаратов (цефалоспорины 1-4 поколения (кроме цефиксима, цефокситина, цефтазидима), карбапенемы, клиндамицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, гентамицин, меропенем).

Больной назначена: антибактериальная терапия (ципрофлоксацин, бакперазон, метронидазол); дезинтоксикационная терапия (раствор хлорида натрия 0,9%, раствор Рингера, тиосульфат натрия); анальгетики (кетопрофен) внутривенно. Дополнительно проводился форсированный диурез (после инфузии раствора хлорида натрия и Рингера, введение фуросемида внутривенно).

На фоне проводимой терапии у больной состояние средней степени тяжести (APACHE II — 9 баллов, SOFA — 5 баллов). Дезориентирована, возбуждена. Сохранялся выраженный болевой синдром, высокий фебрилитет до $38,5^{\circ}\text{C}$. АД=95/65 мм.рт.ст. Пульс 91 в минуту. Диурез 900 мл в сутки. Локальный статус: Гиперемия лобковой, паховой областей и правого бедра уменьшились. Сохранялся умеренный отек лобковой, паховой областей, большой половой губы и бедра справа. В области бедра рана 20,0 x 12,0 см. В паховой области с переходом на лобковую область и через большую половую губу на ягодицу рана 23,0 x 13,0 см. Выполнена ревизия после операционных ран и мягких тканей паховой, лобковой областей и бедра. Подкожно-жировая клетчатка, фасции бедра и паховой области пропитаны гноем, с некрозами серого цвета. Выполнена некрэктомия пораженных фасций и ПЖК, мышцы жизнеспособны. Лабораторные анализы от 23.02.19 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 91, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 17,6 (юн - 1, пал - 11, сег - 80, мон - 13, лим - 5), СОЭ, мм/ч — 40. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 61,3; мочевины, ммоль/л — 20,8; креатинин, мкмоль/л — 185,4; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 25,6 (12,4-13,2); АЛТ, Е/л — 70; АСТ, Е/л — 56; К, ммоль/л — 3,4; Na, ммоль/л — 148,7; сахар

крови, ммоль/л — 21,1. Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, белок — отрицательно, ацетон — положительно, сахар — отрицательно.

Продолжена инфузионная, антибактериальная терапия.

По данным рентгенографии органов грудной клетки и УЗИ плевральных полостей произведена пункция плевральной полости (в VII межреберье по средней подмышечной линии) получена серозная жидкость. Выполнено удаление жидкости (светлой серозной) из плевральной полости в объёме 500 мл.

Исследование системы гемостаза выявляли наличие ДВС-синдрома, с тромбинемией, выраженным угнетением физиологических антикоагулянтов и депрессией фибринолиза, значительным истощением противосвёртывающей системы (таблица 26).

Таблица 26 – Исследование системы гемостаза у больной 63 лет

Тесты	При поступлении	При выписке
АЧТВ, с	45,5	39,2
ПТВ, с	23,7	13,8
ТВ, с	30,2	19
Фибриноген, г/л	10,4	4,2
Протеин С, %	55,1	95,8
АТ III, %	62,7	92,7
О-ФТ, мг/100мл	26,7	4,2
Плазминоген, %	58,7	80,1
ХIIa-3Ф, мин	55,3	30,7
Д- димер, нг/мл	2628	197
Количество тромбоцитов, х10 ⁹ /л	119	284
Фактор Виллебранда, %	352,7	254,2

Учитывая тяжесть течения гнойно-воспалительного процесса, дополнительно использовался криоплазменно-антиферментный комплекс. Состав комплекса: СЗП (3000 мл за 6 дней), гепарин (10 тыс. ЕД в сутки в течении 9 дней, далее 5 тыс. ЕД в сутки 10 дней) в ПЖК околопупочной области и ингибиторы протеиназ (апротинин 500 тыс. АЕ за 4 дня).

После 8-ми суток использования криоплазменно-антиферментного комплекса болевой синдром в области поражения уменьшился. Температура тела снизилась до нормальных значений. Состояние стало удовлетворительным (APACHE II — 5 баллов, SOFA – 2 баллов). Сознание больной ясное, адекватно. АД=110/70 мм.рт.ст. Пульс 85 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Диурез 1200 мл. Локально: гиперемия и отек лобковой, паховой областей и правого бедра купировались. В области бедра рана 20,0 x 12,0 см. В паховой области с переходом на лобковую область и через большую половую губу на ягодицу рана 23,0 x 13,0 см. В области послеоперационных ран формируется некроз кожи и подкожно-жировой клетчатки, четкой зоны демаркации нет, отделяемое гнойное умеренное. Бактериологический посев из раны - *acinetobacter baumannii* (10^5 КОЕ) чувствительный к ципрофлоксацину, гентамицину меропинему. *Escherichia coli* (10^5 колониеобразующих единиц) чувствительный к гентамицину, меропенему. *Pseudomonas aeruginosa* (10^5 колониеобразующих единиц) чувствительный к меропенему. Бактериологическое исследование крови: роста микрофлоры нет. Анализ крови от 01.03.19 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 101, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 12,1 (пал - 5, сег - 73, мон - 10, лим - 4), СОЭ, мм/ч — 41. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 67,1; мочевины, ммоль/л — 12,6; креатинин, мкмоль/л — 131,8; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 15,2 (5,2-10); АЛТ, Е/л — 51; АСТ, Е/л — 31; К, ммоль/л — 4,0; Na, ммоль/л — 144,3; сахар крови, ммоль/л — 10,5. Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, белок — отрицательно, ацетон — отрицательно, сахар — отрицательно. Рентгенография органов грудной клетки: правосторонняя полисегментарная пневмония, в стадии обратного развития. Гидроторакс справа. УЗИ плевральных полостей — в правой плевральной полости около 360 мл жидкости.

Выполнена пункция плевральной полости справа (VII межреберье по средней подмышечной линии) — эвакуирована жидкость (светлая серозная) в объеме 300мл.

11-е сутки - состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное, адекватна. Температура тела в норме. АД=130/70 мм рт. ст. Пульс 81 в минуту. Диурез 1600 мл. Локальный статус: гиперемии и отека лобковой, паховой областей и правого бедра нет. В области бедра рана 20,0 x 12,0 см. В паховой области с переходом на лобковую область и через большую половую губу на ягодицу рана 23,0 x 13,0 см. Раны заполняются грануляционной тканью вяло, очищаются постепенно. В ранах наложение фибрина. Участки подкожно-жировой клетчатки и фасции с некрозами серого цвета, местами черного цвета, отделяемое мутное серозное. Выполнена этапная некрэктомия – удаление некроза кожи и подкожно-жировой клетчатки в области бедра и паховой области. Произведена смена антибактериальной терапии, добавлен – меронем. Назначен дополнительно химотрипсином для перевязки ран.

На 15-е сутки состояние больной удовлетворительное. Сознание ясное. Отмечается боли в области послеоперационных ран. Температура тела в норме. АД=115/80 мм рт. ст. Пульс 77 в минуту. Диурез 1500 мл. Локальный статус: гиперемии и отека лобковой, паховой областей и правого бедра нет. В области бедра рана 20,0 x 12,0 см. В паховой области с переходом на лобковую область и через большую половую губу на ягодицу рана 23,0 x 13,0 см. Раны заполняются грануляционной тканью. В ранах скудно наложение фибрина, отделяемое серозное скудное. Выполнена обработка ран костной ложечкой.

На 19-е сутки состояние удовлетворительное. Сознание ясное, адекватна. Боли в области послеоперационных ран незначительные. Температура тела нормализовалась. АД=125/70 мм рт. ст. Пульс 78 в минуту. Диурез 1800 мл. Локальный статус: гиперемии и отека лобковой, паховой областей и правого бедра нет. В области бедра рана 20,0 x 12,0 см. В паховой области с переходом на лобковую область и через большую половую губу на ягодицу рана 23,0 x 13,0 см. Раны заполнилась здоровой грануляционной тканью, отделяемого нет. Выполнена вторичная хирургическая обработка ран с наложением швов (рисунок 5Д). Наложена асептическая повязка. Бактериологическое исследование раны и периферической крови – роста микрофлоры нет. Рентгенография органов

грудной клетки: очаговых и инфильтративных изменений не обнаружено, локальный очаговый пневмофиброз. УЗИ плевральных полостей – в плевральных полостях жидкости не обнаружено.

На 21-е сутки при осмотре больной состояние удовлетворительное (APACHE II – 0 баллов, SOFA – 0 баллов). Сознание ясное, адекватна. Жалоб не предъявляет. АД=120/85 мм рт. ст. Пульс 73 в минуту. Диурез 2100 мл. Локальный статус: отека, гиперемии лобковой, паховой областей и правого бедра нет. Швы без воспаления, отделяемого нет, остаточные раны бедра 8,0 см в диаметре и паховой области 8,0 см в диаметре. Раны чистые, заживление через грануляции, отделяемое скудное серозное. Анализы от 12.03.19 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 109; Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 8,7; СОЭ, мм/ч — 45. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 69; мочевины, ммоль/л — 6,1; креатинин, ммоль/л — 80,5; билирубин общий (прямой - непрямой), ммоль/л — 11,3 (2,8-8,3); АЛТ, Е/л — 14; АСТ, Е/л — 13; К, ммоль/л — 4,4; Na, ммоль/л — 137,1; сахар крови, ммоль/л — 7,3. УЗИ мягких тканей промежности, лобка и бедра справа: лоцируются линейные участки повышенной эхогенности. Мышечные структуры без изменений. В мягких тканях свободной жидкости не определяется. Заключение: признаки незначительного лимфостаза. (рисунок 6 В, Г).

12.03.19 больная выписана из стационара под наблюдение хирурга по месту жительства в удовлетворительном состоянии. Спустя 4 месяца контрольный осмотр показал отсутствие признаков заболевания.

Итак, при распространённой флегмоне мягких тканей с тяжёлым течением, проявляющейся обширным гнойно-некротическим процессом, захватывающим глубокие структуры тканей - поверхностные фасции (некротизирующий фасциит) и глубокие фасциальные структуры, с инфекцией мышечных футляров, и наличием системных осложнений (пневмония с плевритом), сепсисом и полиорганной недостаточностью развивается ДВС-синдром, со значительным снижением антитромбина III, протеина С, депрессией фибринолиза, умеренной

тромбинемией. При этом использование дополнительно в комплексном лечении криоплазменно-антиферментной терапии (средних или больших доз СЗП, средних или малых доз гепарина и средних доз ингибиторов протеиназ) повышало эффективность базисного лечения, что способствовало купированию гнойно-некротического процесса и выздоровлению больной.

У больных с крайне тяжелым течением (средний бал по APACHE II — $11,2 \pm 1,04$, SOFA – $10,2 \pm 0,72$) распространённых флегмон мягких тканей не имеющих тенденции к отграничению гнойно-некротического процесса, с обширным поражением глубоких мягкотканых структур и выраженной клинической симптоматикой, нарастающей полиорганной недостаточностью, септическим шоком, которые занимали 3 и более анатомических областей, с нарастающей гипокоагуляцией, резким дефицитом АТ III, протеина С и выраженным угнетением фибринолиза — использовали СЗП в больших дозировках, гепарин в малых дозировках, а так же ингибиторы протеиназ в больших дозировках. Данная группа включала 11 больных.

Для иллюстрации эффективности лечения приводим клиническое наблюдение:

Больной 33 лет, госпитализирован в клинику 03.07.2017 г. в сопорозном состоянии, продуктивного контакта нет. Выяснить давность заболевания и жалобы невозможно. При поступлении состояние больного очень тяжёлое (APACHE II — 20 баллов, SOFA – 15 баллов). Отмечается бледность кожных покровов. Аускультативно дыхание везикулярное, хрипов не выслушивается, ЧД - 26 в минуту, ритм сердца правильный, ЧСС - 105 в минуту, АД=70/50 мм.рт.ст. Живот при пальпации мягкий, напряжён в области правого фланка, печень по краю рёберной дуги, перитонеальные симптомы справа сомнительные. Диурез 300 мл в сутки. Локальный статус: отмечается выраженный отек и гиперемия стопы, голени и бедра до паховой складки, с переходом на подвздошную область справа и заднюю поверхность грудной клетки до лопаточной области справа. В области левого бедра отек и гиперемия. По передней и задней поверхностям правой голени - множественные буллы диаметром до 1 см. Кожа стопы, голени,

бедр, паховой области и задней поверхности грудной клетки с синюшным компонентом. По латеральной поверхности голени инфильтрат 10,0 x 10,0 см, по передней поверхности бедра инфильтрат 15,0 x 14,0 см. В области латеральной поверхности левого бедра инфильтрат 15,0 x 10,0 см. Эпидермис в области правой голени и бедра отслоен. Отделяемое серозное мутное с неприятным запахом. Реагирует на пальпацию правой голени, бедра и подвздошной области справа. Локально температура кожных покровов участками повышена. В области голени и бедра определяется положительный симптом флюктуации. Паховые лимфоузлы с обеих сторон увеличены до 2,1 см в диаметре, при пальпации плотной консистенции, подвижные (рисунок 7А). Анализы от 03.07.17 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 105, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 31,0 (юн - 3, пал - 25, сег - 83, мон - 10, лим - 7), СОЭ, мм/ч — 49. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 50,2; мочеви́на, ммоль/л — 28,7; креатинин, ммоль/л — 283,6; билирубин общий (прямой - непрямой), ммоль/л — 56,4 (28,5-27,9); АЛТ, Е/л — 130; АСТ, Е/л — 127; К, ммоль/л — 6,0; Na, ммоль/л — 158,1; сахар крови, ммоль/л — 3,5. Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, белок — отрицательно, ацетон — положительно, сахар — отрицательно. УЗИ мягких тканей голени и бедра, забрюшинного пространства и задней поверхности грудной клетки справа: лоцируется неравномерное утолщение, неоднородное за счет линейных участков сниженной эхогенности, структура однородная, кровотока при ЦДК нет. Между мышцами голени и бедра свободная жидкость (выпот) сниженной эхогенности, структура однородная, кровотока при ЦДК нет. В подвздошной области справа лоцируется объемное образование с четкими контурами, вытянутой формы, однородной структуры, повышенной эхогенности, с содержимым, без убедительного кровотока при ЦДК. Ближе к лопатке определяется образование сниженной эхогенности и неоднородной структуры, кровотока при ЦДК нет. Заключение: признаки распространенной флегмоны мягких тканей голени, бедра, задней поверхности грудной клетки, признаки флегмоны забрюшинного пространства, признаки лимфостаза (рисунок 8 А, Б, В, Г).



А



Б



В



Г



Д

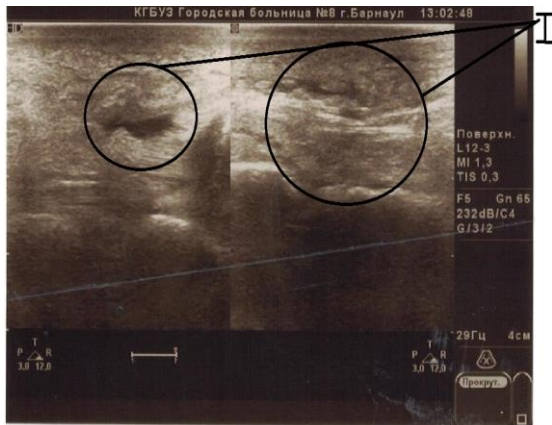


Е

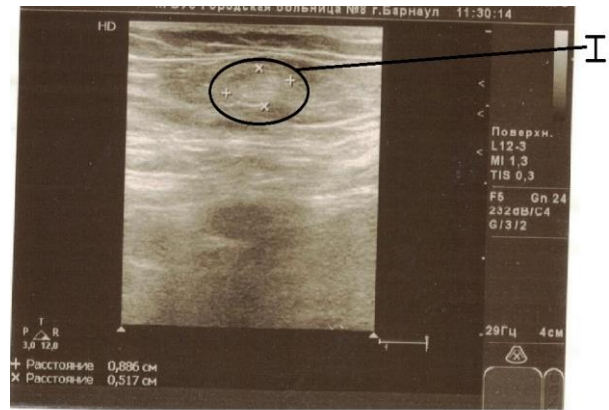
Рисунок 7 – Гнойно-некротический процесс больного 33 лет:

а) до начала лечения, б, в) после оперативного лечения,

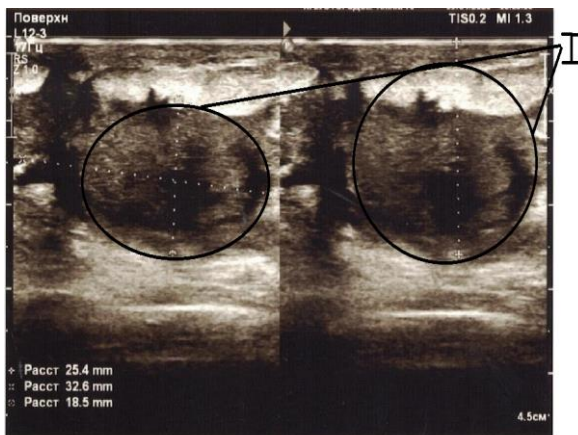
г, д, е) после очищения ран.



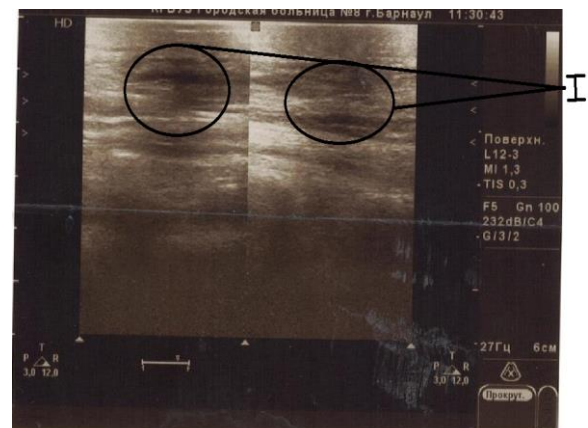
А – Нижняя конечность



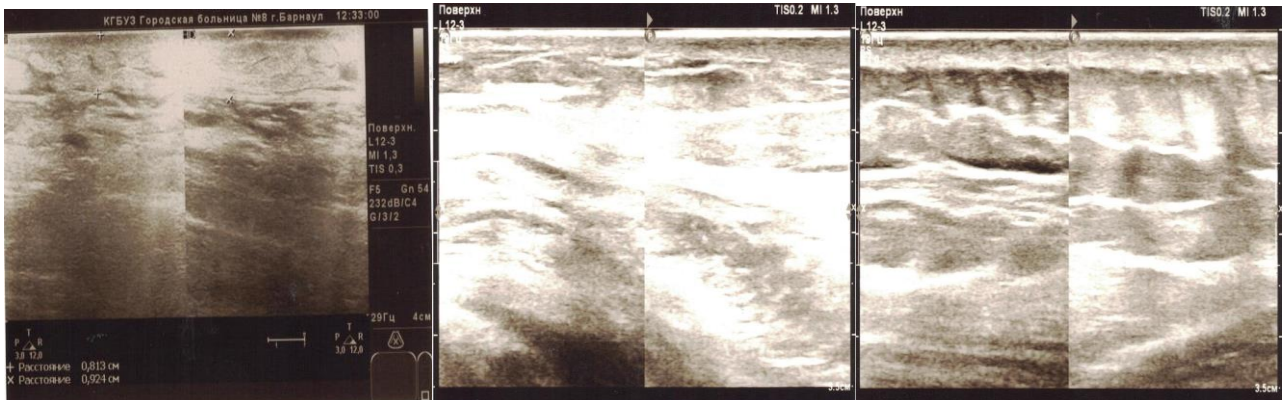
Б – паховая область



В – Забрюшинное пространство



Г – Задняя поверхность грудной клетки



Д – бедро

Е – забрюшинное пространство

Ж – грудная клетка

Рисунок 8 – УЗИ мягких тканей голени, бедра, спины и забрюшинного пространства больного, 33 лет.

