

На правах рукописи

ЗИНЧЕНКО
Виктор Юрьевич

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

3.1.9. – Хирургия (медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Барнаул – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Цеймах Евгений Александрович – доктор медицинских наук, профессор

Научный консультант:

Мамаев Андрей Николаевич – доктор медицинских наук

Официальные оппоненты:

Корымасов Евгений Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра и клиника хирургии института последипломного образования, заведующий кафедрой и клиникой

Атаманов Константин Викторович, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра факультетской хирургии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2022 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 21.2.001.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, д. 126) и на сайте: www.asmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2022 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Николаева Мария Геннадьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследуемой темы. В структуре хирургических заболеваний доля гнойно-некротических процессов составляет треть от всей патологии (Гельфанд Б.Р., 2015; Висаитович Э.А. и соавт., 2021). 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 также изменение биологических свойств раневой инфекции в результате необоснованно широкого применения лекарственных средств, в том числе антибиотиков, что значительно отягощает течение гнойно-некротического процесса (Гельфанд Б.Р., 2017; Григорьев Е.Г. и соавт., 2020). Среди осложнений гнойно-некротических процессов наиболее частым является сепсис, который служит основной причиной летальных исходов (Хацко В.В. и соавт., 2017; Суровой Ю.А. и соавт., 2019; Nandhabalan P. et al., 2018). Кроме того, значительно усугубляют течение септических процессов нарушения микроциркуляции, как в очаге воспаления, так и в пораженных паренхиматозных органах (Цеймах Е.А., 1995; Валияхмедова К.В., 2019; Литвицкий П.Ф., 2020). Существенное место в патогенезе развития микроциркуляторных нарушений у больных распространенными флегмонами мягких тканей занимает септическая коагулопатия и развивающийся синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) (Шойхет Я.Н. и соавт., 1985; Баркаган З.С., 1988; Цеймах Е.А., 1995; Дуткевич И.Г., 2013).

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 ДВС-синдрома и деблокирования микроциркуляции при распространенных флегмонах мягких тканей, сепсисе и септическом шоке. Это обосновывает цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования. 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 гемостаза 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 гемостаза и фибринолиза, при применении криоплазменно-антиферментной терапии, у больных распространенными 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 ДВС-синдрома 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. Предложен новый метод в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей – переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) 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. Переливание СЗП, 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 гангренозных 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 и лекций у студентов на кафедре общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, кафедре факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.

Методология и методы исследования. В исследование включено 172 пациента с распространёнными флегмонами мягких тканей. Работа выполнялась 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 распространенными флегмонами мягких тканей. Распределение пациентов по группам производилось методом простой фиксированной рандомизации. Критерии включения: больные распространенными флегмонами мягких тканей; возраст старше 18 лет; информированное согласие пациентов. Критерии исключения: больные распространенными флегмонами мягких тканей с необратимой стадией шока; наличие у больного окклюзионного поражения артерий конечностей и синдрома диабетической стопы; аллергические реакции на переливание одногруппной СЗП; 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 (72,2%) пациентов. Для оценки органной дисфункции использовалась шкала SOFA (оценка сознания по шкале Глазго, PaO_2 , $PaCO_2$, артериальная гипотензия, креатинин, суточный диурез, билирубин, число тромбоцитов), чем больше было количество баллов, тем вероятность летального исхода была выше. 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 общепринятому лечению криоплазменно-антиферментный комплекс, включающий переливание СЗП, в которой содержатся необходимые компоненты протеолитических систем, в том числе АТ III, факторы свертывания и

фибринолиза, совместно с гепарином и ингибиторами протеиназ. А у 87 (50,6%) больных – 2 группа (сравнения), проводилось общепринятое традиционное лечение распространенных флегмон мягких тканей. Выделенные группы больных не имели различий по клинико-лабораторным 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: сосудисто-тромбоцитарного звена (количество тромбоцитов и фактор Виллебранда); общих коагуляционных тестов, определяющих формирование протромбиназы и тромбина (АЧТВ, ПТВ); показателей конечного этапа свертывания крови (ТВ и фибриноген); определения продуктов паракоагуляции, определяющие уровень тромбинемии (О-ФТ); показателей физиологических антикоагулянтов (АТ-III, протеина С); показателей фибринолиза (ХIIa-ЗФ, плазминоген); 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.

Выполненное исследование одобрено Локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 21.11.2020). Исследование выполнено согласно критериям доказательной медицины с соблюдением морально-этических норм.

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 статистической значимости 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.

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

Основные положения, выносимые на защиту

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

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

3. Дозировки вводимой свежезамороженной плазмы, гепарина и ингибиторов протеиназ зависят от тяжести течения, распространённости воспалительного процесса, изменений показателей системы гемостаза и фибринолиза.

