

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

БЕЛЕЦКИЙ СТАНИСЛАВ ГЕННАДЬЕВИЧ

УДК 616-001-002.54-06-089.168.1-092:355.01

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ
ФОРМИРОВАНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ В ОТДАЛЕННОМ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ БОЕВОЙ ТРАВМЕ**

14.03.03 – патологическая физиология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Донецк – 2022

Работа выполнена в Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк

Научные руководители: доктор медицинских наук, доцент
Соболев Дмитрий Васильевич, ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, доцент кафедры
комбустиологии ФИПО

доктор медицинских наук, профессор
Плахотников Иван Александрович, профессор кафедры
хирургии им. К. Т. Овнатяна

Официальные оппоненты: **Кравченко Александр Иванович**,
доктор медицинских наук, доцент, Республиканский
травматологический центр Министерства здравоохранения
Донецкой Народной Республики, г. Донецк, заведующий
отделением консультативной поликлиники

Попандопуло Андрей Геннадиевич,
доктор медицинских наук, профессор, Институт неотложной и
восстановительной хирургии им. В. К. Гусака Министерства
здравоохранения Донецкой Народной Республики, г. Донецк,
заведующий лабораторией клеточного и тканевого
культивирования

Ведущая организация: Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет имени
Святителя Луки», г. Луганск, Министерства здравоохранения
Луганской Народной Республики

Защита состоится 16 сентября 2022 года в 12:00 на заседании
Диссертационного совета Д 01.022.05 при ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр-т Ильича, 16.
Тел. / факс: (062) 344 41 51, 344 41 51, e-mail: spec-sovet-01-022-05@dnmu.ru

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОО ВПО
ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16.

Автореферат разослан июля 2022 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета Д 01.022.05
д. мед. н., доцент

Ю. И. Стрельченко

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В специфических условиях продолжающегося военного конфликта в Донбассе раненые и пострадавшие с боевыми повреждениями получают полный объем медицинской помощи в гражданских лечебных учреждениях, располагающихся на небольшом расстоянии от места ведения боевых действий (Фисталь Э.Я., 2019). В практике обычной мирной жизни не встречается ничего похожего на множественные травмы, причиняемые осколками снарядов, на травматическую ампутацию в результате взрыва противопехотной мины или результат поражения пулей, обладающей громадной кинетической энергией.

Проблема изучения патогенетических механизмов формирования трофических язв нижних конечностей, наиболее часто встречающихся у пациентов с хронической венозной недостаточностью, достаточно обстоятельно представлена в отечественной и зарубежной литературе. В литературе также имеется значительное количество публикаций, посвященных лечению трофических язв нижних конечностей, которые развились в результате хронической артериальной недостаточности (Азизов Г.А., Джумабаев Э.С., 2003). Однако, в значительно меньшей степени изучен вопрос патогенетических аспектов развития трофических язв, причиной которых была боевая травма и гнойно-некротические процессы (Гусак В.К., Фисталь Э.Я., 2002, 2020). Доныне не разработана и патогенетическая классификация посттравматических трофических язв, возможность прогнозирования формирования язвы в отдаленном послеоперационном периоде. Имеющиеся данные, основаны на оценке состояния микроциркуляции в условиях эксперимента (Чернух А.М., 2003) и использовании, как правило, морфологических методов исследования. Детального изучения морфологии раны, которая приводит к трофической язве, микробного пейзажа и иммунологического статуса организма в клинике до настоящего времени не проводилось. Имеющиеся в литературе данные по этой проблеме посвящены, в основном, изучению трофических язв венозного происхождения. Также слабо освещены вопросы исхода ранения, т.е. возможности создания математической модели, которая позволила бы с большой точностью предсказать возможность формирования трофической язвы после получения боевой травмы (Антомонов М.Ю., 2006, Богомолов С.Д., 2003).

Совокупность вышеизложенных факторов, по мнению авторов, дала возможность изучить патогенетические звенья раневого процесса при боевой травме, создать математическую прогностическую модель исхода заболевания, на основании чего возможна разработка рациональной хирургической тактики с последующей скорейшей реабилитацией раненых.

Степень разработанности темы. Разработка и научное обоснование современных подходов к лечению ран связаны в первую очередь с достижениями в области гражданской медицины. Они предусматривают соблюдение принципов радикальной первичной хирургической обработки раны с ее закрытием первичным швом либо одним из пластических методов, которые

выполняются одномоментно в ходе первичной восстановительной операции (Gopal S. et al., 2004, Gross W. Et al., 2008, Jordan D. et al., 2014).

В отличие от травмы мирного времени современные боевые повреждения характеризуются значительной протяженностью зоны первичного и вторичного некроза, что резко ограничивает возможности исчерпывающей первичной хирургической обработки (Lerner A. et al., 2007).

В литературе представлены сообщения о преимуществах применения комплексов тканей для полноценного закрытия раневых дефектов при огнестрельных травмах (Karanas J.L. et al., 2008). Несмотря на положительные результаты, достигнутые в решении этой проблемы, вопрос патогенетического осмысления выбора метода пластики и сроках ее выполнения остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Научно обоснованные методы инактивации патогенной микрофлоры, использование протеолитических ферментов, создание влажной раневой среды, дифференцированный подход к лечению раны согласно стадии раневого процесса, некрэктомия дна и стенок раны воздействуют положительно на течение раневого процесса, но не всегда приводят к заживлению раны и ведут к формированию трофической язвы в послеоперационном периоде.