А, Б, В, Г) до начала лечения (I – скопление экссудата в мягких тканях), Д, Е, Ж) при выписке

Выставлен диагноз: Распространенная гнойно-некротическая флегмона голени, бедра, паховой области, задней поверхности грудной клетки и забрюшинного пространства справа, бедра слева. Сепсис. Полиорганная (печеночно-почечная) недостаточность. Инфекционно-токсический шок. Лимфостаз мягких тканей правой нижней конечности.

По экстренным показаниям проведено оперативное вмешательство — вскрытие и дренирование флегмоны голени, бедра, некрэктомия поверхностной фасции голени, бедра, при ревизии портняжная мышца, латеральная и медиальная головки четырехглавой мышцы, длинная головка двуглавой мышцы бедра пропитаны гноем с некрозами, пораженные мышцы иссечены. При ревизии межмышечного пространства голени, обнаружен гнойник под камбаловидной мышцей. Гнойник вскрыт, получено 400 мл гноя серо-зеленого цвета с неприятным запахом. Ревизия забрюшинного пространства справа *musculus iliopsoas* напряжена, увеличена в размере, при рассечении ее получено до 100 мл гноя желто-зеленого цвета с неприятным запахом. Ревизия мягких тканей задней поверхности грудной клетки справа. Поверхностная фасция с некрозом серого цвета. Пораженная фасция убрана. Вскрытие и дренирование флегмоны бедра слева, получено до 120 мл гноя, некрэктомия подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции бедра. Установлены марлевые дренажи в раны голени, бёдер, забрюшинного пространства и задней поверхности грудной клетки, а также трубчатые дренажи в забрюшинное пространство (рисунок 7Б,В). Бактериологическое исследование из раны: *staphylococcus haemolyticus* (10^5 КОЕ), чувствительный к ряду антибактериальных препаратов (пенициллины (кроме оксациллина), цефалоспорины 1-4 поколения (кроме цефиксима, цефокситина, цефтазидима), карбапенемы, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, амикацин, меронем); *acinetobacter baumannii* и *raoutella tirregea* (10^5 КОЕ), чувствительные к антибактериальным препаратам (меронем). Больной переведён в АРО в связи с тяжестью состояния.

Больному назначено: антибактериальная терапия (меронем, метрогил, ванкомицин); дезинтоксикационная терапия (раствор хлорида натрия 0,9%, 5%

глюкоза, раствор Рингера, хлоропирамин, тиосульфат натрия); анальгетики (кетопрофен внутривенно, трамадол внутримышечно). Дополнительно проводился форсированный диурез (после внутривенного введения глюкозы, раствора хлорида натрия и Рингера постановка фуросемида).

На фоне проводимой терапии у больного состояние тяжелой степени (APACHE II – 15 баллов, SOFA – 9 баллов). Сопорозное состояние. Продуктивный контакт не возможен. Сохранялся высокий фебрилитет до 38,5°C. АД=85/60 мм рт. ст. Пульс 100 в минуту. Диурез 400 мл в сутки. Локальный статус: отек и гиперемия в области правой голени, бедра, паховой области сохранялись, в области задней поверхности грудной клетки и левого бедра уменьшились. В области голени и бедра по латеральной поверхности рана 68,0 x 8,0 см. По внутренней поверхности бедра к паховой области рана 35,0 x 7,0 см. В области левого бедра рана 18,0 x 11,0 см. В подвздошной области справа рана 15,0 x 6,0 см. В области задней поверхности грудной клетки рана 17,0 x 5,0 см. В области ран участки некрозов подкожно жировой клетчатки серого цвета. Некротически измененные ткани убраны. Лабораторные анализы от 05.07.17 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 70, Лейкоциты, *10⁹/л (лейкоцитарная формула) — 25,3 (юн - 3, пал - 19, сег - 82, мон - 10, лим – 5), СОЭ, мм/ч — 46. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 52,3; мочевины, ммоль/л — 22,4; креатинин, мкмоль/л — 235,2; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 49,3 (16,9-32,4); АЛТ, Е/л — 96; АСТ, Е/л — 99; К, ммоль/л — 5,8; Na, ммоль/л — 149,4; Общий анализ мочи: удельный вес — 1015, белок — отрицательно, ацетон — отрицательно, сахар — отрицательно.

Продолжена инфузионная, антибактериальная терапия, выполнена с заместительной целью трансфузия одногруппной эритроцитарной массы (940 мл). Ежедневная обработка ран голени и бедер аппаратом управляемой антибактериальной среды (параметры: температура 24⁰С; влажность 40 %; давление 12 мм рт. ст.) - 3 часа 1 раз в день.

Исследование системы гемостаза выявляло наличие ДВС-синдрома, с гипокоагуляцией, гипофибриногенемией, значительным удлинением общих

коагуляционных тестов, выраженным угнетением физиологических антикоагулянтов и депрессией фибринолиза (таблица 27).

Таблица 27 – Исследование системы гемостаза у больного 33 лет

Тесты	При поступлении	При выписке
АЧТВ, с	51,1	25,3
ПТВ, с	30,9	19,1
ТВ, с	80,8	38,1
Фибриноген, г/л	1,4	3,3
Протеин С, %	30,4	79,5
АТ III, %	41,7	84,5
О-ФТ, мг/100мл	28,0	5,5
Плазминоген, %	57,0	116,4
ХII-а - 3Ф, мин	62,3	31,5
Д- димер, нг/мл	5054	201
Количество тромбоцитов, х10 ⁹ /л	71	275
Фактор Виллебранда, %	556,3	315,9

Относительно тяжести течения процесса дополнительно использовался криоплазменно-антиферментный комплекс. Состав комплекса: СЗП (7200 мл за 9 дней), гепарин (5 тыс ЕД в сутки в течении 14 дней, далее 2,5 тыс ЕД в сутки 10 дней) в ПЖК околопупочной области и ингибиторы протеиназ (апротинин 1 млн АЕ за 5 дней).

По истечению 4-х суток состояние стабильное тяжёлое. Больной в сознании, немного дезориентирован. Температура тела 38⁰С. АД=100/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Диурез 1100 мл. Больной переведен из АРО в отделение гнойной хирургии. У больного возникла однократно рвота. В судне до 400 мл рвотных масс цвета «кофейной гущи» общий анализ крови, взятый по экстренным показаниям, показал снижение гемоглобина до 63 г/л. Больной в экстренном порядке отправлен на ФГДС. По результатам исследования обнаружено скопление желчи в желудке, наличие 2-х острых язв диаметром до 0,5 см по передней стенке тела желудка, под свернувшимися сгустками, признаков продолжающегося кровотечения нет. Больному выставлен диагноз: острые язвы

желудка, осложнённые кровотечением Forest 2. Постгеморрагическая анемия тяжелой степени. Кроме СЗП, больному переливалась с заместительной целью одногруппная эритроцитарной масса (всего 1350мл.), реополиглюкин (3600мл.).

После 7-ми суток использования криоплазменно-антиферментного комплекса больной отметил значительное снижение болевого синдрома в области поражения. Температура тела 38⁰С. Состояние средней степени тяжести (APACHE II — 8 баллов, SOFA – 3 баллов). В сознание, адекватен. АД=105/70 мм.рт.ст. Пульс 89 в минуту. Живот мягкий безболезненный. Диурез 1400 мл. Локально: отек и гиперемия в области правой голени, бедра, паховой области и задней поверхности грудной клетки уменьшились, левого бедра купировались. В области голени и бедра по латеральной поверхности рана 68,0 x 8,0 см, по внутренней поверхности бедра к паховой области рана 35,0 x 7,0 см, по латеральной поверхности левого бедра рана 18,0 x 11,0 см, раны с участками вторичных некрозов подкожно-жировой клетчатки и фасции серого цвета, зона демаркации не сформирована. В подвздошной области справа рана 15,0 x 6,0 см, скудно по краям с фибрином, грануляционная ткань вялая, бледная в небольшом количестве, отделяемое мутное серозное. В области задней поверхности грудной клетки рана 17,0 x 5,0 см, с участками вторичных некрозов подкожно-жировой клетчатки и фасции. Выполнена некрэктомия некротически измененных фасций и подкожно-жировой клетчатки. Бактериологический посев из раны: *acinetobacter baumannii*; *raoutella tirregena*; *pseudomonas aeruginosa* (10⁵ КОЕ) чувствительные к антибактериальным препаратам (меропенем). Бактериологическое исследование крови: *staphylococcus haemolyticus* (10⁵ КОЕ) чувствительный к антибактериальным препаратам (пенициллин (кроме оксациллина), цефалоспорины 1-4 поколения (кроме цефтазида, цефокситина), левофлоксацин, меропенем). Лабораторные анализы от 10.07.17 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 110, Лейкоциты, *10⁹/л (лейкоцитарная формула) — 16,6 (пал - 10, сег - 78, мон - 12, лим – 6), СОЭ, мм/ч — 42. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 56,8; мочевины, ммоль/л — 16,5; креатинин, мкмоль/л

— 156,8; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 24,2 (9,2-15,0); АЛТ, Е/л — 63; АСТ, Е/л — 54; К, ммоль/л — 5,1; Na, ммоль/л — 144.

ЭХО-КГ — вегетации на митральном клапане. Выставлен диагноз: бактериальный эндокардит. Ежедневная обработка ран голени и бедер аппаратом управляемой абактериальной среды (параметры: температура 24⁰С; влажность 40 %; давление 12 мм рт. ст) в течении 3 часов 1 раз в день.

На 13-е сутки состояние больного удовлетворительное. Сознание ясное, адекватен. Температура тела 37,5⁰С. АД= 120/70 мм рт. ст. Пульс 81 в минуту. Диурез 1700 мл. Локальный статус: отек и гиперемия в области правой голени, бедра незначительные, в паховой области и задней поверхности грудной клетки купировались. В области голени и бедра по латеральной поверхности рана 68,0 x 8,0 см, по внутренней поверхности бедра к паховой области рана 35,0 x 7,0 см, по латеральной поверхности левого бедра рана 18,0 x 11,0 см, раны заполняются грануляционной тканью, с участками вторичных некрозов кожи, подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции, участков мышц черного цвета, зона демаркации сформирована. Выполнена некрэктомия пораженных участков кожи, подкожно-жировой клетчатки, фасции и мышц голени и бедра. В подвздошной области справа рана 15,0 x 6,0 см, скудно по краям с фибрином, заполняется грануляционной тканью, отделяемое серозное. В области задней поверхности грудной клетки рана 17,0 x 5,0 см, заполняется грануляционной тканью, отделяемое серозное. Произведена смена антибактериальной терапии, дополнена линезолидом. Местное лечение наряду с повидон-йодом дополнено химотрипсином и борной кислотой. Ежедневная обработка ран голени и бедер аппаратом управляемой абактериальной среды (параметры: температура 24⁰С; влажность 45 %; давление 12 мм рт. ст.) в течении 3 часов 1 раз в день.

На 20-е сутки состояние больного удовлетворительное (APACHE II — 0 баллов, SOFA — 0 баллов). Сознание ясное. Отмечаются боли в области послеоперационных ран. Температура тела 37,2⁰ С. АД=125/80 мм.рт.ст. Пульс 77 в минуту. Диурез 1900 мл. Локальный статус: отека и гиперемии в области правой голени, бедра, паховой области и задней поверхности грудной клетки нет. В

области голени и бедра по латеральной поверхности рана 68,0 x 8,0 см, по внутренней поверхности бедра к паховой области рана 35,0 x 7,0 см, по латеральной поверхности левого бедра рана 18,0 x 11,0 см, раны заполняются грануляционной тканью, с участками вторичных некрозов подкожно-жировой клетчатки, поверхностной фасции. Выполнена некрэктомия пораженных участков подкожно-жировой клетчатки, фасции голени и бедра, рана обработана костной ложечкой. В подвздошной области справа рана 15,0 x 6,0 см, заполнена грануляционной тканью, отделяемое скудное серозное. В области задней поверхности грудной клетки рана 17,0 x 5,0 см, полностью заполнена грануляционной тканью, отделяемое скудное серозное. Под общим обезболиванием выполнена вторичная хирургическая обработка ран задней поверхности грудной клетки и подвздошной области - наложены вторичные швы. Анализ крови от 23.07.17 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 114, Лейкоциты, $\cdot 10^9/\text{л}$ (лейкоцитарная формула) — 11,2 (пал - 2, сег - 70, мон - 10, лим - 4), СОЭ, мм/ч — 40. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 56,7; мочевины, ммоль/л — 9,1; креатинин, ммоль/л — 100,2; билирубин общий (прямой - непрямой), ммоль/л — 18,3 (7,9-10,4); АЛТ, Е/л — 36; АСТ, Е/л — 40; К, ммоль/л — 4,5; Na, ммоль/л — 138.

Ежедневная обработка ран голени и бедер аппаратом управляемой абактериальной среды (параметры: температура 22⁰С; влажность 50 %; давление 10 мм рт. ст.) в течении 3 часов 1 раз в день.

На 26-е сутки состояние удовлетворительное. Сознание ясное, адекватен. Боли в области послеоперационных ран незначительные при физической нагрузке. Температура тела 37 С. АД=120/80 мм рт. ст. Пульс 75 в минуту. Диурез 1850 мл. Локальный статус: отека и гиперемии в области правой голени, бедра, паховой области и задней поверхности грудной клетки нет. В области голени и бедра по латеральной поверхности рана 68,0 x 8,0 см, по внутренней поверхности бедра к паховой области рана 35,0 x 7,0 см, по латеральной поверхности левого бедра рана 18,0 * 11,0 см, раны заполнились грануляционной тканью, отделяемое скудное серозное. Под общим обезболиванием вторичная хирургическая

обработка ран голени и бедер – наложены вторичные швы. В подвздошной области справа швы спокойны, без воспаления, остаточная рана 5,0 x 2,0 см, заполнена грануляционной тканью, отделяемого нет. В области задней поверхности грудной клетки швы без воспаления, отделяемого нет. (рисунок 7 Г, Д, Е). Бактериологическое исследование раны и периферической крови: роста микрофлоры нет. Ежедневная обработка ран голени и бедер аппаратом управляемой абактериальной среды (параметры: температура 22⁰С; влажность 50 %; давление 12 мм рт. ст.) в течении 3 часов 1 раз в день.

На 31-е сутки при осмотре больного состояние удовлетворительное (APACHE II — 0 баллов, SOFA – 0 баллов). Сознание ясное, адекватен. Жалоб не предъявляет. АД=120/85 мм рт. ст. Пульс 74 в минуту. Диурез 1700 мл. Локальный статус: отека и гиперемии в области правой голени, бедра, паховой области и задней поверхности грудной клетки нет. В области голени и бедра швы спокойны, без воспаления, остаточные раны по латеральной поверхности рана 10,0 x 4,0 см, по внутренней поверхности бедра к паховой области рана 9,0 x 3,0 см, по латеральной поверхности левого бедра рана 4,0 x 2,0 см, раны заполнены грануляционной тканью, отделяемого нет. В подвздошной области справа швы без воспаления, остаточная рана 5,0 x 2,0 см, заполнена здоровой грануляционной тканью, отделяемого нет. В области задней поверхности грудной клетки швы без воспаления, отделяемого нет. Анализы от 03.08.17 г. Общий анализ крови: Гемоглобин, г/л — 115; Лейкоциты, *10⁹/л (лейкоцитарная формула) — 9,3; СОЭ, мм/ч — 49. Биохимический анализ крови: общий белок, г/л — 65,2; мочевины, ммоль/л — 6,3; креатинин, мкмоль/л — 82,1; билирубин общий (прямой - непрямой), мкмоль/л — 14,7 (4,9-9,8); АЛТ, Е/л — 21; АСТ, Е/л — 16; К, ммоль/л — 4,3; Na, ммоль/л — 136,8. УЗИ мягких тканей голени, бедра, забрюшинного пространства и задней поверхности грудной клетки справа: в области голени и бедра лоцируются линейные участки повышенной эхогенности. Мышечные структуры не изменены. Свободная жидкость не определяется. В забрюшинном пространстве инфильтратов, свободной жидкости нет. Заключение: признаки незначительного лимфостаза. (рисунок 8 Д, Е, Ж).

ЭХО-КГ – вегетации на митральном клапане.

04.08.17 больной в удовлетворительном состоянии переведен в кардиологическое отделение для дальнейшего лечения. Спустя 4 месяца контрольный осмотр показал отсутствие признаков заболевания.

Итак, при распространённой флегмоне мягких тканей с нарастающей полиорганной недостаточностью, септическим шоком развивается ДВС-синдром, с резким падением АТ III, плазминогена, протеина С, выраженной депрессией фибринолиза и тромбинемией. При этом использование дополнительно в комплексном лечении криоплазменно-антиферментной терапии (больших доз СЗП, малых доз гепарина и больших доз ингибиторов протеиназ) значительно повышало эффективность базисного лечения, что способствовало купированию гнойно-некротического процесса и сепсиса и выздоровлению больного.