4. Криоплазменно-антиферментная терапия в составе комплексного лечения способствует купированию септической коагулопатии и ослаблению ДВС-синдрома, 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 конференциях, симпозиумах и 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 полученных 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.

Связь работы с научными программами. Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (номер государственной регистрации темы АААА-А20-120011590193-6) на кафедре общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии.

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.

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 проводились оперативные вмешательства у анализируемых в диссертации больных, 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).

Объем и структура диссертационного исследования. Диссертационное исследование изложено на 167 листе 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, обсуждение полученных результатов с клиническими примерами, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы состоит из 214 источников, из которых 132 отечественных и 82 иностранных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных распространенными флегмонами мягких тканей. Показатели системы гемостаза и фибринолиза изучены у 172 больных и использованы для создания патогенетически обоснованных подходов лечения распространенных

флегмон мягких тканей. Контрольную группу составили 59 здоровых доноров без признаков каких-либо заболеваний.

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, $\times 10^9/\text{л}$:
 - 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.

Критерии SIRS – стойкая температура тела более 38°C или менее 36°C ; ЧСС более 90 ударов в минуту; Частота дыхания более 20 в минуту (либо гипервентиляция PaCO_2 менее 32 мм.рт.ст); Лейкоциты крови более $12 \times 10^9/\text{л}$, либо менее $4 \times 10^9/\text{л}$ (при наличие незрелых форм более 10 %) (Руднов В.А. и соавт., 2016).

Сумма баллов более 4 соответствовала наличию у больных ДВС-синдрома, а сумма от 1 до 4 баллов соответствовала септической коагулопатии. 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%).

Результаты исследования. У больных распространёнными флегмонами мягких тканей на фоне высокого уровня фактора Виллебранда развивались септическая коагулопатия и ДВС-синдром, так по данным общих коагуляционных тестов (АЧТВ, ПТВ) выявлялась гипокоагуляция, и отмечался дефицит антитромбина III и падение уровня протеина С. При этом почти у половины больных отмечена неоднородность показателей различных тестов, что свидетельствовало о наличии септической коагулопатии и характерно для ДВС-синдрома (Баркаган З.С. и соавт., 2005; Thachil J. et al., 2020).

Значительные изменения у больных распространёнными флегмонами мягких тканей отмечены и в системе фибринолиза, что видно по данным удлинения ХПа-3Ф и падения уровня плазминогена.

Кроме этого показательным является определение производных фибрина, так по данным определения уровня Д-димера, показатели в группе больных в 172,7 раза превышали показатели контрольной группы ($p < 0,001$) (Таблица 1).

Таблица 1 – Показатели системы гемостаза и фибринолиза у больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Тесты	Контрольная группа		Больные		Р
	Х	±σ	Х	±σ	
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	56,87	16,2	p<0,001
Плазминоген, %	100,0	4,4	59,52	13,1	p<0,001
ХШа-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
⁹ Тромбоциты, *10 ⁹ /л	240,0	14	200,23	204,9	p=0,031
Фактор Виллебранда, %	100,0	10,6	424,8	134,5	p<0,001

У всех исследуемых пациентов отмечался повышенный уровень РФМК, который в среднем составил $21,99 \pm 6,2$ мг/100 мл, что в 3,7 раз превосходит среднее значение в контрольной группе (p<0,001).

Результаты изменений показателей гемостаза у больных с различными вариантами течения распространённых флегмон мягких тканей представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Изменение показателей системы гемостаза и фибринолиза при различных формах течения распространённых флегмон мягких тканей

Тесты	Тяжесть течения						P ₁₋₂	P ₂₋₃	P ₁₋₃
	Среднетяжёлое (1)		Тяжёлое (2)		Крайне тяжёлое (3)				
	Х	±σ	Х	±σ	Х	±σ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
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				
ХШа-3Ф, мин	46,8	6,8	58,1	5,1	63	3,3	p<0,001	p=0,021	p<0,001
P ₀	p<0,001		p<0,001		p<0,001				

Продолжение таблицы 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
О-ФТ, мг/100 мл	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 Виллебранда, %	260,58	96,8	351,49	72,3	553,3	60,2	p=0,126	p<0,001	p<0,001
P ₀	p=0,001		p<0,001		p<0,001				

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

Как видно из таблицы 2, 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.

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).

Наблюдалось усиление депрессии фибринолиза при нарастании тяжести течения гнойно-некротического процесса по данным XIIa-3Ф и плазминогена. Так показатель XIIa-3Ф 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-тяжёлом и тяжёлом течении заболевания в 1,6 (p<0,001) и 1,4 раза (p<0,001) соответственно.

Нарастание тяжести течения гнойно-некротического процесса показывало и содержание в сыворотке крови Д-димера. При тяжёлом и крайне тяжёлом течении распространённых флегмон мягких тканей выявлено значительное повышение данного показателя. Так показатель Д-димера при крайне тяжёлом течении заболевания превышал данный показатель при средне-тяжёлом и тяжёлом течении воспалительного процесса соответственно в 7,8 (p<0,001) и 2,3 раза (p<0,001).