Таким образом, к основным перспективным направлениям современной хирургии открытых боевых повреждений относятся: модифицированные методы первичной хирургической обработки раны, динамический активный хирургический контроль состояния раны, локальная и регионарная терапия с использованием современных методов лечения ран и раневых покрытий, возможно раннее закрытие раневых дефектов (Gurtner G., 2008). Вместе с тем недостаток доказательных данных и опыта применения этих подходов в условиях гражданского здравоохранения стали побудительным мотивом для проведения данного исследования.

Цель исследования. На основании изученных патогенетических механизмов течения раневого процесса при боевой травме и созданной математической модели выделить наиболее значимые предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.

Задачи исследования:

1. Определить структуру боевой травмы, особенности течения раневого процесса у пострадавших с ранами в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния и направленности лечебно-тактических мероприятий.
2. Изучить патоморфологическую картину, микробный пейзаж ран и иммунологический статус организма при боевой травме.
3. Разработать математическую модель прогнозирования возможности формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.
4. Выявить наиболее значимые предикторы формирования трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

Объект исследования: раневой процесс при боевой травме, его осложнения, индивидуальные особенности воспалительной реакции, патогенез формирования трофических язв.

Предмет исследования: патоморфологические, бактериологические, иммунологические показатели, характеризующие особенности раневого процесса и эффективность специализированного хирургического лечения пациентов.

Связь работы с научными программами, темами. Диссертационная работа выполнена согласно плану научно-исследовательской работы кафедры комбустиологии и пластической хирургии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (далее – ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО) и является фрагментом темы «Изучение ближайших и отдаленных результатов лечения больных с термическими поражениями, ранами, хроническими эрозивно-язвенными поражениями кожи, разработка и оптимизация методики ранней хирургической реабилитации пострадавших», шифр УН 19.03.09. Тема диссертации и научный руководитель утверждены на заседании Учёного совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО, протокол № 8 от 01 сентября 2021 г.

Научная новизна. Уточнены особенности динамики раневого процесса при боевой травме в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния раненых и направленности лечебных мероприятий.

Установлен патоморфологический, бактериологический, иммунологический характер раневого процесса при современной боевой травме, выявлена зависимость выраженности и продолжительности фазы гнойного воспаления от срока поступления раненых, адекватности хирургической обработки раны и этапа оказания хирургической помощи.

Математически доказана роль отдельных маркеров защиты и их сигнальные уровни в формировании периодов воспалительно-регенераторного процесса, влияние на благоприятный и неблагоприятный характер течения раневого процесса.

Разработана математическая модель прогнозирования исхода лечения в отдаленном послеоперационном периоде.

Выделены наиболее значимые предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Уточнен патогенез раневого процесса при боевой травме, выявлены особенности течения раневого процесса в зависимости от вида повреждения, тяжести состояния и направленности лечебных мероприятий.

Разработана математическая модель прогнозирования длительности лечения повреждений, исхода лечения, включающая возможность прогноза исхода лечения при боевой травме.

Установлена корреляционная связь между наиболее значимыми предикторами и вероятностью формирования трофической язвы в отдаленном послеоперационном периоде.

Полученные данные внедрены в работу отдела термических поражений Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (г. Донецк, 83045, Ленинский проспект, д. 47), помимо того, материалы работы

используются в преподавательской деятельности на кафедре комбустиологии и пластической хирургии ФИПО ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (г. Донецк, 83003, проспект Ильича, д. 16).

Методология и методы исследования. Работа выполнена на материале Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, город Донецк. Исследование построено на принципах выполнения научно-исследовательских работ, которые основаны на фундаментальных и современных тенденциях хирургического лечения ран. Методология исследования включала в себя анализ литературы по проблеме оказания помощи пострадавшим в результате боевой травмы, построение научной гипотезы, постановку цели и задач работы, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и обобщение материала, формулировку выводов, практических рекомендаций. Для выполнения поставленных задач и сформулированных основных положений диссертации выполнен анализ литературных источников, проведены патоморфологические, бактериологические, иммунологические и клинико-лабораторные исследования. Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010), STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA), онлайн-калькулятора (<http://gen-exr.ru/calculatoror.php>) и адекватных математических методов и критериев.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение раневого процесса при боевой травме определяется степенью повреждения тканей и особенностями индивидуального течения воспалительной реакции. Оказание специализированной хирургической помощи в полном объеме возможно только в условиях специализированного центра после своевременной сортировки раненых и пострадавших, своевременной эвакуации.

2. Основную роль в формировании трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде играют скорость доставки (до 96 часов), повреждение сосудисто-нервного пучка конечности, наличие остеомиелита.

3. Дискриминирующая способность математической модели (диагностические характеристики) составляет: чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность полученных результатов основана на подборе репрезентативных групп пострадавших в результате боевой травмы в соответствии с поставленными задачами исследования. Проведенные исследования выполнены с использованием современных методов патоморфологических, бактериологических, иммунологических исследований и подтверждены общепринятыми методами статистической обработки данных. Составлен акт

проверки первичной документации. Проведенный анализ полученных данных подтвердил правильность выдвинутых гипотез.