Резюме

При распространённых флегмонах мягких тканей со средне-тяжелым течением развивается септическая коагулопатия, а при тяжелом и крайне тяжелом течении ДВС-синдром, которые характеризуются тромбинемией, депрессией фибринолиза, дефицитом антитромбина III, плазминогена, протеина С, что влечёт микротромбообразование в микроциркуляторном русле, нарушая тем самым поступление в гнойно-воспалительные очаги и паренхиматозные органы вводимых антибактериальных и других лекарственных препаратов. При увеличении тяжести течения гнойно-воспалительного процесса, нарастает и тяжесть течения септической коагулопатии с развитием ДВС-синдрома. Показательными тестами при этом являются общесоагуляционные (АЧТВ, ПТВ), параметры конечного этапа свёртывания (фибриноген и ТВ), АТ III, протеин С. О-ФТ тест при тяжёлом и крайне тяжелом течение распространённых флегмон мягких тканей является наиболее показательным, так как степень тромбинемии при этом можно оценить количественно. Фактор Виллебранда нарастает относительно тяжести течения распространенных флегмон мягких тканей. Так по

тесту ХПа-ЗФ и плазминогена определяется увеличение депрессии системы фибринолиза относительно тяжести течения гнойно-некротического процесса. При распространённых гнойно-некротических процессах, особенно при тяжёлом и крайне тяжёлом их течении в сыворотке крови в значительной мере нарастают продукты деградации фибрина, что отчётливо прослеживается по данным теста на Д-димер.

В связи с развитием септической коагулопатии и ДВС-синдрома при распространённых флегмонах мягких тканей, целесообразно использование в составе комплексной терапии данной категории больных криоплазменно-антиферментного комплекса, включающего свежезамороженную плазму, гепарин и ингибиторы протеолиза. Показанием к применению данной терапии является нарастание эндогенной интоксикации и тяжести течения гнойно-некротического процесса, присоединение сепсиса с прогрессирующей полиорганной недостаточностью, сопровождающиеся значительными изменениями в различных звеньях системы гемостаза.

Определение состава криоплазменно-антиферментного комплекса основывается на тяжести течения распространённых флегмон мягких тканей, а также выраженности нарушений показателей гемостаза.

У больных со средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей с гнойным, отграниченным процессом, проявляющимся умеренными изменениями противосвёртывающей системы, незначительным дефицитом АТ III (до 75-85%), плазминогена (до 75-90%), протеина С (до 60-70%), незначительным угнетением системы фибринолиза, рационально использование СЗП в малых или средних дозировках (200-400 мл в сутки) и гепарина в больших дозах (20-30 тыс. ЕД в сутки). У больных с тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей с обширным гнойно-некротическим процессом, без тенденции к отграничению, сепсисом и полиорганной недостаточностью, проявляющимся выраженными изменениями противосвёртывающей системы, умеренным дефицитом АТ III (до 60-75%), плазминогена (до 65-75%), протеина С (до 50-60%), умеренным угнетением системы фибринолиза, рационально использовать

СЗП в больших дозировках (400-600 мл в сутки), гепарин в малых или средних дозах (10-20 тыс. ЕД в сутки), а так же ингибиторы протеиназ в средних дозировках (апротинин 80-100 тыс. АЕ в течении 5-6 суток, а в первые сутки 100 тыс). У больных с крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей не имеющих тенденции к отграничению гнойно-некротического процесса, с обширным поражением глубоких мягкотканых структур и выраженной клинической симптоматикой, нарастающей полиорганной недостаточностью, септическим шоком, проявляющимся нарастающей гипокоагуляцией, резким падением АТ III (ниже 60%), плазминогена (ниже 65%), протеина С (ниже 50%) и выраженной депрессией фибринолиза, рационально использовать СЗП в больших дозах (600-900 мл за 2 раза в сутки), гепарин в малых дозировках (до 10 тыс. ЕД в сутки), а так же ингибиторы протеиназ в больших дозах (апротинин 100-200 тыс АЕ в течении 5-6 суток, а в первые сутки 200 тыс АЕ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ РАСПРОСТРАНЁННЫМИ ФЛЕГМОНАМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КРИОПЛАЗМЕННО-АНТИФЕРМЕНТНОГО КОМПЛЕКСА

4.1 Динамика клинических и лабораторных данных у больных со средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей

Нормализация клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, данных инструментальных методов исследования стали критериями эффективности применения криоплазменно-антиферментного комплекса. Так нормализация состояния пациентов со снижением болевого синдрома в области воспаления в первой группе (в среднем $5,0 \pm 1,5$ сутки) наступало на 4,9 суток раньше, чем во второй (в среднем $9,9 \pm 1,9$ сутки) ($p < 0,001$). Так же значительно быстрее купировались отеки и изменения окраски кожных покровов области воспаления соответственно в 1,9 и 2 раза ($p < 0,001$). В первой группе (в среднем $2,5 \pm 1,2$ сутки) в 3 раза быстрее снижалась до нормальных значений температура тела, чем во второй группе (в среднем $7,6 \pm 1,5$ сутки) ($p < 0,001$). Гнойное отделяемое из ран прекращалось в первой группе (в среднем $4,9 \pm 1,3$ сутки) на 4,5 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $9,4 \pm 2,1$ сутки) ($p < 0,001$). Раны заполнялись грануляционной тканью и были готовы к вторичной хирургической обработке с закрытием раневого дефекта в первой группе (в среднем $12,1 \pm 4,9$ сутки) на 5,2 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $17,3 \pm 5,5$ сутки) ($p = 0,002$) (рисунок 9).

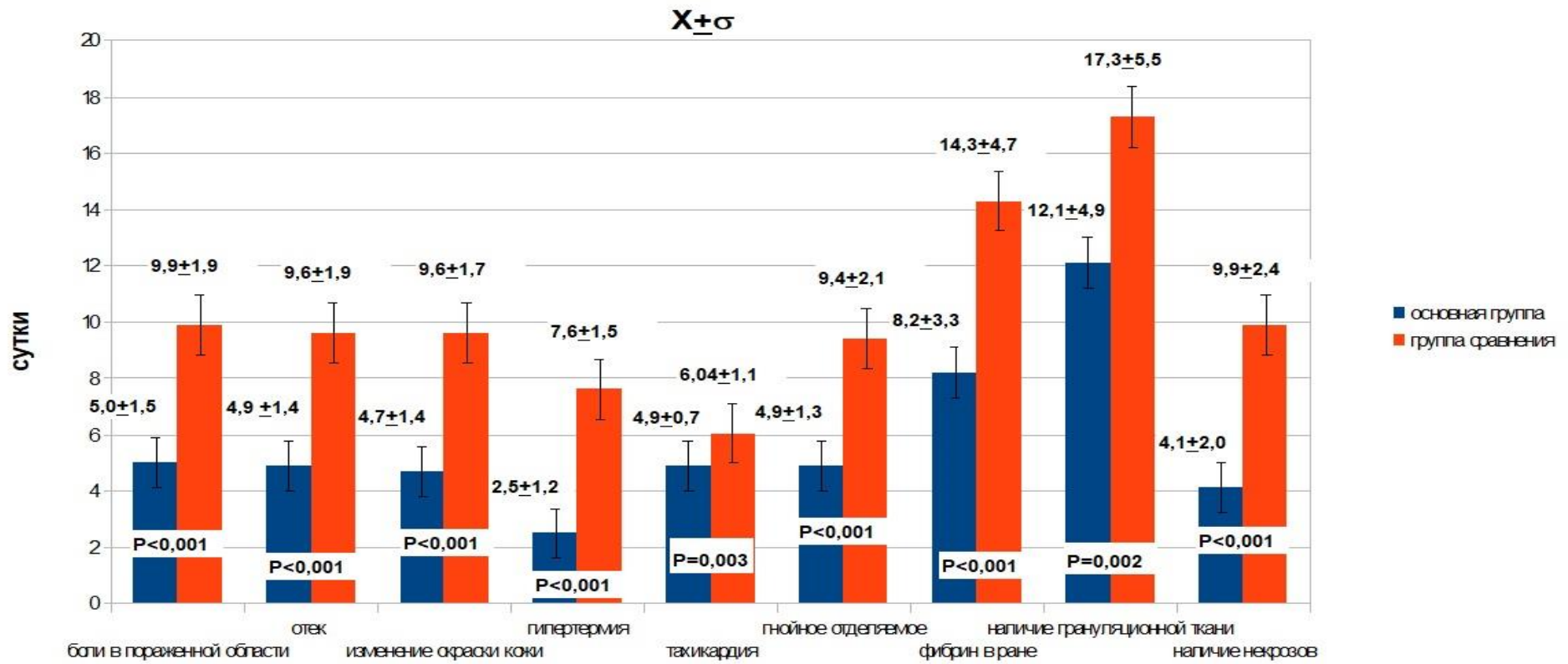


Рисунок 9 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Лейкоцитоз в первой группе (в среднем $7,4 \pm 1,8$ сутки) купировался на 5,3 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $12,7 \pm 4,8$ сутки) ($p < 0,001$). Показатель гемоглобина приобретал нормальные значения на восьмые-десятые сутки от начала использования криоплазменно-антиферментного комплекса в первой группе (в среднем $121,3 \pm 10,6$ г/л) и превышал на 8 г/л данный показатель во второй группе (в среднем $113,7 \pm 9,9$ г/л) ($p = 0,216$). При бактериологическом исследовании раневого экссудата не обнаруживалось наличие микрофлоры в первой группе ($7,5 \pm 1,9$ сутки) на 6,8 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $14,3 \pm 2,9$ сутки) ($p < 0,001$) (рисунок 10).

Показатели системы гемостаза так же имели изменения. Через 8-10 суток после начала использования терапии отмечено уменьшение ХПа-ЗФ и РФМК. Их показатели составили в первой группе в среднем соответственно $27,1 \pm 10,1$ мин и $6,9 \pm 1,8$ мкг/100мл, и были ниже, чем во второй группе соответственно, на 9,2 мин и 1,94 мкг/100мл (во второй группе $36,3 \pm 8,3$ мин и $8,84 \pm 2,7$ мкг/100 мл) ($p = 0,046$ и $p = 0,004$) (таблица 28).

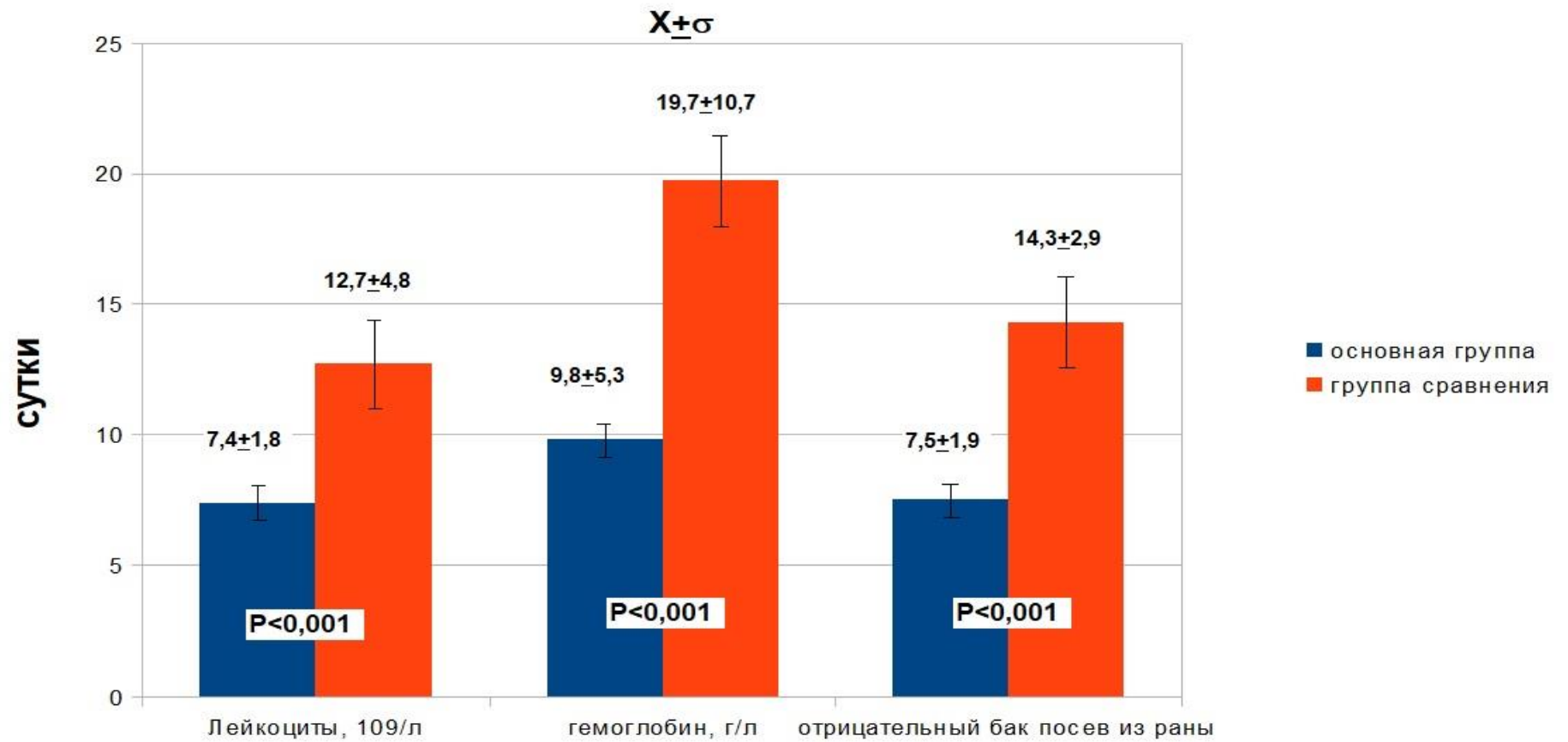


Рисунок 10 – Нормализация лабораторных тестов у больных средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Таблица 28 – Изменение показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Показатели	1 группа					2 группа					P1	P2
	При поступлении		8-10 день от начала лечения		P	При поступлении		8-10 день от начала лечения		P		
	X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$		X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЧТВ, с P ₀	40,1	1,1	33,4	4,6	p<0,001	40,0	0,8	34,5	3,9	p<0,001	p=0,715	p=0,394
	p<0,001		p=0,137			p<0,001		p=0,542				
ПТВ, с P ₀	18,1	1,2	15,8	1,2	p<0,001	18,1	1,6	16,5	3,2	p=0,657	p=1,0	p=0,845
	p<0,001		p=0,064			p<0,001		p=0,978				
ТВ, с P ₀	26,8	1,8	19,8	3,6	p<0,001	27,1	1,6	20,4	3,7	p=0,001	p=0,643	p=0,584
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Фибриноген, г/л P ₀	10,3	1,1	4,1	1,7	p<0,001	10,7	0,9	5,1	1,9	p<0,001	p=0,207	p=0,066
	p<0,001		p=0,093			p<0,001		p=0,001				
Протеин С, % P ₀	65,2	7,8	103,9	24,1	p=0,009	64,9	7,3	108,4	15,2	p=0,001	p=0,947	p=0,785
	p=0,309		p=0,031			p=0,291		p=0,001				
АТ III, % P ₀	71,7	2,2	89,9	9,6	p<0,001	73,8	2,7	80	3,7	p<0,001	p=0,143	p<0,001
	p<0,001		p=0,003			p<0,001		p<0,001				
Плазминоген, % P ₀	73,9	2,5	87,9	9,1	p<0,001	73,6	5,1	79,6	15,3	p=0,006	p=0,804	p=0,032
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Продолжение таблицы 28

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ХПa-3Ф, мин P ₀	42,5	7,3	27,1	10,1	p<0,001	44,8	6,9	36,3	8,3	p=0,043	p=0,478	p=0,046
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
О-ФТ, мг/100мл P ₀	14	1,4	6,9	1,8	p<0,001	13,7	2,2	8,84	2,7	p<0,001	p=0,582	p=0,007
	p<0,001		p=0,001			p<0,001		p<0,001				
Д-димер, нг/мл P ₀	741,3	279,4	73,7	29,7	p<0,001	802,1	305,2	218,6	183,5	p<0,001	p=0,494	p=0,004
	p<0,001		p=0,062			p<0,001		p<0,001				
Тромбоциты, 10 ⁹ /л P ₀	531,1	90,5	337,3	77,4	p<0,001	541,6	169,7	435,3	144,1	p=0,027	p=0,774	p=0,007
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Фактор Виллебранда, % P ₀	260,8	131,1	245,1	63,8	p=0,789	259,9	135,7	288,6	109,7	p=0,716	p=0,989	p=0,556
	p=0,001		p<0,001			p=0,001		p=0,004				

Примечание:

Р₀- достоверность различия показателей у больных и контрольной группе;

Р – достоверность различия показателей у больных при поступлении и на 8-10 день от начала терапии;

Р1 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы при поступлении;

Р2 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы на 8-10 день от начала терапии.

В первой группе уменьшились явления гипокоагуляции, на что указывают показатели общих коагуляционных тестов (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время).

Полученные в динамике результаты говорят о тенденции к купированию септической коагулопатии. При использовании криоплазменно-антиферментной терапии в первой группе наблюдалось значительное повышение активности антитромбина III, плазминогена. В первой группе у больных со средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей, в отличие от группы сравнения, большинство показателей гемостаза приближалось к нормальным значениям.

Из этого следует, что использование криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных средне-тяжёлой формой течения распространённых флегмон мягких тканей благоприятно влияет на устранение септической коагулопатии и профилактирует развитие ДВС-синдрома, что в значительной мере увеличивает эффективность комплексного лечения данной категории больных.

4.2 Динамика клинических и лабораторных данных у больных с тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей

На фоне комплексного лечения, в состав которого входила, криоплазменно-антиферментная терапия у больных с тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей значительное положительное действие наблюдалось у 44 (88 %) пациентов из 50. Активизация пациентов с уменьшением интоксикационных симптомов и возвращение показателей температуры тела до нормальных значений в первой группе (в среднем $6,0 \pm 2,1$ сутки) происходили на 3,6 суток раньше чем во второй группе (в среднем $9,6 \pm 2,2$ сутки) ($p < 0,001$). Болевой синдром в области воспаления в первой группе (в среднем $7,2 \pm 3,1$ сутки) купировался на 4,7 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $11,9 \pm 2,0$ сутки) ($p < 0,001$). Отёк мягких тканей области воспаления в первой группе (в среднем

6,5±2,8 сутки) купировался на 5,5 суток быстрее чем во второй группе (в среднем 12,0±2,2 сутки) ($p<0,001$). Восстановление телесного цвета кожных покровов области воспаления в первой группе (в среднем 6,1±2,3 сутки) происходило на 5,9 суток быстрее чем во второй группе (в среднем 12,0±2,2 сутки) ($p<0,001$). Нормализация ЧСС в первой группе (в среднем на 3,9±1,4 сутки) происходила на 4 суток быстрее чем во второй группе (в среднем 7,9±1,1 сутки) ($p<0,001$). Экссудация из ран прекращалась в первой группе (в среднем 6,7±2,8 сутки) на 4,9 суток раньше, чем во второй группе (в среднем 11,6±2,4 сутки) ($p<0,001$). Раны заполнялись грануляционной тканью и были готовы к закрытию раневого дефекта в первой группе (в среднем 13,4±4,7 сутки) на 6,7 суток раньше, чем во второй группе (в среднем 20,1±5,7 сутки) ($p<0,001$) (рисунок 11).