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 (1985), З.С. Баркагана (1988), Е.А. Цеймаха (1995).

На основании полученных данных представилось целесообразным применить у больных распространёнными флегмонами мягких тканей переливание СЗП, которая включает все естественные проферменты с их активаторами, и антитромбин III и плазминоген, совместно с гепарином, а также ингибиторами протеиназ (апротинин). Раньше трансфузии свежзамороженной плазмы были успешно применены З.С.

Баркаганом для лечения тромбофилий (1988). 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. Нами применён криоплазменно-антиферментный комплекс, включающий СЗП с гепарином для усиления активности вводимого АТ III и препятствия свёртывания плазмы тромбином, циркулирующим в крови, а также ингибиторы протеиназ широкого спектра действия. Использована дополнительно инфузионная терапия, улучшающая микроциркуляторный кровоток с гемореологией (трентал, 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 10 до 30 тыс. ЕД за сутки в ПЖК околопупочной области. Ингибиторы протеиназ (апротинин 100-200 тыс. АЕ) подбирались относительно тяжести течения гнойно-воспалительного процесса и нарушений системы гемокоагуляции и фибринолиза. Ингибиторы вводились в течение 4-6 дней (Таблица 3). В дальнейшем выполнялись инфузии СЗП (400-800 мл 3-4 раза в неделю) и гепарин 2,5-5 тыс. ЕД каждые 6 часов.

Таблица 3 – Определение состава КАК у больных распространенными флегмонами мягких тканей

Клинические симптомы	Изменения гемостаза	Состав КАК
1	2	3
Отграниченное гнойно-некротическое поражение (кожа, ПЖК, поверхностная фасция), не имеющее выраженных клинических симптомов – локальная гнойная инфекция	Незначительное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III до 75-85%, протеина С до 60-70%), плазминогена (до 75-90%), незначительная депрессия фибринолиза, умеренная тромбинемия (О-ФТ до 13,8 мг/100 мл)	СЗП – малые и средние дозировки (200-400 мл) 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	Умеренное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III до 60-75%, протеина С до 50-60%), плазминогена (до 65-75%), депрессия фибринолиза умеренная, умеренно выраженная тромбинемия (ОФТ 13,8-22,3 мг/100мл)	СЗП – средние дозировки (400-600 мл) Гепарин – малые или средние дозировки (10-20 тыс. ЕД в сутки) Ингибиторы протеиназ – средние дозировки (апротинин 80-100 тыс. АЕ в течении 5-6 дней, а в первые сутки 100 тыс. АЕ)

Продолжение таблицы 3

1	2	3
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	Выраженное снижение физиологических антикоагулянтов (АТ III ниже 60%, протеин С ниже 50%), плазминогена (ниже 65%), выраженная депрессия фибринолиза, выраженная тромбинемия (ОФТ выше 22,3 мг/100 мл)	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 дней, а в первые сутки 200 тыс. АЕ)

При крайне тяжёлом течении распространённых флегмон мягких тканей 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). В нашем исследовании таких больных было 11 человек.

Нормализация клинических симптомов заболевания, лабораторных показателей, данных инструментальных методов исследования стали критериями эффективности применения криоплазменно-антиферментного комплекса.

Так у больных со средне-тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей нормализация состояния пациентов со снижением болевого синдрома в области воспаления, устранение отеков и изменения окраски кожных покровов в области воспаления, прекращение гнойного отделяемого из ран, заполнение их грануляционной тканью в первой группе были быстрее, чем во второй. Применение криоплазменно-антиферментного комплекса способствовало и более быстрой нормализации показателей лабораторных тестов в основной группе по сравнению со второй группой (Рисунок 1 и Рисунок 2).