Результаты диссертационного исследования доложены на Международной научно-практической конференции, посвященной 140-летию со дня рождения профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых» (Симферополь, 2017), Всероссийской конференции «Оказание скорой и неотложной медицинской помощи раненым и пострадавшим при массовом поступлении» (Москва, 2016), VIII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Мультимодальная терапия и междисциплинарный подход к лечению ран различной этиологии» (Краснодар, 2016), Научно-практической конференции «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» (Донецк, 2017), Международном медицинском форуме «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017, 2019, 2021).

Личное участие автора. Диссертантом разработана концепция диссертационной работы, проведена разработка основных теоретических и практических положений диссертации, проведен анализ литературных источников. Диссертантом обоснован выбор методики обследования и лечения, проведены клинические и лабораторные исследования.

Диссертант лично выполнял оперативные пособия у раненых и пострадавших. У 25% пострадавших диссертант был в качестве лечащего врача с 2018 года, принимал участие в лечении пострадавших, участвуя в 75% операций, дежурствах в клинике. В публикациях, изданных в соавторстве, основные идеи и материал принадлежат диссертанту.

Бактериологические исследования проводились на базе клинической лаборатории ИНВХ им. В.К. Гусака, патоморфологические исследования – на базе кафедре патологической анатомии ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (доцент Кондратюк Р.Б.).

Статистическая и математическая обработка полученных результатов проведена на базе ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО (доцент Коктышев И.В.).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано семь статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 166 страницах текста компьютерной верстки (139 страниц основного текста, 27 страниц списка литературы) и включает: введение, обзор литературы и методов исследования, четырех глав собственных исследований, заключение, выводы и практические рекомендации. Диссертация иллюстрирована 30 таблицами и 40 рисунками. Список литературы включает 231 источник, в том числе 126 отечественных и 105 иностранных авторов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Нами были изучены результаты лечения 190 раненых в отдаленном послеоперационном периоде, которые находились на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака МЗ ДНР с 2014 по

2020 гг. Протокол заседания комиссии по биоэтике ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М.ГОРЬКОГО №58/5-1 от 05.10.2020 г.

Гистологическому исследованию подлежали ткани, удаленные во время первичной или вторичной хирургической обработки раны. Исследовались кожные края, иссеченные ткани в пределах здоровых. Из фиксированного в формалине материала изготавливались парафиновые блоки. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, для оценки количества и степени зрелости коллагеновых волокон использовалась окраска пикрофуксином по ван Гизону. Гистологические препараты были изучены под светооптическим микроскопом Olympus BX-40, микрофотографирование произведено цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X с программным обеспечением Olympus DP-Soft.

Для определения фагоцитарной активности лейкоцитов мы пользовались формулой: $\text{ФАН} = \text{СЯН} + \text{ПЯН} / \text{ДФН}$.

В формуле исчисление идет в абсолютных числах. В мазках – отпечатках, окрашенных по Романовскому – Гимза в разных пяти полях зрения подсчитывались нейтрофильные лейкоциты, находящиеся в различных состояниях. Находилось среднее число СЯН, ПЯН, ДФН. Сумму СЯН и ПЯН делили на ДФН, таким образом получали индекс фагоцитарной активности.

Подсчет количества сосудов и их площади в грануляционной ткани проводился на микрофотографиях с использованием лицензионной программы Olympus DP-Soft. Удельная плотность сосудов определялась отношением суммы всех капилляров к общей площади микрофотографии. Статистическая обработка проводилась с использованием статистической программы «Биостатистика».

Бактериологический метод. Был применен один из наиболее важных и достоверных критериев оценки качества лечения – метод количественного определения микроорганизмов в 1 г ткани. С его помощью можно объективно оценивать результат лечения, контролировать сроки закрытия раны, а также проводить сравнительную оценку эффективности медикаментозных средств, применяемых для местного лечения ран и ожогов.

При обсемененности раны выше «критического числа» 10^5 микробных тел в 1 г тканей в жизнеспособных тканях развивается нагноение. Данный уровень микробной обсемененности является одним из основных факторов риска генерализации инфекции и сепсиса.

Изучение динамики микробной обсемененности гнойных ран осуществляли следующим образом. После хирургической обработки раны (первичной или вторичной), в качестве материала для определения исходного уровня бактериальной обсемененности иссекали кусочки ткани из дна и стенок раны. Данную процедуру повторяли в течение 3 дней в тех случаях, когда рана оказывалась закрыта неполностью. Иссеченные участки массой 1 г помещали в ступку и растирали с физиологическим раствором из расчета 1:10.

Для определения количества каждого вида бактерий, находящихся в исследуемом содержимом, использовали метод «секторных посевов».

Он основан на определении числа микробных клеток в 1 мл материала (КОЕ/мл). Петлей диаметром 2 мм проводили посев в определенные сектора

чашки Петри на каждой среде. В секторе А посевной материал бактериологической петлей производили посев на питательную среду (30-40 штрихов). После этого петлю прожигали и производили 4 штриховых посева из сектора А в I, аналогичным образом из I во II и из II в III, прожигая петлю после пересева из каждого сектора. Чашки инкубировали при 37⁰С 18-24 ч, после чего подсчитывали число колоний, выросших в разных секторах.

На каждого больного расходовали 3 чашки Петри со средами: среда 5% кровяной агар, среда Эндо, среда ЖСА (желточно-солевой агар).