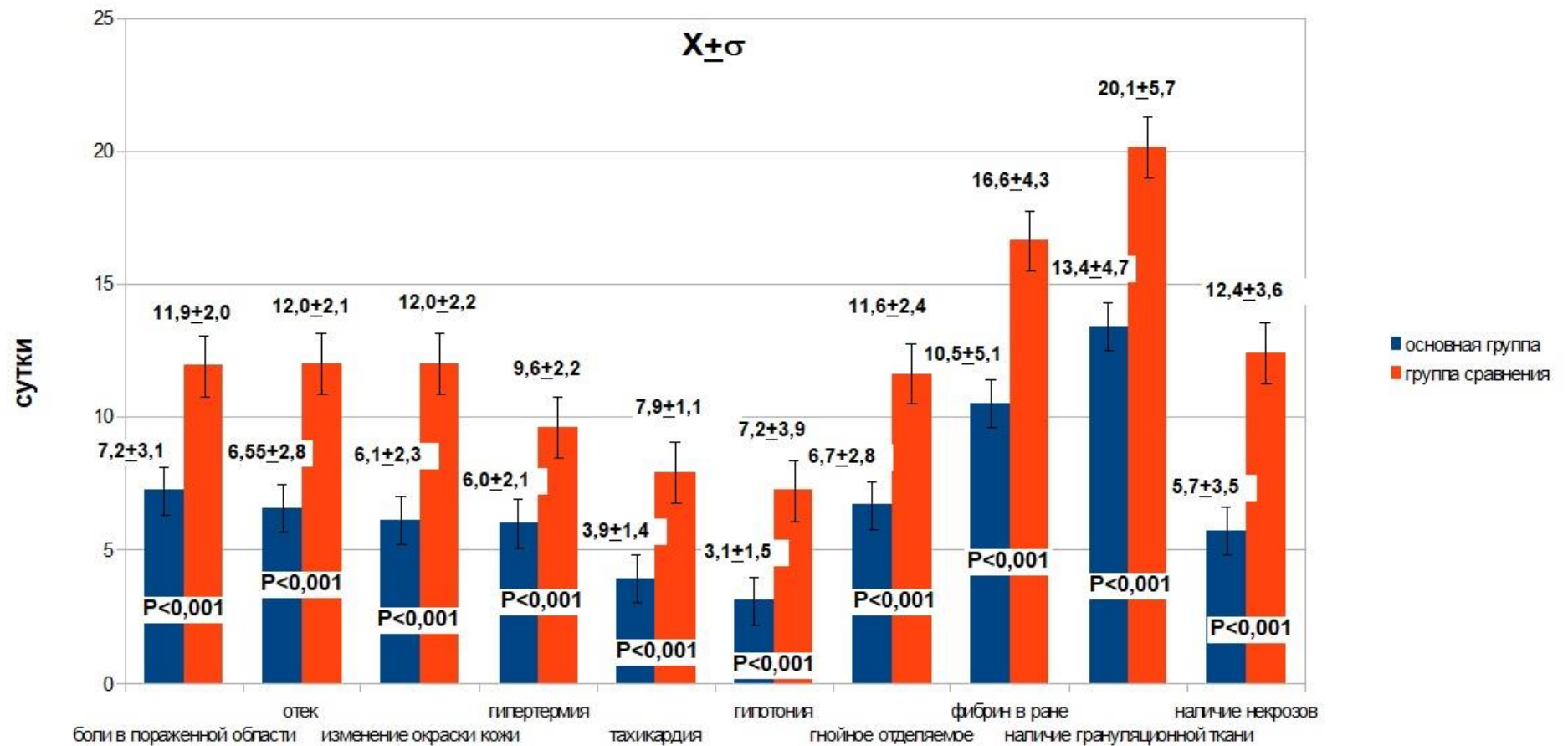


Рисунок 11 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Лейкоцитоз в первой группе (в среднем $8,0 \pm 3,5$ сутки) купировался на 6,3 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $14,3 \pm 5,2$ сутки) ($p < 0,001$). Показатель гемоглобина на восьмые-десятые сутки от начала использования криоплазменно-антиферментного комплекса в первой группе (в среднем $104,7 \pm 9,5$ г/л) превышал на 7 г/л данный показатель во второй группе (в среднем $97,7 \pm 11,3$ г/л) ($p = 0,143$). Показатель мочевины плазмы крови на восьмые-девятые сутки составил в среднем $7,8 \pm 2,3$ ммоль/л, что меньше чем в группе сравнения на 2,3 ммоль/л (в группе сравнения — $10,1 \pm 1,9$ ммоль/л) ($p = 0,005$). Уровень креатинина плазмы крови в основной группе на восьмые-девятые сутки составил $92,1 \pm 8,9$ мкмоль/л, что меньше аналогичного показателя в группе сравнения на 28,3 мкмоль/л (в группе сравнения — $120,4 \pm 19,4$ мкмоль/л) ($p = 0,010$). При бактериологическом исследовании раневого экссудата не обнаруживалось наличие микрофлоры в первой группе (в среднем $10,6 \pm 4,6$ сутки) на 5,9 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $16,5 \pm 4,3$ сутки), ($p < 0,001$). При бактериологическом исследовании периферической крови не обнаруживалось наличия микрофлоры в первой группе (в среднем $10,1 \pm 5,7$ сутки) на 5,5 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $15,4 \pm 3,2$ сутки) ($p = 0,008$) (рисунок 12).

Отмечены изменения и со стороны системы гемокоагуляции и фибринолиза. Так показатели физиологических антикоагулянтов (АТ-III, протеин С) вернулись в пределы нормальных значений, отмечается улучшение показателей общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ) и конечного этапа свёртывания (фибриноген и ТВ), снизились депрессия фибринолиза и фактор Виллебранда (таблица 29).

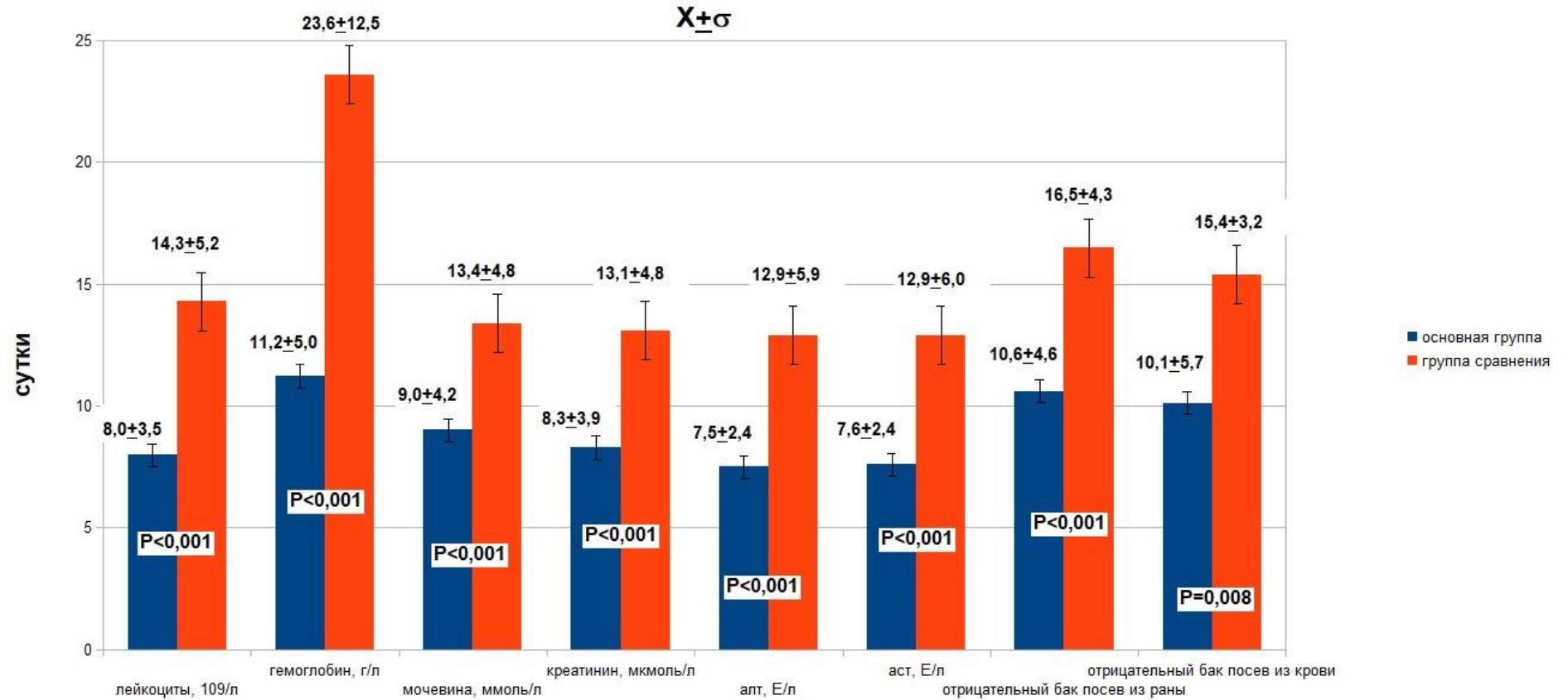


Рисунок 12 – Нормализация лабораторных тестов у больных тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Таблица 29 – Изменение показателей системы гемостаза и фибринолиза у больных тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Показатели	1 группа				Р	2 группа				Р	P1	P2
	При поступлении		8-10 день от начала лечения			При поступлении		8-10 день от начала лечения				
	X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$		X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЧТВ, с P ₀	46,5	2,6	33,5	4,8	p<0,001	45,7	2,5	34,7	5,2	p<0,001	p=0,237	p=0,369
	p<0,001		p=0,129			p=0,001		p=0,725				
ПТВ, с P ₀	20,2	1,2	14,4	1,5	p<0,001	20,1	1,6	15,9	4,3	p<0,001	p=0,784	p=0,083
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p=0,551				
ТВ, с P ₀	37,3	3,5	24,1	3,9	p<0,001	37,4	1,7	25,9	4,1	p<0,001	p=0,889	p=0,091
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Фибриноген, г/л P ₀	9,4	1,3	5,0	2,3	p<0,001	9,6	0,9	6,0	1,7	p<0,001	p=0,486	p=0,064
	p<0,001		p=0,001			p<0,001		p<0,001				
Протеин С, % P ₀	55,9	12,5	96,08	17,9	p<0,001	56,1	12,9	68,8	32	p=0,254	p=0,941	p=0,040
	p=0,005		p=0,006			p=0,006		p=0,836				
АТ III, % P ₀	64,7	3,4	81,3	6,1	p<0,001	63,8	2,9	69,8	6,7	p<0,001	p=0,280	p<0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Плазминоген, % P ₀	64,1	4,5	83,2	8,9	p<0,001	65,1	3,4	69,5	4,9	p<0,001	p=0,345	p<0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Продолжение таблицы 29

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ХПа-ЗФ, мин P ₀	57,1	5,6	31,1	7,4	p<0,001	58,1	6,5	40,5	9,3	p<0,001	p=0,879	p=0,009
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
О-ФТ, мг/100мл P ₀	20,3	1,9	9,9	3,4	p<0,001	20,2	1,8	13,1	3,9	p<0,001	p=0,838	p=0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Д-димер, нг/мл P ₀	2607,8	357,9	492,4	195,3	p<0,001	2559,5	307,7	934,1	409,2	p<0,001	p=0,586	p<0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Тромбоциты, 10 ⁹ /л P ₀	128,5	14,8	298,3	175,4	p<0,001	130,0	14,4	404,5	136,7	p<0,001	p=0,699	p=0,012
	p<0,001		p=0,088			p<0,001		p<0,001				
Фактор Виллебранда, % P ₀	350,9	76,4	264,4	84,1	p=0,066	351,6	71,5	365,5	150,9	p=0,772	p=0,989	p=0,025
	p<0,001		p=0,028			p<0,001		p<0,001				

Примечание:

P₀ - достоверность различия показателей у больных и контрольной группе;

P – достоверность различия показателей у больных при поступлении и на 8-10 день от начала терапии;

P1 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы при поступлении;

P2 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы на 8-10 день от начала терапии

Восстановление показателей системы гемостаза (снижение тромбинемии, ускорение тенденции к нормализации фибринолиза, уровня АТ III, плазминогена, протеина С, фактора Виллебранда) в первой группе было быстрее чем во второй.

Из этого следует, что использование криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных тяжёлой формой течения распространённых флегмон мягких тканей способствует купированию ДВС-синдрома, что увеличивает эффективность базисного лечения данной категории больных.

4.3 Динамика клинических и лабораторных данных у больных с крайне тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей

На фоне комплексного лечения, в состав которого входил криоплазменно-антиферментный комплекс, у больных с крайне тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей положительный эффект наблюдался у 6 (54,5%) пациентов из 11.

Активизация пациентов с уменьшением симптомов интоксикации и возвращение показателей температуры тела до нормальных значений в первой группе (в среднем $7,4 \pm 2,8$ сутки) происходили на 3,2 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $10,6 \pm 4,4$ сутки) ($p=0,046$). Болевой синдром в области воспаления в первой группе (в среднем $9,2 \pm 3,3$ сутки) купировался на 5,8 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $15,0 \pm 6,8$ сутки) ($p=0,018$). Отёк мягких тканей области воспаления в первой группе (в среднем $8,7 \pm 4,1$ сутки) купировался на 6,4 суток быстрее чем во второй группе (в среднем $15,1 \pm 4,8$ сутки) ($p=0,002$). Восстановление телесного цвета кожных покровов области воспаления в первой группе (в среднем $8,6 \pm 3,9$ сутки) происходило на 5 суток быстрее чем во второй группе (в среднем $13,6 \pm 6,4$ сутки) ($p=0,032$). Нормализация ЧСС в первой группе (в среднем на $5,8 \pm 2,1$ сутки) наблюдалось на 4,5 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $10,3 \pm 3,4$ сутки) ($p<0,001$). Нормализация артериального давления в первой группе (в среднем $3,1 \pm 1,1$ сутки) отмечалось на

1,7 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $4,8 \pm 2,2$ сутки) ($p=0,029$).
Экссудация из ран прекращалась в первой группе (в среднем $7,9 \pm 3,8$ сутки) на 5,1
суток раньше, чем во второй группе (в среднем $13,0 \pm 6,1$ сутки) ($p=0,024$).
(рисунок 13).

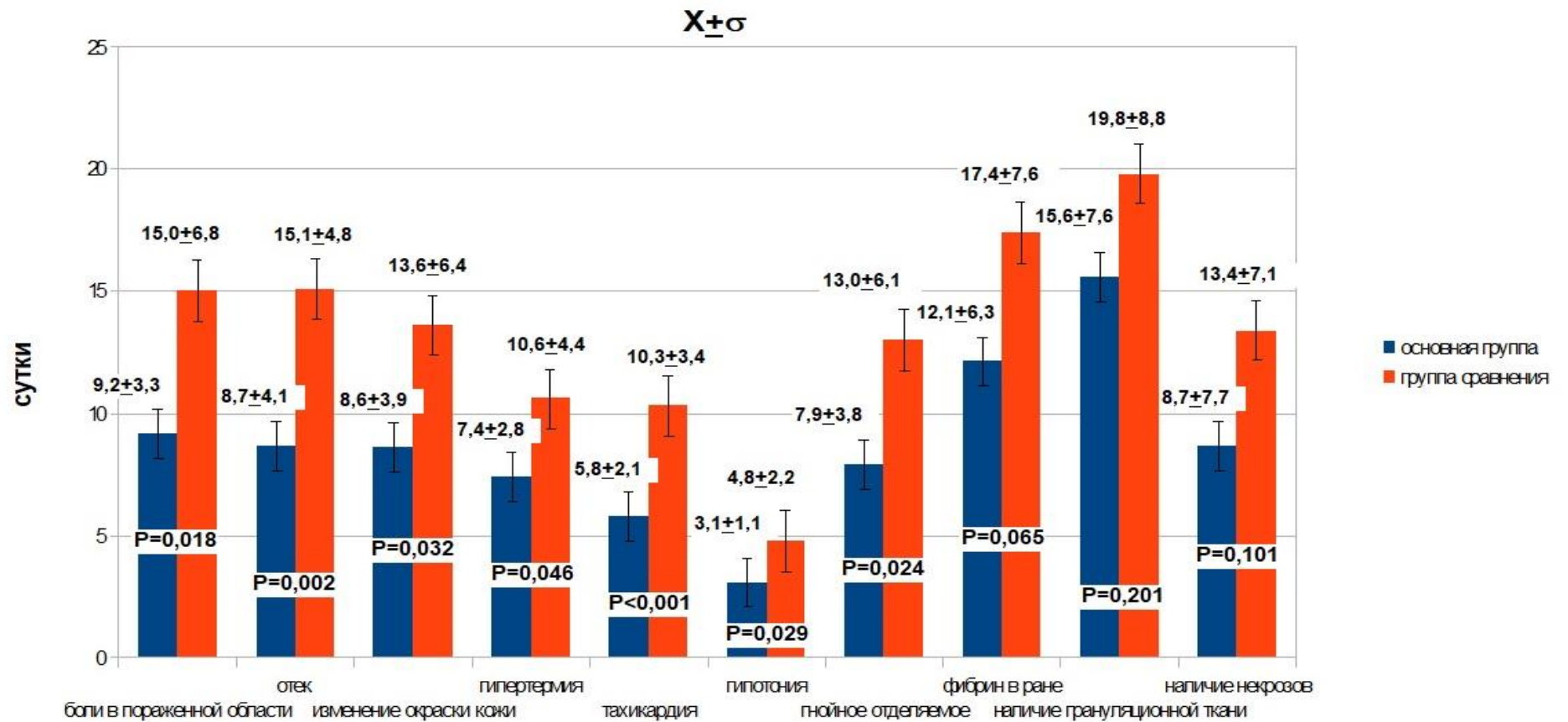


Рисунок 13 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных крайне тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Лейкоцитоз в первой группе (в среднем $10,4 \pm 4,8$ сутки) купировался на 5 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $15,4 \pm 5,4$ сутки) ($p=0,018$). Показатели гемоглобина на восьмые-десятые сутки от начала использования криоплазменно-антиферментного комплекса в первой группе (в среднем $100,2 \pm 7,9$ г/л) превышали на 4,2 г/л данный показатель во второй группе (в среднем $96 \pm 8,9$ г/л) ($p=0,461$). Показатель мочевины плазмы крови на восьмые-девятые сутки составил в среднем $9,4 \pm 1,1$ ммоль/л, что меньше чем в группе сравнения на 10,2 ммоль/л (в группе сравнения – $19,6 \pm 3,9$ ммоль/л) ($p=0,002$). Уровень креатинина плазмы крови в основной группе на восьмые-девятые сутки составил $105,8 \pm 16,5$ мкмоль/л, что меньше аналогичных показателей в группе сравнения на 122,3 мкмоль/л (в группе сравнения – $228,1 \pm 40,05$ мкмоль/л) ($p=0,002$). При бактериологическом исследовании периферической крови не обнаруживалось наличия микрофлоры в первой группе (в среднем $11,3 \pm 3,1$ сутки) на 4,9 суток раньше, чем во второй группе (в среднем $16,2 \pm 4,7$ сутки) ($p=0,006$) (рисунок 14).