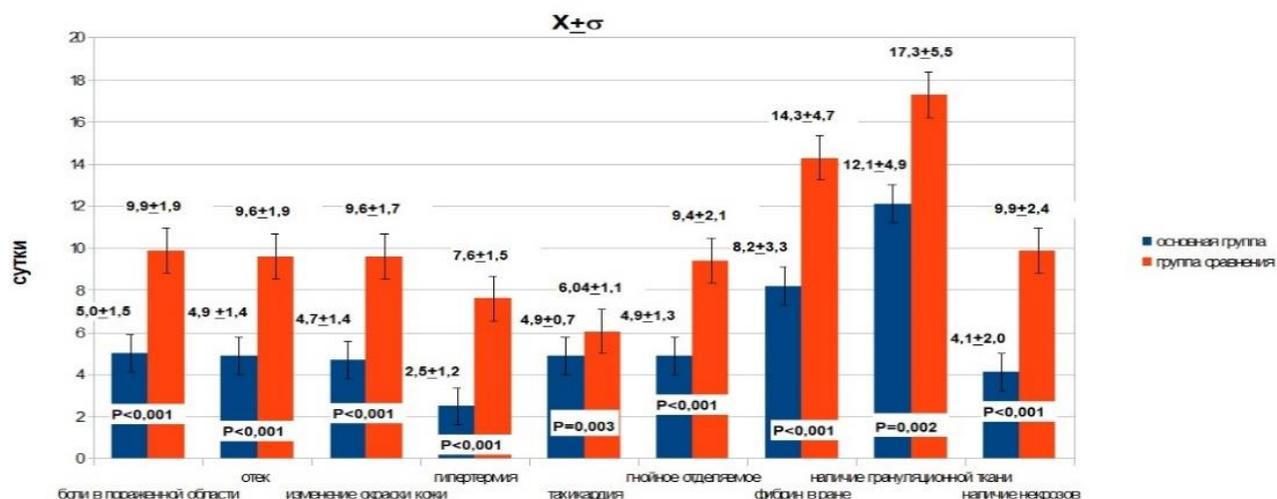


Рисунок 1 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

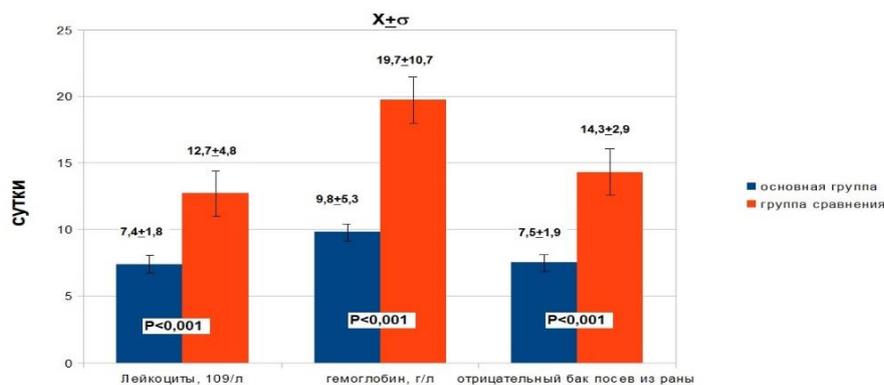


Рисунок 2 – Нормализация лабораторных тестов у больных средне-тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

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 (Таблица 4).

Таблица 4 – 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	± σ	X	± σ		X	± σ	X	± σ			
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				
ХПа-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	14,0	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				

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
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: здесь и в таблицах 5, 6: P₀ – достоверность различия показателей у больных и в контрольной группе; P – достоверность различия показателей у больных при поступлении и на 8-10 день от начала лечения; 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 лечения.

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. У пациентов основной группы быстрее купировались симптомы интоксикации и явления воспалительного процесса, раньше отсутствовало гнойное отделяемое из ран и быстрее происходило заполнение их грануляционной тканью, чем в группе сравнения. Отмечалась более быстрая нормализация показателей лабораторных тестов (Рисунки 3 и 4).