С целью изучения иммунологического статуса организма, нами было проведено изучение восстановительных процессов в системе иммунитета на уровне организма. У всех больных обычными методами определяли количество лейкоцитов и анализировали их содержание у периферической крови и раны. Содержание популяций, субпопуляций лимфоцитов и экспрессии на их поверхности антигенных рецепторов определяли с помощью моноклональных антител (МКАТ) методом непрямой иммунофлуоресценции. Исследование осуществлялось с использованием иммунофлуоресцентного микроскопа «Люам» Р-8. Относительное содержание флуоресцирующих клеток учитывали при увеличении объектива X 90-и окуляре 5-10 под масляной иммерсией. В препарате просматривали 200-300 клеток. При проведении этих исследований были использованы панели отечественных коммерческих моноклональных антител (МКАТ) для определения популяций, субпопуляций лимфоцитов и их поверхностных и внутренних антигенов по экспрессии лимфоцитами антигенных рецепторов, аналогичных CD34+ (стволовые гемопоэтические клетки), CD95+ (антиген, индуцирующий апоптоз). Как вторичные антитела использовались FITC-конъюгированные F(ab)-фрагменты козьих антител против иммуноглобулинов мыши «Sigma» (США). Для идентификации антигена в ядрах клеток перед нанесением МКАТ клетки обрабатывали на протяжении 5 минут раствором параформальдегида, а затем 0,2% раствором тритона X-100 «Sigma» (США). Бактерицидную биохимически обусловленную активность нейтрофилов периферической крови исследовали в тесте восстановления нитросинего тетразолия свободным внутриклеточным кислородом (НСТ-тест).

С помощью клинического метода изучена структура полученных ранений; изучены сроки доставки в специализированный центр; длительность стационарного лечения; количество выполненных операций; ближайшие и отдаленные послеоперационные осложнения.

Весь математический анализ проводился с помощью лицензионных программ Microsoft Office Excel (v. 14.0.7237.5000 32-разрядная, номер продукта: 02260-018-0000106-48881, Microsoft Corporation, 2010), STATISTICA 10 (StatSoft Inc., USA) и адекватных математических методов, и критериев.

Дизайн исследования. Пострадавшие были разделены на две группы. Основную группу пациентов составили 86 человек, которые поступили в отделение непосредственно с места получения ранения, минуя промежуточные этапы лечения. Группу сравнения составили 104 пациента, которые были

доставлены в клинику через этап медицинской эвакуации – городская, районная больница, военный госпиталь и т.д. По знаковому критерию Z группы больных между собой сопоставимы.

Поступившие пациенты являлись как военнослужащими, так и гражданскими лицами. Летальные исходы в работе не учитывались. Летальность во всех группах колебалась в пределах 1,5-1,7%. Причинами смерти послужили травмы, несовместимые с жизнью, необратимый шок (ожоговый, травматический, геморрагический), крайне тяжелый сепсис.

Критериями включения в исследования были: возраст больных от 20 до 60 лет; наличие боевой травмы; отсутствие системной сопутствующей патологии, которая могла бы повлиять на течение раневого процесса (рак, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, заболевания соединительной ткани, некорректируемая сердечно-легочная недостаточность, хроническая венозная недостаточность и т.д.); непроникающие ранения мягких тканей. Критериями исключения являлись: возраст до 20 лет и старше 60 лет; здоровые люди; бытовые травмы; наличие сопутствующей системной патологии; проникающие полостные ранения. Пациенты с проникающими ранениями черепа, грудной клетки, брюшной полости получали лечение в профильных хирургических стационарах.

В обеих группах больных проводился ретроспективный анализ историй болезней, пациенты являлись в клинику на контрольные осмотры спустя 6 месяцев и более после выписки из стационара для определения дальнейшей тактики лечения.

Все пациенты получали своевременную (с момента поступления) специализированную помощь, включающую в себя как хирургическое, так и консервативное лечение.

Методология исследования построена основе модели «случай-контроль». Этот метод предполагает сравнение двух относительно однородных выборок, различающихся по одному параметру. В данном исследовании группы имели отличия по количеству осложнений (формировании трофической язвы) в отдаленном послеоперационном периоде. Из анализа были исключены пациенты, срок стационарного лечения которых был уникальным (т.е. встречался в выборке единожды) и мог быть отнесен к категории случайных значений.

Учитывая непараметрический характер распределения отобранных данных (тест Колмогорова-Смирнова – $p < 0,01$) описательная статистика и граничные значения показателя длительности стационарного лечения для указанной выборки могут быть представлены следующим образом: Me (Q1; Q3): 14,00 (9,00; 21,00); 95% ДИ (2,5-97,5 перцентили) 7,00-90,00.

В работе была предпринята попытка осмыслить полученные результаты лечения раненых, выделить наиболее значимые факторы, влияющие на формирования трофических язв, прогнозировать вероятность формирования трофической язвы.

На основании полученных результатов исследования была создана математическая прогностическая модель, позволяющая предположить с высоким процентом вероятности формирование трофической язвы.

Результаты исследования и их обсуждение. В исследуемых группах средний возраст больных составил $39,2 \pm 1,2$ года.

В каждой группе подавляющее большинство (95,3%) пострадавших составили мужчины, женщин было 9 человек (4,7%).