Отмечены изменения и со стороны системы гемокоагуляции и фибринолиза. Так на 8-10 сутки показатели АТ-III, плазминогена, протеина С увеличивались, отмечалось улучшение показателей общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ), ТВ и фактора Виллебранда, показатели фибриногена достигали нормальных значений, снижалась депрессия фибринолиза (таблица 30).

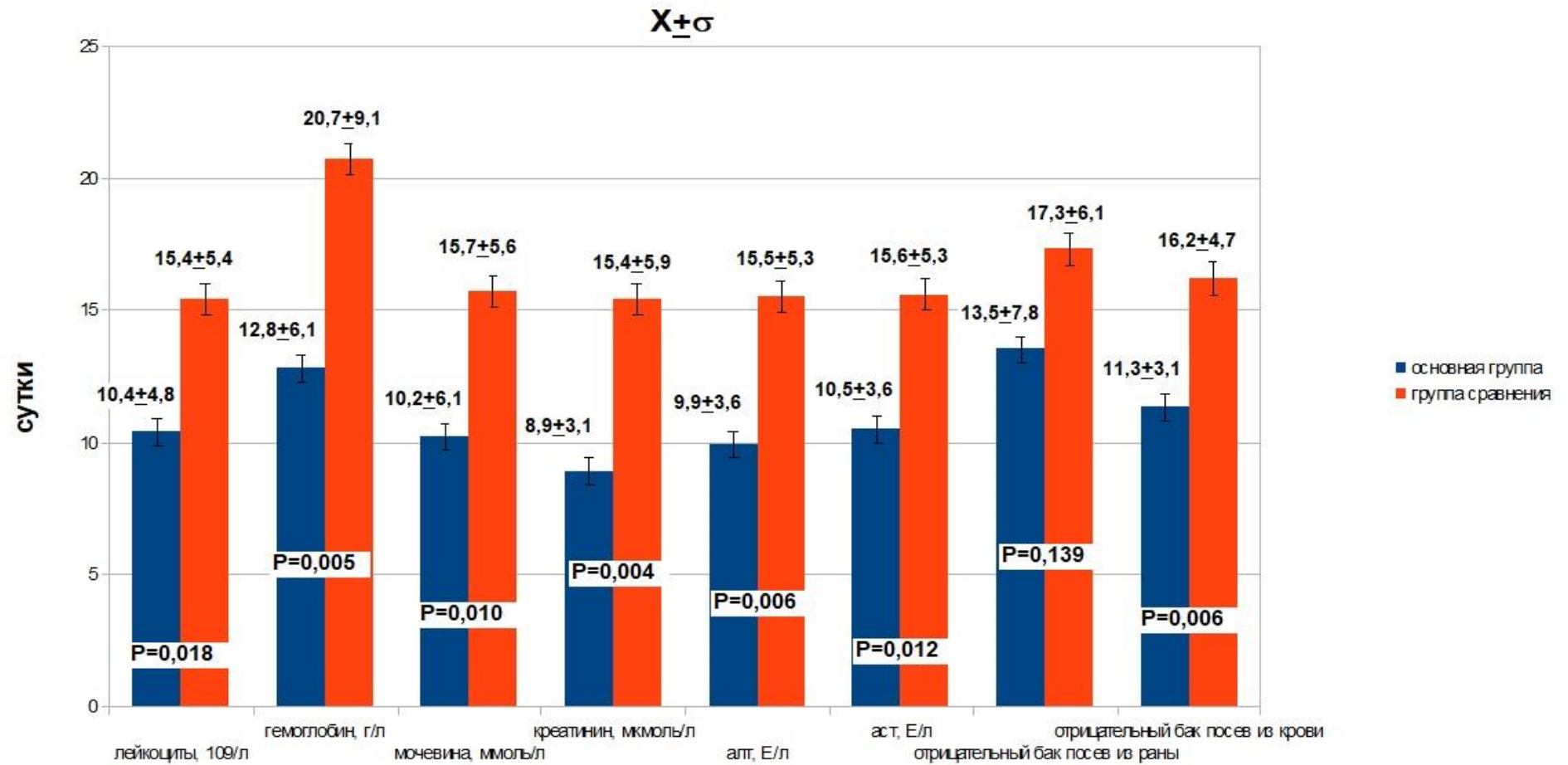


Рисунок 14 – Динамика изменений лабораторных показателей у больных крайне тяжелым течением распространенных флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Таблица 30 – Изменение показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Показатели	1 группа					2 группа					P1	P2
	При поступлении		8-10 день от начала лечения		P	При поступлении		8-10 день от начала лечения		P		
	X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$		X	$\pm \sigma$	X	$\pm \sigma$			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЧТВ, с P ₀	55,7	4,9	36,5	5,4	p<0,001	55,4	3,2	40,4	10,8	p<0,001	p=0,766	p=0,120
	p<0,001		p=0,199			p<0,001		p=0,023				
ПТВ, с P ₀	26,1	2,3	17,1	3,4	p<0,001	27,4	10,4	19,5	5,4	p=0,001	p=0,473	p=0,054
	p<0,001		p=0,265			p<0,001		p=0,004				
ТВ, с P ₀	47,8	8,1	28,1	4,2	p<0,001	48,5	5,4	34,4	15,8	p=0,001	p=0,673	p=0,070
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Фибриноген, г/л P ₀	2,5	0,3	3,48	1,5	p=0,052	2,3	0,4	2,1	0,6	p=0,702	p=0,758	p<0,001
	p=0,048		p=0,803			p=0,045		p<0,001				
Протеин С, % P ₀	46,1	17,9	89,0	27,9	p=0,005	45,9	17,1	54,6	41,4	p=0,269	p=0,976	p=0,023
	p=0,001		p=0,194			p=0,001		p=0,038				
АТ III, % P ₀	43,3	12,1	69,2	7,3	p=0,024	39,2	14,6	49,8	17,1	p=0,022	p=0,213	p<0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Плазминоген, % P ₀	46,3	8,2	69,9	12,1	p<0,001	47,0	9,5	59,8	6,6	p<0,001	p=0,744	p=0,001
	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Продолжение таблицы 30

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
ХПа-ЗФ, мин	60,4	10,2	32,2	8,6	p<0,001	61,1	10,9	43,2	10,1	p=0,017	p=0,918	p=0,036
P ₀	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
О-ФТ, мг/100мл	28,6	2,02	13,6	4,1	p<0,001	28,1	2,0	19,6	4,4	p<0,001	p=0,305	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Д-димер, нг/мл	5918,1	2063,6	1098,1	527,1	p<0,001	6151,4	1681,8	2767,8	2164,5	p<0,001	p=0,608	p=0,002
P ₀	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	77,8	27,5	266,1	78,1	p<0,001	73,2	30,5	118,6	44,8	p<0,001	p=0,512	p<0,001
P ₀	p<0,001		p=0,423			p<0,001		p<0,001				
Фактор Виллебранда, %	555,1	170,1	316,5	164,6	p<0,001	552,4	162,9	381,3	90,5	p=0,047	p=0,947	p=0,443
P ₀	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Примечание:

P₀ – достоверность различия показателей у больных и контрольной группе;

P – достоверность различия показателей у больных при поступлении и на 8-10 день от начала терапии;

P1 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы при поступлении;

P2 – достоверность различия показателей у больных первой группы и второй группы на 8-10 день от начала терапии.

Так, в первой группе значительно быстрее возрастал уровень антитромбина III и превышал аналогичный показатель во второй группе на 19,4% ($p<0,001$). Значительно улучшались показатели системы фибринолиза, плазминогена, АТ III, протеина С, фактора Виллебранда.

Из этого следует, что использование криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных с крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей способствует купированию ДВС-синдрома, что улучшает проникновение антибиотиков и других препаратов в гнойно-воспалительные очаги и паренхиматозные органы и увеличивает эффективность традиционного лечения данной категории больных.

4.4 Результаты комплексного лечения, с использованием криоплазменно-антиферментного комплекса, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Выявленные осложнения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей, развившиеся в процессе лечения, разделены на две подгруппы. Первая – локальные осложнения (таблица 31) и вторая – системные осложнения (таблица 32).

Таблица 31 – Осложнения локального характера у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Виды осложнений	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число случаев	%	Число случаев	%		Число случаев	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Медиастинит	3	3,5	4	4,6	$p=0,721$	7	4,1
передний	2	2,4	2	2,3	$p=1,0$	4	2,3
задний	1	1,1	2	2,3	$p=0,588$	3	1,8
Микробная гангрена конечностей в том числе	3	3,5	11	12,6	$p=0,037$	14	8,1

Продолжение таблицы 31

1	2	3	4	5	6	7	8
Верхних конечностей	-	-	4	4,6	p=0,057	4	2,3
Нижних конечностей	3	3,5	7	8,1	p=0,226	10	5,8
Гангрена пальцев	2	2,4	4	4,6	p=0,440	6	3,5
Аррозивное кровотечение из крупных сосудов	3	3,5	3	3,5	p=1,0	6	3,5
Всего	11		22			32	

В первой группе отмечалось меньшее количество осложнений. Чаще встречались микробные гангрены конечностей во второй группе в сравнении с первой.

Таблица 32 – Осложнения системного характера у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Виды осложнений	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		P	Обе группы (n=172)	
	Число случаев	%	Число случаев	%		Число случаев	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью	9	10,6	20	23,0	p=0,036	29	16,7
Гематогенный остеомиелит	11	12,9	7	8,1	p=0,356	18	10,5
Метастатические абсцессы ПЖК	7	8,2	9	10,4	p=0,627	16	9,3
Метастатические абсцессы печени	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Метастатические абсцессы почки	1	1,2	1	1,2	p=1,0	2	1,2
Бактериальный эндокардит	3	3,5	5	5,8	p=0,502	8	4,7

Продолжение таблицы 32

1	2	3	4	5	6	7	8
Двухсторонняя стафилококковая деструкция легких	11	12,9	10	11,5	p=0,829	21	12,2
Острые язвы ЖКТ с кровотечением	8	9,4	12	13,8	p=0,377	20	11,6
Мезентериальный тромбоз	-	-	1	1,2	p=0,351	1	0,6
Острый инфаркт миокарда	2	2,4	5	5,7	p=0,282	7	4,1
Инсульт	-	-	1	1,2	p=0,351	1	0,6
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,2	3	3,5	p=0,346	4	2,3
Всего	67		88			155	

У больных распространёнными флегмонами мягких тканей в первой группе отмечается меньшее количество системных осложнений, развившихся в процессе лечения в сравнении со второй. Чаще встречались в первой группе метастатические абсцессы подкожно-жировой клетчатки, стафилококковая деструкция лёгких и плевры. Наряду с этим в первой группе реже на фоне лечения развивался сепсис и прогрессировала полиорганная недостаточность. Среди локальных осложнений в основной группе отмечается меньшее количество развития микробных гангрено конечностей, чем в группе сравнения. Ампутаций конечностей в первой группе было 3 (3,5%), что ниже чем в группе сравнения — 11 (12,6%) (p=0,037). По мере улучшения клинического течения заболевания сокращались и сроки выполнения пластического закрытия раневого дефекта (таблица 33).

Таблица 33 – Сроки закрытия раневых дефектов у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Сроки пластического закрытия раневых дефектов (сутки)	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р
	X	$\pm \bar{m}$	X	$\pm \bar{m}$	
	17,4	3,4	27,3	4,6	p<0,001

Все осложнения, выявленные у больных распространёнными флегмонами мягких тканей можно разделить на 3 вида: септические, полиорганная недостаточность и гемореологические (таблица 34).

Таблица 34 – Виды осложнений у больных с распространёнными флегмонами мягких тканей

Виды осложнений	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Септические	40	47,1	44	50,6	p=0,572	84	48,8
Прогрессирующая полиорганная недостаточность	10	11,8	21	24,1	p=0,042	31	18,0
Гемореологические	11	12,9	22	25,3	p=0,047	33	19,2

По результатам исследования у больных распространенными флегмонами мягких тканей, отмечается меньшее количество случаев прогрессирования полиорганной недостаточности в первой группе, чем во второй, среди гемореологических осложнений наряду с эквивалентным количеством острых язв ЖКТ с кровотечением, количество тромботических и тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, ТЭЛА, мезентериальный тромбоз) в основной группе было меньше чем в группе сравнения.

В обеих группах наиболее часто встречались, как непосредственная причина летальных исходом, септический шок и сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью (таблица 35).

Таблица 35 – Непосредственные причины летальных исходов

Структура летальных исходов	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
Шок септический	3	3,5	5	5,8	p=0,502	8	4,6
Сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью:	4	4,7	13	14,9	p=0,032	17	9,9
Печёчно-почечная	1	1,2	8	9,2	p=0,025	9	5,2
Сердечно-лёгочная	3	3,5	5	5,8	p=0,502	8	4,7
Инфаркт миокарда	2	2,3	5	5,8	p=0,282	7	4,1
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,2	3	3,5	p=0,346	4	2,3
Всего	10	11,8	26	29,9	p=0,004	36	20,9

В 1 группе, в состав лечения которой входил криоплазменно-антиферментный комплекс, среди причин, непосредственно приведших к летальному исходу, отмечалось снижение количества случаев возникновения полиорганной недостаточности по сравнению со 2 группой. Так печёчно-почечная недостаточность встречалась в 7,7 раз реже, а лёгочно-сердечная в 1,7 раз реже соответственно в первой группе по сравнению со второй.

Результаты лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Клинические результаты терапии больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Исходы заболевания	1 группа (n=85)		2 группа (n=87)		Р	Обе группы (n=172)	
	Число больных	%	Число больных	%		Число больных	%
1	2	3	4	5	6	7	8
Выздоровевших пациентов	75	88,2	61	70,1	p=0,004	136	79,1

Продолжение таблицы 36

1	2	3	4	5	6	7	8
Умерших пациентов	10	11,8	26	29,9	p=0,004	36	20,9
Всего	85	100	87	100		172	100

По полученным данным отмечается снижение летальности в 2,6 раза в первой группе по сравнению со второй группой.

Резюме

При анализе полученных данных можно сделать вывод, что использование криоплазменно-антиферментной терапии в составе комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей не только способствует улучшению доступа антибактериальных и других препаратов в очаги воспаления, повышая эффективность проводимой терапии, но и в значительной мере улучшает результаты лечения этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая доля хирургических инфекций и хирургического сепсиса в структуре хирургической патологии, часто не удовлетворительные результаты лечения традиционными методами лечения, высокая летальность при септических состояниях обуславливают потребность в разработке новых патогенетически обоснованных подходов лечения, с целью повышения эффективности проводимой терапии.

В данном исследовании преследовалась цель в повышении эффективности проводимого комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей путем купирования септической коагулопатии и ДВС-синдрома.

Анализируются результаты лечения 172 пациентов с установленными диагнозами распространённые флегмоны мягких тканей. Выделено две группы. Первая группа (85 больных) - дополнительно в составе комплексного лечения получала криоплазменно-антиферментную терапию (трасфузии СЗП, гепарин, ингибиторы протеолиза). Вторая группа (87 больных) получала только традиционное лечение.

Показатели различных тестов, характеризующих состояние разных звеньев гемостаза, у больных распространёнными флегмонами мягких тканей указывали на наличии септической коагулопатии при средне-тяжелом течении и ДВС-синдрома при тяжелом и крайне тяжелом течении. При увеличении тяжести течения гнойно-воспалительного процесса наблюдались признаки более тяжёлой септической коагулопатии и развитие с нарастанием тяжести течения ДВС-синдрома, что выявлено по результатам общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ), показателей конечного этапа свёртывания (ТВ и фибриноген), уровня физиологических антикоагулянтов (АТ III, протеин С). Наиболее показательным оказался тест количественно характеризующий уровень тромбинемии (О-ФТ), особенно при тяжёлом и крайне тяжелом течении распространённых флегмон мягких тканей. Наряду с этим при нарастании тяжести течения гнойно-воспалительного процесса отмечают изменения и фибринолитической системы,

так по данным ХПа-ЗФ и плазминогена наблюдается выраженное нарастание депрессии фибринолиза. Наряду с этим по мере нарастания тяжести гнойно-некротического процесса увеличивается фактора Виллебранда. Так же с увеличением тяжести течения распространённых флегмон мягких тканей, особенно при тяжёлом и крайне тяжелом течении, в сыворотке крови нарастают продукты деградации фибрина, определяемые тестом на Д-димер. При крайне тяжелом течении распространённых флегмон мягких тканей в ряде случаев наблюдается гипофибриногенемия.

Для купирования развивающейся септической коагулопатии и ДВС-синдрома, деблокирования микроциркуляции у больных распространёнными флегмонами мягких тканей рациональным было использование в составе лечения криоплазменно-антиферментного комплекса (инфузии СЗП, гепарин, ингибиторы протеолиза). Показанием к использованию криоплазменно-антиферментного комплекса являлось усугубление течения гнойно-воспалительного процесса, присоединение сепсиса с нарастающей полиорганной недостаточностью, падение уровней АТ III, плазминогена, протеина С.

Особенности течения клинической картины и степень изменения показателей различных звеньев системы гемостаза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей являлись критериями выбора состава криоплазменно-антиферментного комплекса.