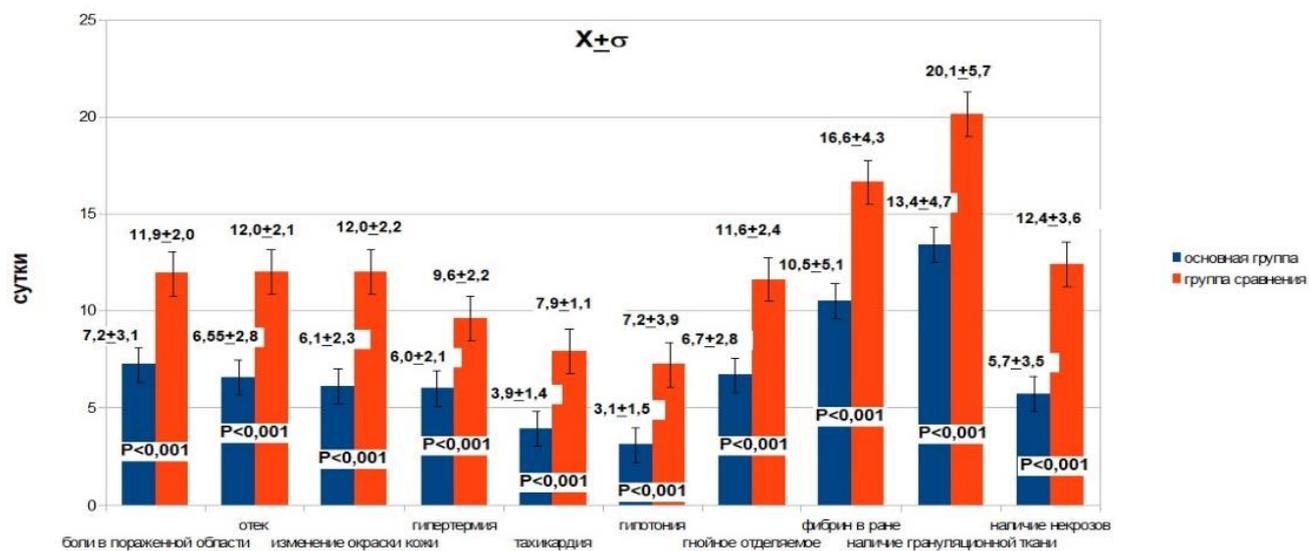


Рисунок 3 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

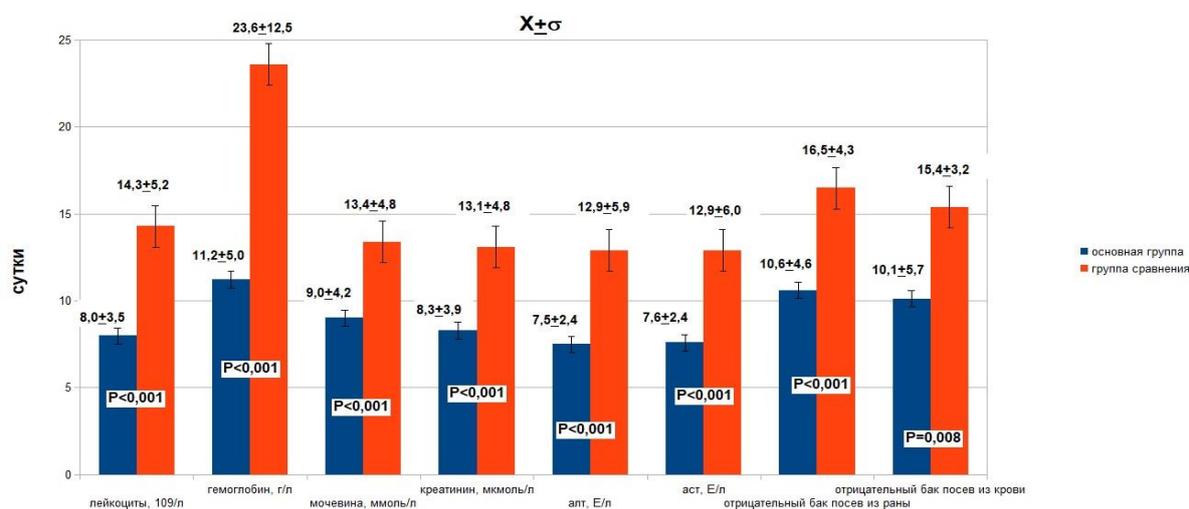


Рисунок 4 – Нормализация лабораторных тестов у больных тяжёлым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Восстановление показателей системы гемостаза (снижение тромбинемии, ускорение фибринолиза, тенденция к нормализации уровня АТ III, пламиногена, протеина С, фактора Виллебранда) в первой группе было быстрее чем во второй (Таблица 5).

Таблица 5 – Изменение показателей системы гемокоагуляции и фибринолиза у больных 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	±σ	X	±σ		X	±σ	X	±σ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЧТВ, с	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	p<0,001		p=0,129			p=0,001		p=0,725				
ПТВ, с	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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p=0,551				
ТВ, с	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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Фибриноген, г/л, P ₀	9,4	1,3	5,3	2,3	p<0,001	9,6	0,9	6,5	1,7	p<0,001	p=0,486	p=0,064
P ₀	p<0,001		p=0,001			p<0,001		p<0,001				
Протеин С, %	55,9	12,5	96,08	17,9	p<0,001	56,1	12,9	68,8	32,0	p=0,254	p=0,941	p=0,040
P ₀	p=0,005		p=0,006			p=0,006		p=0,836				
АТ III, %	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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
Пламиноген, %, 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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
ХПа-3Ф, мин	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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				
О-ФТ, мг/100 мл, 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	p<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Д-димер, нг/мл P ₀	2607,8	357,9	492,4	195,3	p<0,001	2559,5	307,7	934,1	1409,2	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				

На фоне комплексного лечения, в состав которого входил криоплазменно-антиферментный комплекс, у больных с крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей положительный эффект наблюдался у 6 (54,5%) пациентов из 11. Уменьшение симптомов интоксикации и признаков воспаления в первой группе происходило раньше, чем во второй. К тому же, при подключении к лечению криоплазменно-антиферментного комплекса отмечалось не только более быстрая нормализация показателей лабораторных тестов, но и более раннее отсутствие микроорганизмов в посевах из периферической крови (Рисунок 5 и рисунок 6).