У $27,9 \pm 3,2\%$ пострадавших были изолированные огнестрельные ранения – осколочные и пулевые; у $34,7 \pm 3,5\%$ пострадавших были раневые дефекты – скальпированные, некротические, гранулирующие. По этому параметру наблюдалось существенное различие по группам пациентов, в группе сравнения эта категория раненых преобладала ($50,0 \pm 4,9\%$), это связано с тем, что пациенты направлялись в отделение после этапов лечения для решения вопроса о закрытии раневого дефекта; у $37,4 \pm 3,5\%$ пострадавших были комбинированные травмы. В основной группе больных данный контингент составил $53,5 \pm 5,4\%$.

В свою очередь, был проведен анализ непосредственно боевой травмы у пострадавших – при огнестрельных ранениях, пулевых и множественных осколочных. При изучении результатов лечения в работу были включены непроникающие ранения конечностей, мягких тканей, т.к. пострадавшие с проникающими полостными ранениями находились на лечении в хирургических стационарах. В процентном соотношении группы больных статистически идентичны ($p > 0,05$, критерий Стьюдента). Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 ($15,3 \pm 2,6\%$).

За счет того, что ранения носили высокоэнергетический характер (высокая начальная скорость поражающего агента, отсутствие защитного снаряжения), полученные травмы были комбинированными и сочетанными, включающими в себя как повреждения костного аппарата в сочетании с повреждением сосудисто-нервных стволов, кровотечением, вторичным некрозом и т.д. В то же время изолированные огнестрельные ранения зачастую приводили к травматизации крупных сосудов и нервов, при осколочных поражениях не всегда удавалось извлечь инородное тело (группы осколков). Также включены случаи развития остеомиелита, как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периоде. По основным нозологическим формам сопутствующей патологии группы больных сопоставимы (критерий Стьюдента).

Пострадавшие были разделены по тяжести состояния. В основной группе больных в относительно удовлетворительном состоянии поступило только $9,3 \pm 3,1\%$ пациентов, преобладал более тяжелый контингент. В группе сравнения, напротив, большую часть больных составили пациенты в относительно удовлетворительном состоянии и в состоянии средней тяжести – 65 человек ($62,5 \pm 4,7\%$). Это объясняется направлением пациентов с ранами различных локализаций, вторичным некрозом тканей или нагноением в ране из

городских, районных больниц ДНР для решения вопроса о выполнении реконструктивных операций.

При изучении локализации трофических язв было выявлено, что на бедре трофические язвы локализовались в единичных случаях, подавляющее большинство язвенных дефектов имели локализацию на голени, в проекции голеностопного сустава и на стопе.

У пациентов как основной группы, так и группы сравнения, в отдаленном послеоперационном периоде сформировались трофические язвы. В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$). Этот факт стал побудительным мотивом исследования – выявить патогенетические факторы, ведущие к формированию трофических язв при боевой травме в отдаленном послеоперационном периоде.

В основной группе больных патоморфологическому изучению подвергались биоптаты и мазки-отпечатки, взятые из ран после проведения хирургической обработки на 2-3, 5-6 сутки лечения.

При гистологическом контроле у больных основной группы, первое, что обращает на себя внимание – это обширные кровоизлияния, разрыв и фрагментация коллагеновых волокон, умеренный некроз дермы и подкожной клетчатки вдали от раневой поверхности – зона вторичного некроза. При этом некротический детрит и геморрагическая инфильтрация служат питательной средой для микроорганизмов.

При исследовании иссеченных краев раны в ближайшее после получения травмы время есть признаки травматического повреждения в виде кровоизлияний, фрагментации коллагеновых волокон; при этом отсутствуют выраженный некроз и гнойное воспаление. Через 48 часов присутствует зона паранекроза.

На 2-3 сутки поля детрита уменьшились, в экссудате определялись нити фибрина, преобладал дегенеративный тип воспаления – сегментоядерные лейкоциты были частично разрушены, колонии микробов определялись как на периферии, так по центру среза. Было отмечено появление новых сосудов (артериол и венул), появились макрофаги, единичные эозинофилы, также было отмечено набухание эндотелиальных клеток.

В тканях полностью исчезли отек, полнокровие. Просвет капилляров, артериол, венул стал проходим. Исчез лимфостаз, престааз, стаз в кровеносных сосудах, исчезли белковые массы, тромбы. Весь кусочек раневой ткани был представлен клеточными элементами гематогенного и гистиогенного происхождения. Находились они в равных количествах, среди них выявлены частые капиллярные петли, еще не имеющие просвета, связанные с капиллярами здоровой ткани. Не во всех препаратах можно было проследить капиллярную петлю с капиллярами здоровой ткани, однако, новые капиллярные петли образовались путем почкования. Среди клеток гематогенного происхождения преобладали нейтрофильные лейкоциты, лимфоциты, среди клеток тканевого происхождения преобладали молодые клетки соединительной ткани, лимфоидные, эпителиоидные.

К 5-6 суткам в дне и стенках ран наблюдались фибриновые пленки с умеренной инфильтрацией нейтрофилами. Отмечалось активное созревание клеток гистиогенного происхождения – макрофагов, гистиоцитов, формировалась новая капиллярная сеть. Также была зафиксирована начальная стадия формирования аутоиммунного ответа – лимфоциты и эозинофилы локализовались вокруг новых созревающих сосудов, иногда вокруг макрофагов.