У больных со средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей с отграниченным, гнойным процессом, проявляющимся умеренными изменениями противосвёртывающей системы, незначительным дефицитом антикоагулянтов (АТ III, протеина С) и незначительным угнетением системы фибринолиза (падение плазминогена, увеличение ХПа-ЗФ) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса входили: СЗП в малых или средних дозировках и гепарин в больших дозировках. У больных с тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей с распространённым гнойно-некротическим процессом, без тенденции к отграничению, сепсисом и полиорганной недостаточностью, проявляющимся выраженными изменениями

противосвёртывающей системы, умеренным дефицитом антикоагулянтов (АТ III, протеина С) и умеренной депрессией фибринолиза (снижение плазминогена, увеличение XIIa-ЗФ) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса входили: СЗП в больших дозировках, гепарин в малых или средних дозировках, а так же ингибиторы протеиназ в средних дозировках. У больных с крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей не имеющих тенденции к отграничению гнойно-некротического процесса, с обширным поражением глубоких мягкотканых структур и выраженной клинической симптоматикой, прогрессирующей полиорганной недостаточностью, септическим шоком, проявляющимся нарастающей гипокоагуляцией, резким дефицитом антикоагулянтов (АТ III, протеина С) и выраженной депрессией фибринолиза (дефицит плазминогена, увеличение XIIa-ЗФ) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса входили: СЗП в больших дозировках, гепарин в малых дозировках, а так же ингибиторы протеиназ в больших дозировках. Криоплазменно-антиферментный комплекс применялся вплоть до полного купирования сепсиса, с последующей трансфузией плазмы 2-3 раза в неделю. По мере купирования гнойно-воспалительного процесса и снижения бактериального эндотоксикоза наблюдалось купирование септической коагулопатии и явлений ДВС-синдрома, что проявлялось улучшением показателей всех звеньев системы гемостаза, в том числе снижение тромбинемии и депрессии фибринолиза. По результатам применения криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространёнными флегмонами мягких тканей отмечалось более быстрое купирование септической коагулопатии и ДВС-синдрома в первой группе чем во второй, что проявлялось тенденцией к нормализации показателей различных звеньев системы гемостаза.

Несмотря на равное количество тяжелых и крайне тяжелых случаев течения гнойно-воспалительного процесса и равный уровень септических осложнений с полиорганной недостаточностью количество летальных исходов в первой группе, было в 2,6 раза ниже их количества во второй.

Использование в комплексном лечении криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространёнными флегмонами мягких тканей повышает эффективность базисной и патогенетической терапии, снижает летальность при тяжелом и крайне тяжелом течении воспалительного процесса и улучшает результаты лечения.

ВЫВОДЫ

1. Развитие септической коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у больных распространёнными флегмонами мягких тканей носит прогрессирующий характер. По мере нарастания тяжести течения воспалительного процесса установлено снижение активности антитромбина III (до 75-85 % при средне-тяжелом, 60-75 % при тяжелом и ниже 60% при крайне-тяжелом), плазминогена (до 75-90 % при средне-тяжелом, 65-75 % при тяжелом и ниже 65% при крайне-тяжелом), протеина С (до 60-70 % при средне-тяжелом, 50-60 % при тяжелом и ниже 50% при крайне-тяжелом) и усиление депрессии фибринолиза.

2. Объём переливаемой свежезамороженной плазмы и дозировки ингибиторов протеиназ зависят от тяжести течения заболевания и степени нарушения разных звеньев системы гемокоагуляции и фибринолиза. По мере нарастания тяжести течения воспалительного процесса количество переливаемой свежезамороженной плазмы должно увеличиваться для восполнения дефицита антитромбина III и компонентов фибринолитической системы. При тяжелом и крайне тяжелом течении септического процесса требуется назначение ингибиторов протеиназ.

3. При применении криоплазменно-антиферментной терапии отмечено более быстрое (в среднем на 5,5 суток) купирование отека в области воспаления, нормализация температуры тела (в среднем на 4 суток), более быстрое (в среднем на 4,8 суток) прекращение гнойного отделяемого из ран и отсутствие некрозов в ранах (в среднем на 5,6 суток), а также заполнение ран грануляционной тканью (в среднем на 5,4 суток). По лабораторным данным наблюдалась более быстрая (в среднем на 5,5 суток) нормализация лейкоцитов и уровня гемоглобина (в среднем на 10 суток), в более ранние сроки (в среднем на 5,5 суток) получен отрицательный бактериальный посев из раневого экссудата и периферической крови (в среднем на 4,9 суток). При применении криоплазменно-антиферментной

терапии отмечено более выраженное повышение уровня антитромбина III, плазминогена и снижение депрессии фибринолиза.

4. Использование криоплазменно-антиферментной терапии, направленной на купирование септической коагулопатии и синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, значительно улучшает результаты комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей, позволяет уменьшить частоту развития сепсиса и прогрессирующей полиорганной недостаточности с 21,8 % до 10,6 %, снизить летальность с 29,9 % до 11,8 %, выполнить пластическое закрытие ран быстрее в среднем на 10 суток (с 27,3 до 17,4 суток), уменьшить количество микробных гангрено конечностей с 11,5 % до 3,5 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Криоплазменно-антиферментную терапию (инфузии свежезамороженной плазмы, введение гепарина и ингибиторов протеиназ) необходимо включать в состав комплексного лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей.

2. В случае деструкции фасции в виде некротизирующего фасциита с гнойным, либо гнилостным экссудатом, а также поражением глубжележащих фасциальных структур и мышечных футляров, с выраженным проявлением клинических симптомов, сепсисом и полиорганной недостаточностью, с умеренным снижением уровня физиологических антикоагулянтов (антитромбин III до 60-75%, протеина С до 50-60%) и плазминогена до (65-75%) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса должны входить: свежезамороженная плазма в средних или больших дозировках (400-600 мл в сутки), гепарин в малых или средних дозировках (10-20 тыс. ЕД в сутки) и ингибиторы протеиназ в средних дозировках (апротинин 80-100 тыс. АЕ в течении 5-6 сутки, а в первые сутки 100 тыс. АЕ).

3. В случае распространённого процесса с гнилостным экссудатом без тенденции к отграничению, занимающего глубокие пространства мягких тканей (фасциальные структуры, мышцы с формированием пиомиозита и мионекроза), с выраженным нарастающим течением клинических симптомов, прогрессирующей полиорганной недостаточностью, септическим шоком, с выраженным снижением уровня физиологических антикоагулянтов (антитромбин III ниже 60%, протеин С ниже 50%) и плазминогена (ниже 65%) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса должны входить: свежезамороженная плазма в больших дозировках (600-900 мл за 2 раза в сутки), гепарин в малых дозировках (до 10 тыс. ЕД в сутки) и ингибиторы протеиназ в больших дозировках (апротинин 100-200 тыс. АЕ в течении 5-6 суток, а в первые сутки 200 тыс. АЕ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Планируется изучить результаты комплексного лечения больных распространенными флегмонами мягких тканей с использованием криоплазменно-антиферментной терапии в состав которой входят трансфузии криосупернатантной плазмы. Сопоставить результаты лечения больных с использованием трансфузий свежзамороженной плазмы и криосупернатантной плазмы, и определить показания к применению различных препаратов плазмы в составе криоплазменно-антиферментного комплекса. Изучить эффективность препаратов АТ III в комплексном лечении больных распространенными флегмонами мягких тканей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АРО	- отделение анестезиологии и реанимации
АТ-III	- антитромбин III
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВХО	- вторичная хирургическая обработка
ДВС-синдром	- синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
КАК	- криоплазменно-антиферментный комплекс
КОЕ	- колониеобразующие единицы
КТ	- компьютерная томография
О-ФТ	- орто-фенантролиновый тест
ПДФ	- продукты деградации фибрина
ПЖК	- подкожно-жировая клетчатка
ПТВ	- протромбиновое время
СЗП	- свежезамороженная плазма
СОЭ	- скорость оседания эритроцитов
ТВ	- тромбиновое время
УЗИ	- ультразвуковое исследование
ФГДС	- фиброгастродуоденоскопия
ЦДК	- цветное доплеровское картирование
ЧСС	- частота сердечных сокращений
ЭХО-КГ	- эхокардиография
PaO_2	- парциальное давление кислорода
PaCO_2	- парциальное давление углекислого газа
SIRS	- синдром системного воспалительного ответа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Медикаментозное управление окислительно-восстановительным состоянием организма при заболеваниях органов дыхания / А.Е. Абатуров, А.П. Волосовец, Т.П. Борисова // Здоровье ребёнка. - 2018. - Т. 13, № 2. – С. 232-240.
2. Аксенов, И.В. Ультразвуковые скальпели в традиционной и эндоскопической хирургии / И.В. Аксенов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2013. - №7. - С. 43-45.
3. Актуальные вопросы гемостаза // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - № 9. - С. 62-65.
4. Алимова, Х.П. Полиорганная недостаточность: проблемы и современные методы лечения / Х.П. Алимова, М.Б. Алибекова // Вестник экстренной медицины. - 2019. - Т. 12, № 1. – С. 75-80.
5. Атаманов, К.В. Морфологическое обоснование эффективности применения экстраперитонизации кишечных швов в условиях гнойного перитонита / К.В. Атаманов, В.В. Атаманов // Проблемы репродукции. - 2014. - № 2. – С. 1-6.
6. Бабичев, А.В. Роль эндотелия в механизмах гемостаза / А.В. Бабичев // Педиатр. - 2013. - Т. 4, № 1. - С. 122-127.
7. Байжаркинова, А.Б. Преемственность врачей в диагностике и лечении глубокой флегмоны околопищеводной клетчатки области шеи, осложненной сепсисом, септицемией и гнойным плевритом / А.Б. Байжаркинова, Н.А. Акатаев, И.Р. Хакимов [и др.] // Вестник хирургии Казахстана. - 2015. - № 1. - С. 26-31.
8. Балин, В.Н. Эндогенная интоксикация при различных способах лечения распространенных флегмон (доклиническое исследование) / В.Н. Балин, Х.К. Каршиев, М.И. Музыкин [и др.] // Курский научно – практический вестник «Человек и его здоровье». - 2017. - № 1. - С. 77-80.
9. Баринов, Э.Ф. Роль пуриновых рецепторов тромбоцитов в регуляции гемостаза (обзор литературы) / Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева // Клиническая лабораторная диагностика. - 2012. - № 11. - С. 30-35.

10. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы: руководство по гематологии. № 2. / З.С. Баркаган. М: Медицина. - 1988. - 528 с.
11. Баркаган, З.С. Патология тромбоцитарного гемостаза: руководство по гематологии. Т. 4 / З.С. Баркаган, А.И. Воробьев. М: Медицина. - 2005. - 416 с.
12. Бархатова, Н.А. Влияние условий абактериальной среды на течение генерализованных форм инфекционных осложнений синдрома диабетической стопы / Н.А. Бархатова, Т.Б. Янбеков // Медицина –фармацевтический журнал «Пульс». - 2015. - Т. 17, № 4. - С. 44-48.
13. Белик, Б.М. Коррекция нарушений висцерального кровотока и кислородотранспортных функций портальной крови при распространенном гнойном перитоните / Б.М. Белик, В.А. Суярко, Д.В. Мареев [и др.] // Вестник хирургии. - 2017. - Т. 176, № 6. - С. 38-43.
14. Берещенко, В.В. Микрофлора при хирургической инфекции мягких тканей и инфицированных ранах / В.В. Берещенко // Проблемы здоровья и экологии. - 2006. - Т. 10, № 4. - С. 39-46.
15. Беспалова, И.Д. Системное воспаление в патогенезе метаболитического синдрома и ассоциированных с ним заболеваний / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калюжин [и др.] // Сибирский Медицинский журнал. - 2013. - № 2. – С. 5-9.
16. Богоявленский, В.Ф. Клинические аспекты изучения микроциркуляции: итоги и перспективы / В.Ф. Богоявленский, О.В. Богоявленская // Казанский мед.ж. - 2011. - № 92(2). - <https://cyberleninka.ru/article/n/klinicheskie-aspekty-izucheniya-mikrotsirkulyatsii-itogi-i-perspektivy> (дата обращения: 11.02.2022).
17. Брыкалина, Ю.В. Использование метода отрицательного давления в лечении длительно незаживающих ран копчика / Ю.В. Брыкалина, А.А. Меланьин // Трудный пациент. - 2015. - Т. 13, № 3. - С. 39-40.
18. Вайнер, Ю.С. Разработка способа лечения распространенного гнойного перитонита (экспериментальное исследование) / Ю.С. Вайнер, С.Д. Никонов, К.В. Атаманов [и др.] // Лазерная медицина. - 2019. - Т. 23. - № 1. – С. 46-52.

19. Вакуленко, Е.Н. Гендерные и сезонные особенности течения флегмон челюстно-лицевой области / Е.Н. Вакуленко // Уральский стоматологический альманах. - 2015. - № 1. - С. 33-38.
20. Валиахмедова, К.В. Изменение микроциркуляции кожи на передней брюшной стенке больных с острой хирургической патологией / К.В. Валиахмедова, А.М. Алексеев, А.И. Баранов [и др.] // Медицина в Кузбассе. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 47-50.
21. Ващенко, В.И. Биология и физиология протеина С. Современные представления о механизмах лечебного действия активированного протеина С / В.И. Ващенко, Т.Н. Ващенко // Обзор по клинической фармакологии и лекарственной терапии. - 2009. - Т. 7, № 3. - С. 24-47.
22. Венгеров, Ю.Я. Сепсис. Анализ современных концепций / Ю.Я. Венгеров, М.В. Нагибина, А.П. Угринова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнение, обучение. - 2016. - Т. 1, № 1. - С. 119-127.
23. Винник, Ю.С. Особенности нарушения гемостаза при остром панкреатите / Ю.С. Винник, С.С. Дунаевская, В.А. Фокин, С.В. Титова [и др.] // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. - 2018. - Т. 2. - № 12. – С. 3-6.
24. Винник, Ю.С. Современные методы лечения гнойных ран / Ю.С. Винник, Н.М. Маркелова, В.С. Тюрюмин // Сибирское медицинское обозрение. - 2013. - № 1. - С. 18-24.
25. Висаитович, Э.А. Обоснование тактики хирургического лечения флегмон стопы: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Висаитович Э.А - Ростов-на-Дону, 2021.- 129 с.
26. Выренков, Ю.Е. Эндолимфатическое введение препаратов при лечении гнойно – воспалительных заболеваний / Ю.Е. Выренков, С.И. Катаев, В.В. Харитонов [и др.] // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2015. - Т. 20, № 4. - С. 57-63.
27. Вялов, С.С. Нарушение проницаемости слизистой оболочки как фактор патогенеза функциональных нарушений желудочно – кишечного тракта:

обоснование и возможность коррекции / С.С. Вялов // CONSILIUM MEDICUM. - 2018. - Т. 20, № 12. - С. 99-104.

28. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: 4-е издание, дополненное и переработанное / под. ред. Б.Р. Гельфанда. - Москва, 2017. – 407 с.

29. Гельфанд, Б.Р. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: Российские национальные рекомендации, 2-е издание / под. ред. Б.Р. Гельфанда. - Москва, 2015. — 109 с.

30. Глухов, А.А. Лечение флегмон мягких тканей с применением эндоскопических и гидропрессивных технологий / А.А. Глухов, В.М. Иванов // Вестник ВолГМУ. - 2010. - № 2(34). - С. 54-57.

31. Голубь, И.В. Анестезиологическое обеспечение операций при флегмонах челюстно – лицевой области: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.20 / Голубь И.В. - Санкт-Петербург, 2009. - 151 с.

32. Гоманова, Л.И. Современные представления о патогенетических механизмах септического шока / Л.И. Гоманова, М.А. Фокина // Электронное научное издание Альманах Пространство и Время. - 2018. - Т. 16, № 3-4. - С. 120-131.

33. Горин, В.С. Прогностическая значимость белков острой фазы воспаления в неотложной гинекологии / В.С. Горин, Т.Г. Кондранина, Н.Г. Потехиа // Сибирский медицинский журнал. - 2012. - № 5. - С. 18-23.

34. Григорьев, Е.Г. Классификация флегмоны шеи (этиология, локализация, тяжесть состояния, осложнения). Обзор литературы. / Е.Г. Григорьев, С.А. Лепехова, Е.О. Иноземцев [и др.] // Московский хирургический журнал. - 2020. - № 3. - С. 47-55.

35. Грувер, К.П. Актуальные аспекты сепсиса / К.П. Грувер, В.Б. Белобородов, Т.Н. Кузьменко // Антибиотики и химиотерапия. - 2011. - Т. 56, № 3-4. - С. 35-40.

36. Губин, А.В. Дренирование послеоперационных ран в хирургии позвоночника / А.В. Губин, О.Г. Прудникова, А.В. Бурцев [и др.] // Гений ортопедии. - 2017. - Т. 23, № 2. - С. 180-186.

37. Гусаров, В.Г. Антибиотикорезистентность хирургических инфекций: современное состояние проблемы / В.Г. Гусаров, О.Э. Карпов, М.Н. Замятин // Вестник Национального медико – хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - Т. 12, № 2. - С. 95-102.
38. Денисенко, Ю.К. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза и состояние жирных кислот мембран митохондрий тромбоцитов при хронической обструктивной болезни легких / Ю.К. Денисенко, Т.П. Новгородцева, Н.В. Бочарова // Здоровье. Медицинская экология. Наука. - 2017. - № 4(71). - С. 53-59.
39. Добровольский, А.Б. Эволюция представлений о молекулярных основах гемостаза и возможностей лабораторной диагностики ее нарушений: прошлое, настоящее, будущее / А.Б. Добровольский // Клиническая лабораторная диагностика. - 2014. - Т. 9, №1. – С. 62-65.
40. Доржиев, Т.Э. Диагностика и лечение флегмон челюстно – лицевой области, пути ее оптимизации / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов [и др.] // Вестник Бурятского Государственного Университета. - 2015. - № 12. - С. 174-178.
41. Доржиев, Т.Э. Оптимизация диагностики и лечения флегмон челюстно – лицевой области (обзор литературы) / Т.Э. Доржиев, В.Е. Хитрихеев, В.П. Саганов [и др.] // БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН. - 2015. - № 2(102). – С. 111-114.
42. Дубовая, А.В. Экзогенная и эндогенная интоксикация. Функциональная система детоксикации. Методы активной детоксикации / А.В. Дубовая // Здоровье ребенка. - 2011. - Т. 5, № 32. - С. 93-96.
43. Дуткевич, И.Г. Алгоритм экстренной диагностики и терапии гемостазиопатических кровотечений / И.Г. Дуткевич, А.В. Колосков, Е.Н. Сухомлина [и др.] // Геморрагические диатезы, тромбозы, тромбофилии. - 2014. № 3(1). – С. 43-48.
44. Дуткевич, И.Г. Возможности трансфузионной терапии в хирургической практике / И.Г. Дуткевич, А.В. Колосков // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 2014. - Т 172, № 2. - С. 92-99.