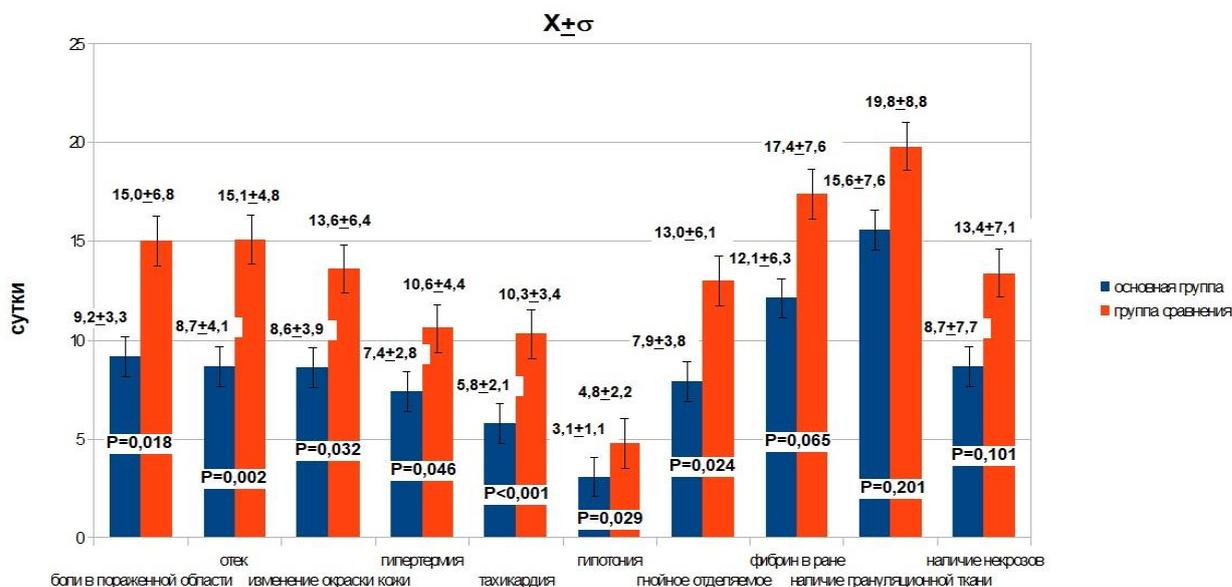


Рисунок 5 – Динамика клинических симптомов заболевания у больных крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

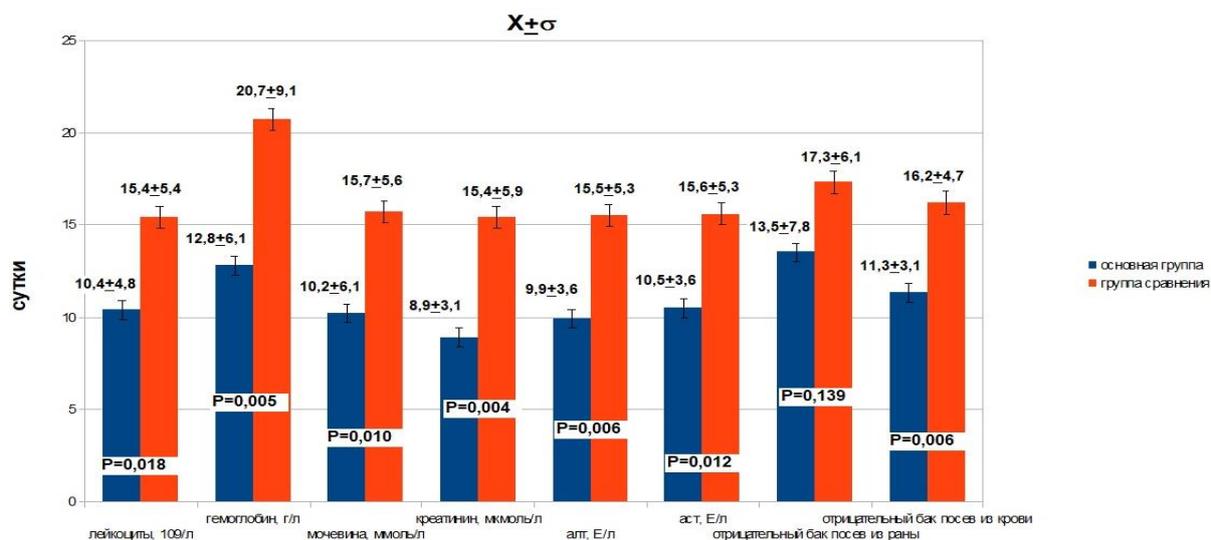


Рисунок 6 – Динамика изменений лабораторных показателей у больных крайне тяжелым течением распространённых флегмон мягких тканей при использовании криоплазменно-антиферментного комплекса

Так, в первой группе значительно быстрее возрастал уровень антитромбина III, улучшались показатели системы фибринолиза, плазминогена, протеина С, фактора Виллебранда (Таблица 6).