Увеличилось количество фиброцитов и фибробластов, шло формирование основного вещества. Увеличилось количество пластических веществ, ткань активно васкуляризировалась. Формировались коллагеновые волокна из проколлагена. Все поля зрения были богаты клеточными элементами, преобладали клетки соединительнотканного происхождения, много эпителиоидных клеток, клеточных симпластов, появляются первые фибробласты, гистиоциты, макрофаги. Количество клеток гематогенного происхождения уменьшалось. Среди гематогенных клеток – лейкоциты всех видов, лимфоциты, моноциты, плазматические клетки. Между клетками формировалось основное вещество, при окраске толуидиновым синим, появился розовый оттенок, свидетельствующий о накоплении мукополисахаридов.

Изменение фагоцитарной активности в процессе лечения ран у пациентов основной группы было подтверждено результатами, полученными при патоморфологическом исследовании фагоцитарной активности у 64 больных. Исходный уровень ФАН у всех больных не превышал 0,6.

Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты морфологического исследования динамики раневого процесса свидетельствуют о том, что при своевременной, адекватной хирургической обработке раны в тканях раны происходит быстрая смена клеточных элементов. Это проявляется увеличением количества нормальных лейкоцитов, появлением палочкоядерных лейкоцитов, уменьшением ($p < 0,05$) дистрофически измененных лейкоцитов.

Патоморфологическая картина и уменьшение отека вокруг раны свидетельствуют о восстановлении притока и оттока крови и лимфы, переходе раневого процесса в фазу регенерации. Регенеративные процессы в тканях представлены формированием капиллярных петель и молодой грануляционной ткани. При формировании грануляционной ткани, роль фагоцитов переходит на клетки гистиоидного происхождения. На 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. В то же время шло накопление в тканях раны основного вещества, формирование коллагеновых волокон, созревание капиллярной сети.

При морфометрическом контроле у больных основной группы наиболее интенсивный рост сосудов в тканях ран больных основной группы отмечался на 3 сутки после операции. На 5-6 сутки количество сосудов было наименьшим, так как клинически раны к этому сроку полностью очистились, воспалительные явления в перираневой зоне купировались. Гистологически это подтверждено созреванием грануляционной ткани, образованием коллагеновых волокон, отсутствием фибрина.

Процесс образования новых сосудов в тканях ран больных основной группы происходил так же, как в и ранах больных группы сравнения – путем разрастания эпителия исходной сосудистой ткани, отпочкования новых сосудов и постепенной облитерацией исходных сосудов.

Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза.

Таким образом, установлено, что процесс заживления ран в обеих группах больных происходил идентично – новообразование сосудов сопровождалось соответствующей сменой клеточных элементов, максимальное количество сосудов в тканях ран наблюдалось в сроки наиболее интенсивного очищения ран, а после его окончания потребность в образовании новых сосудов снизилась. Однако, в основной группе больных процессы новообразования сосудов и смены клеточных элементов происходят быстрее.

При патоморфологическом исследовании биоптатов у больных группы сравнения было выявлено, что в исходном материале преобладали дегенеративные формы лейкоцитов, количество палочкоядерных нейтрофилов и клеток гистиогенного происхождения было незначительным. На 3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5 и 7 суткам лечения гистологическая картина изменилась, в тканях раны доминировали палочкоядерные нейтрофилы, количество дегенеративных форм прогрессивно уменьшалось, в то же время в общем клеточном пуле увеличивался удельный вес клеток гистиогенного происхождения, что свидетельствовало о протекающих в ране репаративных процессах. К 9 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. На фоне накопления в тканях раны основного вещества, формирования коллагеновых волокон, созревания капиллярной сети, это позволяет сделать вывод об очищении раны и подготовке ее к аутодермопластике. В группе сравнения фагоцитарная активность нейтрофилов увеличивается в 3 раза ($p < 0,05$) к 7-8 суткам лечения.

При морфометрическом контроле течения раневого процесса было выявлено, что наибольшее количество сосудов было зафиксировано на 5 сутки после операции, что свидетельствовало о наличии местной гипоксии тканей

раны, для борьбы с которой организму необходимо доставка большего количества кислорода в ткани. На 7-9 сутки по мере купирования гипоксии в тканях раны, было отмечено уменьшение количества сосудов, их облитерация. В эти же сроки при гистологическом исследовании, была отмечена наибольшая интенсивность созревания грануляционной ткани, образования проколлагена и коллагена. Кроме того, при гистологическом исследовании на 3 сутки после операции, было отмечено появление макрофагов в тканях раны, которые, в свою очередь, стимулировали образование сосудистой ткани за счет высвобождения факторов роста. По мере развития сосудистой сети и уменьшения тканевой гипоксии, развития грануляционной ткани, высвобождение факторов роста уменьшалось, что подтверждалось уменьшением количества сосудов в тканях раны на 7-9 сутки. Кроме того, ускорению процесса образования сосудов, способствовали выявленный при гистологическом исследовании фибрин. Прогрессирующее уменьшение количества фибрина, отмеченное в течение 3-5 суток лечения, соответствовало образованию в эти же сроки наибольшего количества новых сосудов, так как в тканях раны появлялись условия для более интенсивной диффузии кислорода, обмена нутриентов, поступления факторов роста и других стимулирующих субстанций через стенки вновь образованных сосудов.