45. Дуткевич, И.Г. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) в хирургической практике / И.Г. Дуткевич // Вестник хирургии. - 2013. - Т. 172, № 2. - С. 67-73.
46. Дюсупов, К.Б. Бактериальная микрофлора и свойства микрофлоры при абсцессах и флегмонах челюстно – лицевой области / К.Б Дюсупов, В.О. Кенбаев // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 4(1). - С. 225-227.
47. Ермолов, А.А. Применение метода локального отрицательного давления в комплексном лечении пациентов с острыми гнойно – воспалительными заболеваниями мягких тканей: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Ермолов А.А. - Москва, 2017. - 143 с.
48. Забелин, А.С. Гепато – ренальный синдром у больных флегмонами челюстно – лицевой области / А.С. Забелин, В.А. Милягин // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2018. - Т. 17, № 3. – С. 179-186.
49. Заблоцкий В.Ю. Внутриаартериальная инфузионная терапия в лечении гнойных артритов и распространенных флегмон конечностей / В.Ю. Заблоцкий, В.А. Овчинников, С.В. Петров // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2003. - № 10(3). - С. 27-30.
50. Звонкова, М.Б. Влияние высоких доз экзогенного гепарина на процессы гемостаза / М.Б. Звонкова, А.Е. Хомутов, А.Г. Бутылин [и др.] // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. - 2010. - № 2(2). - С. 636-640.
51. Зиганшин, Б.А. Роль P2-рецепторов в регуляции тонуса кровеносных сосудов / Б.А. Зиганшин, А.А. Спасов, А.П. Зиганшина [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2016. - Т. 97, № 3. – С. 414-421.
52. Казарян, Н.С. Устройство для закрытого дренирования гнойных ран и серозных полостей / Н.С. Казарян, К.К. Козлов, А.В. Новосельцев [и др.] // Омский научный вестник. - 2013. - № 1(118). - С. 146-147.
53. Карсанов, А.М. Диагностика сепсиса / А.М. Карсанов, О.В. Ремизов, С.С. Маскин [и др.] // Вестник хирургии. - 2016. - Т. 175, № 6. - С. 98-103.

54. Кемеров, С.В. Диагностика и лечение при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / С.В. Кемеров // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Т. 93, № 2. - С. 364-366.
55. Ковалева, М.А. Обзор прямых методов изучения микроциркуляции и оценки полученных данных / М.А. Ковалева, К.В. Жмеренецкий // Журн. мед.-биол. Исследований. - 2020. - Т. 8, № 1. – С. 79–88.
56. Кононенко, К.В. Лечение инфекций кожи и мягких тканей в условиях многопрофильной и районной больниц / К.В. Кононенко // Инфекционные болезни. - 2016. - Т. 3, № 5(97). - С. 137-139.
57. Корымасов Е.А. Стратегия и тактика хирургического лечения инфекционных осложнений после стернотомии / Е.А. Корымасов, С.Ю. Пушкин, А.С. Беньян [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Костючёнка. - 2015. - Т. 2. - № 4. - С. 15-26.
58. Корымасов, Е.А. «Философия» и «Антифилософия» хирургического сепсиса: как найти консенсус / Е.А. Корымасов // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera. Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль. - 2020. – С. 107-109.
59. Корымасов, Е.А. Выбор хирургического доступа в лечении гнойных осложнений панкреонекроза / Е.А. Корымасов, С.А. Иванов, М.В. Кенарская [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2021. - № 6. – С. 10-18.
60. Кузник, Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Кузник Б.И. - Чита: Экспресс-издательство, 2010. - 832 с.
61. Куонг, Ву Вьет. Современный взгляд на этиологию и патогенез одонтогенных абсцессов и флегмон челюстно-лицевой области / Ву Вьет Куонг, Д.С. Аветиков, С.Б. Кравченко // Вестник проблем биологии и медицины. - 2014. - V. 2. - Т. 1, № 107. – С. 79-83.

62. Литвинов, Р.И. Молекулярные механизмы и клиническое значение фибринолиза / Р.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. - 2013. - Т. 94, № 5. - С. 711-718.
63. Литвицкий, П.Ф. Воспаление / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2006. - Т. 5, № 6. – С. 60-63.
64. Литвицкий, П.Ф. Нарушения регионарного кровотока и микроциркуляции / П.Ф. Литвицкий // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2020. - № 19(1). – С. 82-92.
65. Литвицкий, П.Ф. Патология системы гемостаза / П.Ф. Литвицкий // Вопросы современной педиатрии. - 2014. - № 13(2). - С. 65-76.
66. Лукомский, Г.И. / Неспецифические эмпиемы плевры / Лукомский Г.И. - Москва, 1976. - 285 с.
67. Мавзютова, Г.А. Иммунологические нарушения при острых постпневмонических абсцессах и их коррекция / Г.А. Мавзютова, Л.Р. Мухамадиева, А.М. Авзалетдинов [и др.] // Медицинский Вестник Башкортостана. - 2010. - № 3(2). – С. 19-24.
68. Мамаев, А.Н. / Практическая гемостазиология / Мамаев А.Н. - Москва, 2014. - 233 с.
69. Мамедова, М.З. Нарушение коагуляционного потенциала крови и ответ острой фазы воспаления при гнойных тубовариальных образованиях / М.З. Мамедова, А.Н. Симонова // Бюллетень медицинских Интернет – конференций. - 2016. - Т. 6, № 5. - С. 681-687.
70. Межирова, Н.М. Патофизиологические и диагностические аспекты синдрома системного воспалительного ответа / Н.М. Межирова, В.В. Данилова, С.С. Овчаренко // Медицина неотложных состояний. - 2011. - № 1-2(32-33). – С. 34-40.
71. Миранович, С.И. Особенности антибактериальной терапии при лечении флегмон челюстно – лицевой области / С.И. Миранович, Е.В. Петровский // Современная стоматология. - 2013. - № 1. - С. 84-86.

72. Миронов В.И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (часть 2) / В.И. Миронов, А.П. Фролов, И.И. Гилева // Сибирский медицинский журнал. - 2015. - № 5. - С. 134-138.
73. Миронов, М.А. Перспективный подход к оптимизации заживления инфицированных послеоперационных ран / М.А. Миронов, Е.В. Блинова, И.С. Степаненко [и др.] // Оперативная хирургия и клиническая анатомия. - 2018. - № 4. - С. 23-28.
74. Митиш, В.А. Анаэробная неклостридиальная инфекция мягких тканей и опорно-двигательного аппарата / В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, Р.П. Терехова [и др.] // Consilium Medicum. - 2017.- Т. 19, № 7.2. - С.13-18.
75. Момот, А.П. Современные принципы лабораторной диагностики патологии гемостаза / А.П. Момот, О.А. Момот // Успехи современного естествознания. - 2006. - № 4. - С. 60-61.
76. Морозов, В.Н. Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови (обзор литературы) / В.Н. Морозов, П.Г. Гладких, К.А. Хадарцева // Вестник новых медицинских технологий. - 2016. - № 1. - С. 241-252.
77. Налбандян, Р.Т. Гидрохирургическая обработка ран / Р.Т. Налбандян, В.А. Митиш, П.В. Мединский [и др.] // Детская хирургия. - 2016. - № 20(3). - С. 160-163.
78. Нестерова, Е.Е. Выраженность эндогенной интоксикации у больных при одонтогенных флегмонах и ее коррекция: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Нестерова Е.Е. - Казань, 2007. - 139 с.
79. Орадова, А.Ш. Полимеразная цепная реакция в лабораторной диагностике / А.Ш. Орадова // Вестник КазНМУ. - 2013. - № 4(1). - С. 306-310.
80. Ославский, А.И. Сорбционные средства и методы в комплексном лечении гнойных ран (обзор литературы) / А.И. Ославский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. - 2016. - № 3. - С. 30-37.
81. Османов, К.Ф. Воздушная плазма как физический метод улучшения лечения ожоговых ран / К.Ф. Османов, Е.В. Зиновьев, С.В. Богданов // Медицина: теория и практика. - 2019. - Т. 4, № 3. - С. 125-129.

82. Парамонова О.А., Савченко Ю.П., Гербова Т.В., Уварова А.Г. Современные аспекты лечения флегмон лица и шеи. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(5):58-64.
83. Парамонова, О.А. Современные аспекты лечения флегмон лица и шеи / О.А. Парамонова, Ю.П. Савченко, Т.В. Гербова [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. - 2018. - Т. 25, № 5. – С. 58-64.
84. Побел, А.Н. Лечение сепсиса при гнойно – воспалительных заболеваниях суставов / А.Н. Побел, Ю.П. Кляцкий, О.В. Трибушной [и др.] // Травма. - 2014. - Т. 15, № 4. - С. 126-128.
85. Полевщиков, А.В. Иммунология белков острой фазы воспаления и работы Р.В. Петрова / А.В. Полевщиков, П.Г. Назаров // Иммунология. - 2020. - Т. 41, № 2. - С. 167-173.
86. Привольнев, В.В. Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран / В.В. Привольнев // Раны и раневая инфекция журнал им. проф. Б.М. Костюченка. - 2015. - Т. 2, № 1. - С. 13-18.
87. Привольнев, В.В. Диагностика и лечение некротических инфекций кожи и мягких тканей на примере гангрены Фурнье / В.В. Привольнев, В.Г. Плешков, Р.С. Козлов [и др.] // Амбулаторная хирургия | стационарзамещающая технология. - 2015. - Т. 3-4. - № 59-60. - С. 50-57.
88. Прошин, А.В.. Процессы репаративной регенерации в гнойных ранах при местном сочетанном лечении физическими методами и биологически активными материалами / А.В. Прошин, Р.А. Сулиманов, И.П. Завалий [и др.] // ВЕСТНИК Новгородского Государственного Университета. - 2017. - 3(101). - С. 61-65.
89. Рагимов, А.А. Инфузионно – трансфузионная терапия: 2-е издание / Рагимов А.А., Щербакова Г.Н. - М: ГЭОТАР – Медиа, 2019.- 256 с.
90. Радивилко, А.С. Полиорганная недостаточность при тяжелой сочетанной травме: структура и прогноз формирования / А.С. Радивилко, В.Е. Григорьев // Медицина в КУЗБАСЕ. - 2016. - Т. 15, № 1. – С. 90-98.

91. Радивилко, А.С. Прогнозирование и ранняя диагностика полиорганной недостаточности / А.С. Радивилко, Е.В. Григорьев, Д.Л. Шукевич [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 2018. - № 6. - С.15-21.
92. Раутбар, С.А. Возрастные особенности центральной гемодинамики при сепсисе / С.А. Раутбар, И.Н. Тюрин, С.Н. Шурыгин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. - 2019. - № 4. – С. 88-97.
93. Рахимов, А.Ш. Эффективность наложения вторичных швов на обширные послеоперационные раны, возникающие при лечении распространённых гнойно воспалительных заболеваний челюстно лицевой области / А.Ш. Рахимов, М.А. Саидова // Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2016. - Т 3, № 4(15). - С. 56-61.
94. Романов, М.Д. Гнилостная флегмона грудной стенки, осложненная анаэробным стерномедиастенитом: клиническое наблюдение / М.Д. Романов, А.В. Пигачев, Е.М. Киреева [и др.] // Медицинские науки. Клиническая медицина. - 2017. - № 1(41). – С. 84-92.
95. Руднов, В.А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Калабухов // Вестник анестезиологии и реанимации. - 2016. - Т. 13, № 4. – С. 4-11.
96. Руковицин, О.А. Гематология: национальное руководство / Руковицин О.А. - М: ГЭОТАР – Медиа, 2017. - 783 с.
97. Румянцев, А.Ш. Мочевая экскреция средних молекул при хроническом гломерулонефрите / А.Ш. Румянцев // Нефрология. - 1997.- Т 1, № 3. - С. 82-86.
98. Савельева, В.С. Сепсис. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / под. ред. Савельева В.С., Гельфанд Б.Р. - М.: Медицинское информационное агентство, 2010. - 360 с.
99. Савченко, А.А. Особенности состояния клеточного и гуморального иммунитета у больных с распространенным гнойным перитонитом / А.А. Савченко, Д.Э. Здзитовецкий, А.Г. Борисов [и др.] // БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН. - 2012. - № 3(85). - С. 159-163.

100. Сатханбаев, А.З. Хирургическое лечение гнойно – некротических заболеваний у больных СД / А.З. Сатханбаев, Р.Т. Тажимурадов, Қ.Е. Кешубаев [и др.] // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - 2019. - № 1. - С. 316-320.
101. Серебрякова, Е.Н. Синдром полиорганной недостаточности: современное состояние проблемы / Е.Н. Серебрякова, Д.К. Волосников, Г.А. Глазырина // Вестник анестезиологии и реанимации. - 2013. - 10(5). - С. 60-66.
102. Серебряная, Н.Б. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть 1. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток / Н.Б. Серебряная, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева [и др.] // Медицинская Иммунология. - 2018. - Т. 20, № 6. - С. 785-796.
103. Синельщиков, Е.А. Результаты применения препарата окситоцина в лечении гнойных ран при сахарном диабете в эксперименте / Е.А. Синельщиков // Вестник ОГУ. - 2011. - № 16(135). - С. 348-350.
104. Скороходкина, О.В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии / О.В. Скороходкина, А.В. Лунцов // Вестник современной клинической медицины. - 2013. - Т. 6, № 3. - С. 60-67.
105. Смирнов, Д.В. К вопросу ушивания хирургических ран / Д.В. Смирнов // Дальневосточный медицинский журнал. - 2002. - № 1. - С. 77-78.
106. Смотрин, С.М. Сорбционно – дренажные устройства в комплексном лечении гнойных ран и абсцессов мягких тканей / С.М. Смотрин, А.И. Ославский, В.Д. Меламед [и др.] // Новости хирургии. - 2016. - Т. 24, № 5. - С. 457-464.
107. Сорокина, Е.Ю. Острые нарушения функции печени у пациентов отделения интенсивной терапии и методы метаболической терапии / Е.Ю. Сорокина // Медицина неотложных состояний. - 2015. - № 8(71). – С. 35-45.
108. Стяжкина, С.Н. Актуальные вопросы перитонита в современных условиях / С.Н. Стяжкина, А.А. Акимова, Е.С. Овчинникова [и др.] // Медико – фармацевтический журнал «Пульс». - 2019. - Т. 21, № 4. - С. 74-77.

109. Суковатых, Б.С. Эффективность иммобилизированной формы хлоргексидина в лечении гнойных ран / Б.С. Суковатых, А.Ю. Григорьян, А.И. Бежин [и др.] // Новости хирургии. - 2015.- Т. 23, № 2. - с. 138-144.
110. Суровой, Ю.А. Сепсис – индуцированная иммуносупрессия / Ю.А. Суровой, С.В. Царенко // Иммунология. - 2019. - Т. 40, № 3. - С. 93-101.
111. Суфиомаров, Ш.Г. Влияние антибиотикотерапии на механизмы стрессорного иммунодефицита и возможности коррекции иммунотропной активности антибиотиков при гнойно – воспалительных процессах лица и шеи: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Суфиомаров Ш.Г. - Москва, 2011.- 120 с.
112. Тапальский, Д.В.. Антибактериальная активность официальных лекарственных растений в отношении экстремально – антибиотикорезистентных грамотрицательных бактерий / Д.В. Тапальский, Ф.Д. Тапальский // Проблемы здоровья и экологии. - 2015. - № 8(4). - С. 69-74.
113. Тиганов, С.И.. Применение мирамистина и метронидазола в лечении экспериментальных гнойных ран / С.И. Тиганов, А.Ю. Григорьян, Ю.Ю. Блинков [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 1. - С. 43-48.
114. Третьякевич, З.Н. Калликреин-кининовая система как адаптационнозащитное звено организма / З.Н. Третьякевич, А.М. Левчин, В.В. Анцупова [и др.] // Современная медицина: актуальные вопросы. - 2013. - № 9(15). - С. 95-107.
115. Третьяков, А.А. Лечение гнойных ран / А.А. Третьяков, С.В. Петров, А.Н. Неверов [и др.] // Новости хирургии. - 2015. - Т. 23, № 6. - С. 680-687.
116. Тулупов, В.А. Применение криоплазменно - антиферментного комплекса в лечении больных флегмонами шеи и острым медиастинитом: дис. ... канд. мед. наук. 14.01.17 / Тулупов В.А. - Барнаул, 1999. – 92 с.
117. Фадеева, Т.Е. Микробиологическая диагностика гнойно – воспалительных заболеваний живота / Т.Е. Фадеева, И.А. Шурыгтна, М.Г. Шурыгин [и др.] // БЮЛЛЕТЕНЬ ВСНЦ СО РАМН. - 2016. - Т. 1, № 4(110). - С. 95-98.
118. Флейшер, Г.М. Лечение одонтогенных флегмон челюстно-лицевой области / Г.М. Флейшер // Academy. - 2017. - № 11(2). - С. 105-108.

119. Хацко, В.В. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы) / В.В. Хацко, В.В. Потапов, О.К. Зенин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. - 2017. - № 3(43). - С. 139-150.
120. Хмара, В.М. Экспериментальные модели и клинические варианты нарушений водно – электролитного обмена: дис.... канд. мед. наук. 14.01.17 / Хмара В.М. - Санкт-Петербург, 2013.- 154 с.
121. Холодова, И.Н. Современный подход к ферментотерапии / И.Н. Холодова, Л.И. Ильенко, Г.А. Семашина // Трудный пациент. - 2014. - Т. 12. - № 8-9. - С. 39-42.
122. Хушвахтов, Д.Д. Дренажные системы и способы дренирования гнойных ран у больных с гнойно – воспалительными процессами дна полости рта / Д.Д. Хушвахтов, М.Ш. Мирзоев, Д.И. Хушвахтов [и др.] // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. - 2019. - Т. 9, №3. - С. 321-328.
123. Цвирко, Д.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови / Д.Г. Цвирко, В.А. Значинский, Л.А. Смирнова // Медицинские новости. - 2018. - № 5. - С. 47-51.
124. Цеймах Е.А. Коррекция функционального состояния протеолитических систем и фагоцитов в комплексном лечении больных острой эмпиемой плевры: дис.... докт. мед. наук. 14.01.17 / Цеймах Е.А. - Барнаул, 1995. - 494 с.
125. Черданцев, Д.В. Возможности повышения эффективности периоперационной санации брюшной полости при перитоните / Д.В. Черданцев, О.А. Первова, Ю.Г. Трофимович [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. - 2018. - № 1. – С. 20-26.
126. Черешнев, В.А. Иммунопатофизиология воспаления / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.В. Черешнева [и др.] // Аллергология и иммунология. - 2018. - 19(3). - С. 145-147.
127. Шарков, С.М. Использование шовного материала с триклозановым покрытием как профилактика инфекций области хирургического вмешательства (обзор литературы) / С.М. Шарков, С.Р. Ихсанова // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. - 2021.- Т. 8, № 2. - С. 28-32.