Таблица 6 – 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	±σ	X	±σ		X	±σ	X	±σ			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
АЧТВ, с	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	p<0,001		p=0,199		p=0,001	p<0,001		p=0,023		p=0,001	p=0,001	p=0,001
ПТВ, с	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	p<0,001		p=0,265		p=0,001	p<0,001		p=0,004		p=0,001	p=0,001	p=0,001
ТВ, с	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	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
Фибриноген, г/л	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	p=0,048		p=0,803		p=0,001	p=0,045		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001

Продолжение таблицы 6

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
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=0,001		p=0,038		p=0,001	p=0,001	p=0,001
АТ Ш, % 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		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
Плазминог ен, % 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		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
ХПа-3Ф, мин P ₀	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<0,001		p<0,001		p=0,001	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
О-ФТ, мг/100мл P ₀	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<0,001		p<0,001		p=0,001	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
Д-димер, нг/мл P ₀	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<0,001		p<0,001		p=0,001	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
Тромбоци ты, 10 ⁹ /л P ₀	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<0,001		p=0,423		p=0,001	p<0,001		p<0,001		p=0,001	p=0,001	p=0,001
Фактор Виллебран да, % P ₀	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<0,001		p<0,001			p<0,001		p<0,001				

Все вышеизложенное свидетельствует, что использование криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных с распространёнными флегмонами мягких тканей способствует купированию септической коагулопатии и ДВС-синдрома, что улучшает проникновение антибиотиков и других препаратов в гнойно-воспалительные очаги и паренхиматозные органы и увеличивает эффективность традиционного лечения данной категории больных. При анализе осложнений, развившихся на фоне лечения, отмечалось уменьшение количества случаев развития микробных гангрено конечностей в основной группе. Так в первой группе количество гангрено верхних и нижних конечностей (3 (3,5%)), было в 3,3 раза ниже, чем во второй группе (10 (11,5%)) (p=0,037). По мере улучшения клинического течения заболевания сокращались и сроки выполнения пластического закрытия раневого дефекта. Так в основной группе устранение раневого дефекта (в среднем на 17,1+3,4 сутки) было на 10,2 суток быстрее, чем в группе сравнения (в среднем на 27,3+4,6 сутки) (p<0,001).

Результаты лечения больных распространёнными флегмонами мягких тканей представлены в таблице 7. Из таблицы можно отметить, что летальность в основной группе была в 2,6 раза ниже, чем в группе сравнения (p=0,004).

Таблица 7 – Клинические результаты терапии больных распространёнными флегмонами мягких тканей

Исходы заболевания	1 группа		2 группа		P
	Число больных	%	Число больных	%	
Выздоровевших пациентов	75	88,2	61	70,1	p=0,004
Умерших пациентов	10	11,8	26	29,9	p=0,004
Всего	85	100	87	100	

В обеих группах наиболее часто встречались, как непосредственная причина летальных исходов, септический шок и сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью (Таблица 8).

Таблица 8 – Непосредственные причины летальных исходов

Структура летальных исходов	1 группа		2 группа		P
	Число больных	%	Число больных	%	
Шок септический	3	3,5	5	5,8	p=0,502
Сепсис с прогрессирующей полиорганной недостаточностью:	4	4,7	13	14,9	p=0,032
Печёчно-почечная	1	1,2	8	9,2	p=0,025
Сердечно - лёгочная	3	3,5	5	5,8	p=0,502
Инфаркт миокарда	2	2,3	5	5,8	p=0,282
Тромбоэмболия легочной артерии	1	1,2	3	3,5	p=0,346
Всего	10	11,8	26	29,9	p=0,004

В 1 группе, в состав лечения которой входил криоплазменно-антиферментный комплекс, среди причин, непосредственно приведших к летальному исходу, отмечалось снижение количества случаев полиорганной недостаточности в сравнении со 2 группой в 3,1 раза.