При изучении анализа площади сосудов, было установлено, что наибольшая величина площади сосудов была отмечена на 7 сутки. Она превысила исходный уровень в 1,8 раза. При этом количество сосудов увеличилось в 1,1 раза. На 9 сутки было отмечено увеличение площади сосудов в 1,6 раза по сравнению с исходным уровнем, при уменьшении их количества в 0,92 раза. Таким образом, к 7 суткам наибольшая величина площади сосудов была обусловлена суммой площади новообразованных сосудов и исходных сосудов, просвет которых еще не был облитерирован. К 9 суткам после операции величина площади сосудов превысила исходную в 1,6 раза, а количество уменьшилось в 0,92 раза. Эти показатели свидетельствовали о том, что исходные сосуды через 9 суток после операции были облитерированы, а увеличение площади было обусловлено вновь образованными сосудами. Таким образом, процесс образования новых сосудов достигал своего пика через 7 суток после операции, а значит, в тканях раны еще сохранялись явления гипоксии, к 9 суткам процесс очищения раны закончился, организм пациента не испытывал потребности в образовании новых сосудов в тканях раны.

Многообразие условно-патогенной микрофлоры, попадающей в очаг воспаления экзогенным (при травме) путем, проблемы, связанные с антибиотикорезистентностью, требуют в каждом конкретном случае лечения четкого ответа по идентификации микроорганизмов в ранах и их отношению к антибиотикам.

В связи с этим на первом этапе изучения микробного пейзажа раневого отделяемого было решено изучить родовую принадлежность и видовой состав выделяемых из ран бактерий, и определение чувствительности к антибиотикам.

Были проведены бактериологические исследования отделяемого ран всех 143 больных с комбинированными травмами и ранами после полученных

ранений. При этом больные были распределены на группы в зависимости от этиологического фактора: группа с огнестрельным ранением и их последствиями, и ожоговой травмой (группа ОРО), с огнестрельным ранением и переломом (ОРП), группа с огнестрельным ранением и контузией (группа ОРК). Исследования проводились до операции, в 1-3, 7-10, затем каждые 10 дней послеоперационного периода.

При изучении данных микробиологического исследования, проведенного в обеих группах больных, можно прийти к выводам: В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из раневого отделяемого не выявлено. Наиболее активными антибиотиками в отношении *Staphylococcus spp*, были гентамицин, тетрациклины, фузидин натрия, цефазолин, цефалотин, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон, линезолид, сульперазон, офлоксацин, левофлоксацин. Чувствительность выделенных из ран штаммов *E.faecalis* к большинству антибиотиков была низкой. Более активными были гентамицин, тетрациклины, линезолид, сульперазон. Грамотрицательные бактерии, выделенные из ран, проявляли чувствительность к ограниченному количеству антибиотиков. Для *P.aeruginosae* это были полимиксин, аминогликозиды, ципрофлоксацин, норфлоксацин, сульперазон, а для *Enterobacteriaceae* – те же, плюс офлоксацин и левофлоксацин. Микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам лечения, однако, у 43,5±6,0% больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса, в связи с чем вплоть до 45 суток лечения можно было наблюдать сохранение раневой микрофлоры в пределах ниже, чем «критическое число».

Молекулярной основой клеточного взаимодействия являются соответствующие рецепторы, экспрессируемые мембранами клеток системы иммунитета, а также наборы цитокинов, гормонов и нейротрансмиттеров, принимающими участие в процессах регуляции метаболизма клеток системы иммунитета, их пролиферации и дифференциации, развитии каскадных клеточных реакций, определяющих формирование иммунного ответа.

Баланс внутриклеточных и внеклеточных факторов определяет основные этапы развития нейтрофилов, для которых характерны состояния покоя, пролиферации, дифференцировки или гибели клетки. Высокая чувствительность к FasL-индуцированному апоптозу при инфекционных процессах характеризуется активацией клеток к CD95+, экспрессирующихся на нейтрофилах, гепатоцитах, Т-лимфоцитах. В процессе воспаления нейтрофилы, находящиеся в состоянии апоптоза (под действием FasL), не подвергаются некрозу. Массовая же гибель зрелых нейтрофилов является причиной патологических процессов в организме человека.

Использование в качестве маркера апоптоза нейтрофилов интенсивности свечения CD95+, характеризующего способность их к апоптозу. У больных снижается интенсивность свечения способных к апоптозу клеток (CD95+) и увеличивается процент мертвых клеток. Повышенная активность кислой фосфатазы связана с активацией лизосомальных ферментов. Она направлена на разрушение бактерий и имеет компенсаторный характер из-за подавления аэробных механизмов бактерицидности. Продление их активной жизнедеятельности может оказаться полезным для повышения противоинфекционной резистентности воспаления как универсального рычага иммунитета.

Были установлены особенности изменений в системе иммунитета у больных с боевой травмой, которые характеризовались сниженными относительно нормы показателями лимфоцитов, Т-лимфоцитов и их субпопуляций, обладающих хелперно-индукторными и супрессорно-цитотоксическими свойствами. При иммунологическом исследовании преимущественно наблюдался дисбаланс популяции лейкоцитов за счет незначительного содержания (5%-10%) лимфоцитов и увеличения относительного и абсолютного содержания сегментоядерных нейтрофилоцитов.

Особенностями исходного содержания популяций и субпопуляций лимфоцитов раны, также как и крови раненых, был дисбаланс популяций Т (CD3+) и В (CD-22+) лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+) и Т-супрессоров (CD-8+). Однако, эти изменения являются особенностью всех жителей Донбасса.