128. Шмагель, К.В. Местный иммунитет гнойных ран / К.В. Шмагель, Н.А. Зубарева, А.В. Ренжин // Медицинская иммунология. - 2010. - Т. 12, № 4-5. - С. 393-398.
129. Шмелькова, Т.П. Определение вирулентных свойств патогенных микроорганизмов *in vitro*: состояние вопроса / Т.П. Шмелькова, Е.В. Сазонова, А.Л. Кравцов [и др.] // Журнал Микробиологии. - 2016. - № 6. – С. 100-108.
130. Шойхет, Я.Н. Комплексное лечение инфекционных деструктивных заболеваний легких с применением криоплазменно-антиферментной терапии / Я.Н. Шойхет, З.С. Баркаган, И.П. Рощев // Грудн. Хирургия. - 1985. - № 5. - С. 44-46.
131. Юлдашев, И.М.. Тотальный одонтогенный медиастенит как осложнение гнилостно – некротической флегмоны дна полости рта / И.М. Юлдашев, Б.К. Ургуналиев, А.А. Ашиналиев [и др.] // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2011. - № 3. - С. 97-98.
132. Юрова, Ю.В. Диагностика готовности гранулирующих ожоговых ран к свободной аутодермопластике: дис.... канд. мед. наук. 14.01.17 / Юрова Ю.В. - Санкт-Петербург, 2014.- 156 с.
133. Bartels, H. Abdominelle Sepsis und Peritonitisbehandlung / H. Bartels, J.J. Hoer, A. Schachtrupp [et al.] // Gastroenterologische Chirurgie. - 2011. - № 10. - P. 239-253.
134. Basile, D.P. Pathophysiology of acute kidney injury / D.P. Basile, M.D. Anderson, T.A. Sutton // Compr. Physiol. - 2012. - № 2(2). - P. 1303-1353.
135. Biggs, R. Antithrombin III, Antifactor Xa and Heparin / R. Biggs, K.W.E. Denson, N. Akman [et al] // British Journal of Haematology. - 2008. - V. 19, № 3. - P. 283-305.
136. Blanca-López, N. Hypersensitivity reactions to quinolones / N. Blanca-López, I. Andreu, M.J. Torres // Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol. - 2011. - V. 11, № 4. - P. 285-291.
137. Boral, B.M. Disseminated Intravascular Coagulation / B.M. Boral, D.J. Williams, L.I. Boral. // Am J Clin Pathol. - 2016. - № 146. - P. 670-680.

138. Broussard, K.C. Wound dressings: selecting the most appropriate type / K.C. Broussard // *Am J Clin Dermatol.* - 2013. - № 4(57). - P. 1-12.
139. Campagna, J.D. The use of cephalosporins in penicillin-allergic patients: a literature review / J.D. Campagna, M.C. Bond, E. Schabelman [et al.] // *J. Emerg. Med.* - 2012. - V. 42, № 5. - P. 612-620.
140. Carcillo, J.A. Pathophysiology of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / J.A. Carcillo, B. Podd, R. Aneja [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* - 2017. - №18. - P. 32-45.
141. D. Proud, Are we getting necrotizing soft tissue infections right? A 10 – year review / D. Proud [et al.] // *ANZ J Surg.* - 2014. - V. 84, № 6. - P. 468–472.
142. Dallmeier, D. Metabolic Syndrome and Inflammatory Biomarkers: a community-based cross-sectional Study at the Framingham Heart Study / D. Dallmeier, M. Larson, R. Vasan [et al.] // *Diabetology and Metabolic Syndrome.* - 2012. - № 4(1). - P. 28-32.
143. De Backer, D. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy / D. De Backer, K. Donadello, F.S. Taccone [et al.] // *Ann. Intensive Care.* - 2011. - 1(1). - P. 27-31.
144. De Backer, D. Monitoring the Microcirculation in the Critically Ill Patient: Current Methods and Future Approaches / D. De Backer, G. Ospina-Tascon, D. Saldago [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2010.- V. 36, № 11. - P. 1813-1825.
145. De Caterina, R. General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I) / R. De Caterina, S. Husted, L. Wallentin [et al.] // *Thrombosis and Haemostasis.* - 2013. - № 109(4). - P. 569-579.
146. Dellinger, R.P. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock / R.P. Dellinger, M.L. Mitchell, J.M. Carlet [et al.] // *Crit Care Med.* - 2013. - V. 41, № 2. - P. 580-637.
147. Dietrich, W. The influence of antithrombin substitution on heparin sensitivity and activation of hemostasis during coronary artery bypass graft surgery: a dose-finding study / W. Dietrich, R. Buslev, M. Spannagl [et al.] // *Anesth. Analg.* - 2013. - V. 116, № 6. - P. 1223-1231.

148. Donati, A. From Macrohemodynamic to the Microcirculation / A. Donati, R. Domizi, E. Damiani [et al.] // Crit. Care Res. Pract. - 2013. - V. 2013. - P. 287-292.
149. El-Ashmony S.M.A. Different Patterns of Inappropriate Antimicrobial Use: A Cross Sectional Study // Life Science Journal. - 2013. - № 10(3). - P. 216-222.
150. Farah, R. Lercanidipine Effect on Polymorphonuclear Leukocyte-Related Inflammation and Insulin Resistance in Essential Hypertension Patients / R. Farah, R. Shurtz-Swirski, R. Khamisy-Farah R. // Cardiology and Therapy. - 2012. - V. 1, № 1. - P. 1-12.
151. Fujishima, S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome / S. Fujishima // Journal of Intensive Care. - 2014. - № 2(1). - P. 32-38.
152. Gando, S. Thrombosis and Hemostasis Issues in Critically Ill Patients / S. Gando // Semin. Thromb. Hemost. - 2015.- V. 41. - P. 26–34.
153. Gómez, E. Immunologic evaluation of drug allergy / E. Gómez, M.J. Torres, C. Mayorga [et al.] // Allergy Asthma Immunol. Res. - 2012. - V. 4, № 5. - P. 251-263.
154. Gould, M.K. Prevention of VTE in non-orthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis / M.K. Gould, D.A. Garcia, S.M. Wren [et al.] // American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. - 2012. - № 141.- P. 227-277.
155. Govindan, S. Percutaneous Abscess Drainage / S. Govindan, S. Hedgire, M. Harisinghani [et al.] // Geriatric Imaging. - 2013. - № 43. - P. 1077-1087.
156. Green, L. British Society of Haematology Guidelines on the spectrum of fresh frozen plasma and cryoprecipitate products: their handling and use in various patient groups in the absence of major bleeding / L. Green, P. Bolton-Maggs, C. Beattie [et al.] // British Journal of Haematology. - 2018. - № 17(32). - P. 1-14.
157. Hechler, B. Purinergic receptors in thrombosis and inflammation / B. Hechler, C. Gachet // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. - 2015. - V. 35, № 11. - p. 2307-2315.
158. Higgins, L. Split-thickness skin graft donor site management: a randomized controlled trial comparing polyurethane with calcium alginate dressings / L. Higgins, J. Wasiak [et al.] // International wound journal. - 2012. - № 9(2). - P. 126-131.

159. Hogenova, H. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammanory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germfree and gnotobiotic animal models of human diseases / H. Hogenova, R. Stepankova, H. Kozakova [et al.] // Cell Mol. Immunol. - 2011. - № 8 (2). - P. 110-120.
160. Hogsberg, T. Success rate of split-thickness skin grafting of chronic venous leg ulcers depends on the presence of *Pseudomonas aeruginosa*: a retrospective study / T. Hogsberg, T. Bjamshoit, J. Thomsen [et al.] // Plos ONE. - 2011. - № 6(5). - P. 1-6.
161. Hosseinzadegan, H. Mechanisms of Platelet Activation, Adhesion and Aggregation / H. Hosseinzadegan, D.K. Tafti // Thrombosis and Haemostasis. - 2017. - V 1, № 2. - P. 1-6.
162. Iba, T. Antithrombin supplementation and risk of bleeding in patients with sepsis-associated disseminated intravascular coagulation / T. Iba, S. Gando, D. Saitoh [et al.] // Thromb Res. - 2016. - №145. - P. 46-50.
163. Ikezoe, T. Trombomodulin/activated protein C system in septic disseminated intravascular coagulation / T. Ikezoe // J. Intensive Care. - 2015. - V. 3, №1. - P. 1-8.
164. Johnson, A.P. Global spread of antibiotic resistance: the example of New Delhi metallo- β -lactamase (NDM)-mediated carbapenem resistance / A.P. Johnson, N. Woodford // Journal of Medical Microbiology. - 2013. - V. 62. - P. 499–513.
165. Jones, M.L. An introduction to absorbent dressings / M.L. Jones // Br J Community Nurs. - 2014. - V. 19, № 12. - P. 28-30.
166. Kade, A.Kh. Physiological functions of vascular endothelium / A.Kh. Kade, S.A. Zanin, E.A. Gubareva [et al.] // Fundamental research. - 2011. - № 11(3). - P. 611-617.
167. Kazarian, N.S. Treatment of patients with purulent wounds by using the original method of hydrodynamical drainage / N.S. Kazarian // Vestn Ross Akad Med Nauk. - 2013. - № 8. - P. 64-69.
168. Khasanov, A.G. Puncture treatment of liver abscesses / A.G. Khasanov, D.G. Shaybakov, R.E. Shamsiev [et al.] // Modern problems of science and education. - 2020. - № 4. - P. 459-468.

169. Kirchhoff, Ph. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies / Ph. Kirchhoff, P.A. Clavien, D. Hahnloser // Patient Safety in Surgery. - 2010. - V 4, № 5.- P. 736-740.
170. Kovalenko, I.V. Experimental rationale for the use of fluids with different redox potential as a basis for infusion therapy / I.V. Kovalenko, P.D. Kolesnichenko // Research result: pharmacology and clinical pharmacology. - 2017. - V. 3, № 2. - P. 29-37.
171. Lee, M.J. The fungal expolysaccharide galactosaminogalactan mediates virulence by enhancing resistance to neutrophil extracellular traps / M.J. Lee, H. Liu, B.M. Barker // PLoS Pathog. - 2015. - № 7. - P. 22-28.
172. Levi, M. How I treat disseminated intravascular coagulation / M. Levi, M. Scully // How I Treat. - 2018. - № 131(8). - P. 845-854.
173. Lynch, J. Physiological Effects of the Plasma Kallikrein-Kinin System: Roles of the Blood Coagulation Factor XII (Hageman Factor) / J. Lynch, Z. Shariat-Madar // J Clinic Toxicol. - 2012. - № 2(3). - P. 112-119.
174. Magiorakos, A.P. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrugresistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A.P. Magiorakos [et al.] // Clinical microbiology and infection. - 2012. - V. 18. - P. 268-281.
175. Makris, M. Warfarin anticoagulation reversal: management of the asymptomatic and bleeding patient / M. Makris, J.J. Veen, R. McLean // Thromb Thrombolysis. - 2010. - № 29. - P. 171-181.
176. Makruasi, N. Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation / N. Makruasi // J Med Assoc Thai. - 2015. - № 98 (10). - P. 45-51.
177. Marchenko, A.I. Opportunities endolymphatic therapy wits cytostatics in the prevention of cervical cancer on a background of persistent human papillomavirus / A.I. Marchenko // Proceedings of scientifi c-praktikal Conf : the 90th anniversary of the R. T. Panchenkova. - 2012. - P. 127–129.
178. Martin, C. Current trends in the development of wound dressings, biomaterials and devices / C. Martin // Pharm Pat Anal. - 2014. - № 2. - P. 341-359.

179. Mottillo, S. Metabolic syndrome and cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis / S. Mottillo, K.B. Filion, J. Genest [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 2010. - № 56(14). - P. 1113-1132.
180. Nandhabalan, P. Refractory septic shock: our pragmatic approach / P. Nandhabalan, N. Ioannou, C. Meadows [et al.] // Critical Care. - 2018. - № 22(215). - P. 1-5.
181. Oshiro, A. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation / A. Oshiro, Y. Yanagida, S. Gando [et al.] // Critical Care. - 2014. - V. 8, № 2. - P.61-70.
182. Papageorgiou, C. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies / C. Papageorgiou, G. Jourdi, E. Adjambri [et al.] // Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. - 2018. - V. 24(9S). - P. 8S-28S.
183. Park, S.J. A preliminary study for the development of indices and the current state of surgical site infections (SSIs) in Korea: the Korean Surgical Site Infection Surveillance (KOSSIS) program / S.J. Park [et al.] // Ann Surg Treat Res. - 2015. - P. 125-129.
184. Quenot, J.R. The epidemiology of septic shock in French intensive care units: the prospective multicenter cohort FRISS study / J.R. Quenot, C. Binquet, F. Kara [et al.] // Crit. Care. - 2013. -V. 17, № 2. - P. 65-72.
185. Reid, V.L. Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation associated with pelvi-ureteric junction obstruction / V.L. Reid, J. Mclay // BMJ Case Reports. - 2013. - № 4(1). - P. 1-2.
186. Rowe, T.A. Sepsis in older adults / T.A. Rowe, J.M. McKoy // Infect Dis Clin North Am. - 2017. - № 31(4). - P. 731-742.
187. Sally, A. Fibrin and Fibrinogen Degradation Products (FDPs) / A. Sally, L. Ness, M.B. Brooks // Interpretation of Equine Laboratory Diagnostics. - 2017. - № 43. - P. 143-144.
188. Scheiring, J. Today's understanding of the haemolytic uraemic syndrome / J. Scheiring, A. Rosales, L.B. Zimmerhackl // Eur J Pediatr. - 2010. - № 169. - P. 7-13.

189. Sepp Snen, L. Changing clinical features of odontogenic maxillofacial infections / L. Sepp Snen // Clin. Oral Invest. - 2010. - № 14. - P. 459-465.
190. Shrestha, M. Systemic inflammatory response syndrome: the current status / M. Shrestha, A. Kumar // Journal of Universal College of Medical Sciences. - 2018. - V. 6, № 1. - P. 56-61.
191. Simion, L. Phlegmon of the oral floor. Contradictions in diagnosis and treatment / L. Simion, S. Dumitru // The Moldovan Medical Journal. - 2018. - V. 61, № 1. - P. 42-48.
192. Sivula, M. Disseminated intravascular coagulation in critically ill patients: Academic Dissertation. - / Sivula M. - Helsinki, 2015. - 113 p.
193. Solomkin, J.S. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America / J.S. Solomkin, J.E. Mazuski, J.S. Bradley [et al.] // Surg. Infect. - 2010. - № 11. - P. 79-100.
194. Stevens, D.L. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: update by the Infectious Diseases Society of America / Stevens D.L., Bisno A.L., Chambers H.F. [et al.], 2014.
195. Swartz, M.N. Cellulitis / Swartz M.N. - N Engl J Med, 2004. - 350 p.
196. Sycheva, Yu. A. Changes of microcirculations of the mucous membrane of the oral cavity and violation of the regional hemodynamiks in patients with heart failure / Yu. A. Sycheva, D.A. Popov, I.A. Gorbacheva [et al.] // The Scientific Notes of the Pavlov University. - 2016. - V. 23, № 3.- P. 60-64.
197. Tamburro, R.F. Multiple Organ Dysfunction Syndrome: A Challenge for the Pediatric Critical Care Community / R.F. Tamburro, Tammara L. Jenkins // Pediatr Crit Care Med. - 2017. - № 18. - P. 1-3.
198. Tay, K.H. The Coagulation Pathway and Approaches to Anticoagulation / K.H. Tay, E. Shantsila, Y.H. Lip // Handbook of Oral Anticoagulation. - 2013. - № 41. - P.1-5.

199. Thachil, J. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19 / J. Thachil, N. Tang, S. Gando [et al.] // *J Thromb Haemost.* - 2020. - № 18.- P. 1023–1026.
200. Thachil J. Disseminated Intravascular Coagulation / J. Thachil // *Anesthesiology.* - 2016. - № 125(1). - P. 230-236.
201. Torres, Filho I.P. Early physiologic responses to hemorrhagic hypotension / Filho I.P. Torres, L.N.Torres, R.N. Pittman // *Transl. Res.* - 2010. - № 155(2). - P. 78-88.
202. US Food and Drug Administration. Guidance for industry. Acute bacterial skin and skin structure infections: developing drugs for treatment. - 2013.
203. Valle, D. Antibacterial activities of ethanol extracts of Philippine medicinal plants against multidrug-resistant bacteria / D. Valle [et al.] // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* - 2015. - V. 5. - P. 532-540.
204. Venugopal, A. Disseminated intravascular coagulation / A. Venugopal // *Indian journal of anaesthesia.* - 2014. - V. 58, №5. - P. 603-608.
205. Violi, F. Endotoxemia as a trigger of thrombosis in cirrhosis / F. Violi, Y.H. Lip, R. Cangemi // *Haematologica.* - 2016. - V. 101, № 4. - P. 162-163.
206. Wada, H. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines / H. Wada, J. Thachil, M. Di Nisio [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* - 2013. - V. 11. - P. 761-767 p.
207. Watson, R.S. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / R.S. Watson, S.S. Crow, M.E. Hartman [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* - 2017. - № 18. - P. 4-16.
208. Watson, R.S. Epidemiology and Outcomes of Pediatric Multiple Organ Dysfunction Syndrome / R.S. Watson, S.S. Crow, M.E. Hartman [et al.] // *Pediatr Crit Care Med.* - 2017. - № 18.- P. 4-16.
209. Williamsonlls, D.A. In vivo correlates of molecularly inferred virulence among extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* (ExPEC) in the wax moth *Galleria mellonella* model system / D.A. Williamsonlls, G. Mills, J.R. Johnson [et al.] // *Virulense.* - 2014. - V. 5, № 3. - P. 388-393.

210. Wong, T.F Antithrombin concentrate use in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study / T.F. Wong, M. Delaney, T.B. Gernsheimer [et al.] // Blood. - 2012. - V. 120. - P. 1170 -1178.
211. Yamazaki, H. Intra-arterial administration of antibiotics for refractory skull base osteomyelitis / H. Yamazaki, M. Kikuchi, S. Shinohara [et al.] // Auris Nasus Larynx. - 2014. - № 41. - P. 380 – 383.
212. Yao, K. Post-operative wound management / K. Yao, L. Bae, W.P. Yew // Aust Fam Physician. - 2013. - V. 42. - № 12. - P. 867–870.
213. Zaragoza, J.J. Current approach to disseminated intravascular coagulation related to sepsis - organ failure type / J.J. Zaragoza, M.V. Espinoza-Villafuert // World J Hematol. - 2017. - V. 6, № 1. - P. 11-16.
214. Zonneveld, R. Structural changes of the heart during severe sepsis or septic shock / R. Zonneveld, R. Martinelli, N.I. Shapiro [et al.] // Crit Care. - 2014. - V. 18, № 1. - P. 204-211.