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) и 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 СЗП, 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 поражение глубже лежащих фасциальных структур и мышечных футляров, с выраженным проявлением клинических симптомов, сепсисом и полиорганной недостаточностью, с умеренным снижением уровня физиологических антикоагулянтов (АТ III до 60-75%, протеина С до 50-60%) и плазминогена (до 65-75%) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса должны входить: СЗП в средних или больших дозировках (400-600 мл), гепарин в малых или средних дозировках (10-20 тыс. ЕД в сутки) и ингибиторы протеиназ в средних дозировках (апротинин 80-100 тыс. АЕ в течение 5-6 дней, 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 (АТ III ниже 60%, протеин С ниже 50%) и плазминогена (ниже 65%) в состав криоплазменно-антиферментного комплекса должны входить: СЗП 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 течение 5-6 дней, а в первые сутки 200 тыс. АЕ).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Цеймах, Е.А. Применение криоплазменно-антиферментной терапии в лечении больных распространенными флегмонами и сепсисом: Тезисы XIII Съезда хирургов России (Москва, 8-10 сентября 2021 г.) / Е.А. Цеймах, В.Ю. Зинченко, О.Ю. Лавриненко, В.В. Черненко, Е.А. Шалабод, А.В. Калашников, В.Ф. Сумин, Т.Ю. Холодилина // Альманах института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2020. – № 1. – С. 619-620.
2. **Цеймах, Е.А. Комплексное лечение распространенных флегмон мягких тканей с применением криоплазменно-антиферментной терапии / Е.А. Цеймах, В.Ю. Зинченко, О.Ю. Лавриненко, В.В. Черненко, А.В. Калашников, М.Е. Цеймах, Е.А. Шалабод // Политравма. – 2021. – № 1. – С. 29-40. (ВАК)**
3. Цеймах, Е.А. Коррекция тромбгеморрагического синдрома у больных распространенными флегмонами мягких тканей: Инновации и практика. Новая реальность: тезисы VIII конгресса московских хирургов: (Москва, 9-10 июня 2021 г.) / Е.А. Цеймах, В.Ю. Зинченко // Московский хирургический журнал. – 2021. – Спецвыпуск. – С. 36.
4. Зинченко, В.Ю. Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных распространенными флегмонами мягких тканей и сепсисом / В.Ю. Зинченко, А.В. Калашников // Молодежь – Барнаул: материалы XXII научно-практической конференции молодых ученых. – Барнаул, 2020. – С. 390-391.
5. Цеймах, Е.А. Устранение микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении больных сепсисом / Е.А. Цеймах, В.Ю. Зинченко, О.Ю. Лавриненко, В.В. Черненко, А.В. Калашников, М.Е. Цеймах, Е.А. Шалабод // Бюллетень медицинской науки. – 2021. – Т. 22, № 2. – С. 78-88.
6. Зинченко, В.Ю. Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных сепсисом: материалы II научно-практической конференции молодых ученых «Методология научно-исследовательской деятельности» в рамках форума «Дни науки в АГМУ» (8-12 февраля 2021г.) / В.Ю. Зинченко // Scientist (Russia). – 2021. – № 3 (17). – С. 24.
7. **Цеймах, Е.А. Выбор компонентов криоплазменно-антиферментного комплекса у больных распространенными флегмонами мягких тканей / Е.А. Цеймах, В.Ю.**

- Зинченко // Актуальные проблемы медицины. – 2021. – Т. 44, № 3. – С. 356-368. (ВАК)**
8. Цеймах, Е.А. Применение криоплазменно-антиферментной терапии в комплексном лечении больных сепсисом / Е.А. Цеймах, **В.Ю. Зинченко**, О.Ю. Лавриненко, В.В. Черненко, А.В. Калашников, М.Е. Цеймах, Е.А. Шалабод // **Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2021. – Т. 16, № 3. – С. 246-249. (ВАК)**
9. Цеймах, Е.А. Значение ликвидации микроциркуляторных нарушений в комплексном лечении распространённых флегмон мягких тканей / Е.А. Цеймах, **В.Ю. Зинченко** // **Acta biomedica scientifica. – 2021. – Т. 6, № 5. – С. 212-221. (ВАК)**
10. Цеймах, Е.А. Комплексное лечение больного гнойно-некротической флегмоной стопы и голени, осложненной сепсисом, с использованием криоплазменно-антиферментного комплекса / Е.А. Цеймах Е.А., **В.Ю. Зинченко** // Раны и раневая инфекция: сборник научных трудов 5 международного научно-практического конгресса, посвященного 140-летию академика С.С. Гирголова (Москва, 21-23 декабря 2021 г.). – М., 2021. – С. 207-213.
11. Цеймах, Е.А. Коррекция тромбеморрагического синдрома у больных распространёнными флегмонами мягких тканей и сепсисом / Е.А. Цеймах, **В.Ю. Зинченко**, О.Ю. Лавриненко, В.В. Черненко, А.В. Калашников, Е.А. Шалабод, М.Е. Цеймах // **Исследования и практика в медицине. – 2022. – Т. 9, № 1. – С. 77-90. (ВАК)**

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АТ-III – антитромбин III
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови
- КАК – криоплазменно-антиферментный комплекс
- О-ФТ – орто-фенантролиновый тест
- ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
- ПТВ – протромбиновое время
- РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
- СЗП – свежезамороженная плазма
- ТВ – тромбиновое время
- ЧСС – частота сердечных сокращений
- ХIIa-3Ф – ХIIa-калликреин-зависимый фибринолиз
- PaO₂ – парциальное давление кислорода
- PaCO₂ – парциальное давление углекислого газа
- SIRS – синдром системного воспалительного ответа