Выявленные особенности свидетельствовали о развитии у больных иммунодефицита клеточного типа. Сниженная активность лимфоидного звена иммунной системы у данного контингента больных не компенсировалась гуморальными и неспецифическими факторами защиты. Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Выявленные особенности у больных обеих групп свидетельствовали о следующем. Иммунодефицит клеточного типа, сниженная активность лимфоидного звена у данного контингента больных, неадекватное состояние системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию свидетельствуют о выраженных нарушениях, которые могут усугубляться при проведении хирургического вмешательства. Поэтому вполне логичным и обоснованным является проведение иммунокорригирующей терапии.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии общих черт у пациентов с боевой травмой и пациентов с сепсисом. Протеинсохраняющая терапия (введение аминокислот в сочетании с глюкозой, витаминами и антиоксидантами) с момента выполнения достаточно травматического вмешательства является патогенетически обоснованной и позволяет скорректировать синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма.

Нарушения иммунитета носят сложный характер, поэтому наиболее перспективными нам кажется применение в комплексном лечении иммуномодуляторов, особенностью которых является нормализация измененных (пониженных или повышенных) показателей.

Вследствие повышенной интоксикации организма метаболическая активность нейтрофилов в НСТ-тесте была на уровне нормы, что можно оценить как неадекватную состоянию больных реакцию системы фагоцитоза на бактериальную инфекцию.

Оперативное лечение в комплексе консервативного лечения обуславливают в период 7 суток активацию окислительно-восстановительного метаболизма нейтрофилов в НСТ-тесте, а также тенденцию к активации гуморальных факторов защиты и нормализации активности клеточного звена иммунной системы.

Аналогичная динамика показателей иммунитета регистрировалась и в период 14 суток проводимого лечения. Более того, у больных в сыворотке крови возрастало содержание циркулирующих иммунных комплексов, что свидетельствовало об активных процессах антителообразования в связи с активацией механизмов, обеспечивающих антибактериальную защиту.

К 21 суткам лечения отмечалась повышенная активность клеточного и гуморального звеньев иммунной системы, что опосредованно обуславливало активацию репаративных процессов.

У больных группы сравнения были зафиксированы примерно идентичные показатели, однако, было отмечено задержка репаративных процессов до 30-45 суток и сохраняющийся умеренный дисбаланс в субпопуляциях лимфоцитов. Это объясняется достаточно высоким процентом осложнений у больных группы сравнения, а также сохраняющейся у части больных микробной обсемененности раны.

В основной группе больных к 21 суткам лечения исчезал дисбаланс популяций лейкоцитов за счет увеличения содержания лимфоцитов до нормы. При этом относительное содержание лимфоцитов в крови больных основной группы – нормализовалось.

В группе сравнения к 21 суткам лечения, дисбаланс популяций лейкоцитов сохранялся, хотя и значительно уменьшился.

Относительное содержание лимфоцитов в крови больных группы сравнения приблизилось к норме, но оставалось пониженным.

У больных основной группы было зарегистрировано увеличение ($p < 0,05$) всех популяций и субпопуляций лимфоцитов.

Особенно значительно в основной группе больных повышалось содержание Т-лимфоцитов, субпопуляций лимфоцитов Т-супрессоров/киллеров (CD-8+).

В сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p < 0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p < 0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов

Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут.

В группе сравнения, по результатам проведения НСТ-теста и изучения индекса активации нейтрофилов, наблюдается превышение нормальных показателей бактерицидной активности нейтрофилоцитов. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения.

Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r=0,437$; $p<0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса. При этом выявлена закономерность нормализации этих показателей со снижением бактериальной обсеменённости раны, клиническими данными и данными инструментального обследования. Скорость восстановления изученных показателей достоверно выше ($p<0,05$) в основной группе больных.

С помощью бинарной логистической регрессии изучалась зависимость дихотомических переменных от нескольких независимых переменных, имеющих любой вид статистической шкалы. Как правило, в случае с дихотомическими переменными речь идёт о некотором событии, которое может произойти или не произойти, т.е. существует альтернатива в наступлении события или исхода.

Вероятность может принимать значения в интервале от 0 (невозможное событие) до 1 (достоверное событие). В подавляющем числе случаев в реальной практике исследований вероятность событий находится в интервале между 0 и 1, исключая эти значения. Поскольку данные события не являются ни невозможными, ни достоверными, то их принято назвать случайными.

В таком случае бинарная логистическая регрессия рассчитывает вероятность наступления события в зависимости от значений независимых переменных.

Если множественная линейная регрессия позволяет прогнозировать количественное значение зависимой переменной на основе известных значений независимых переменных, то бинарная логистическая регрессия прогнозирует вероятность события (исхода), находящуюся в пределах от 0 до 1. Если мы получаем p от 0 до 0,5, то событие не наступит (вероятность этого менее 50%); в противном случае (если $p>0,5$) предполагается наступление события с вероятностью более 50%. Следовательно, в данном случае речь идет о создании такой математической модели прогноза, которая позволяет оценивать степень риска наступления неблагоприятного исхода у индивидуума.

В нашем исследовании целью бинарной логистической регрессии являлось, во-первых, проверить гипотезу о влиянии факторов риска и антириска на развитие трофической язвы в отдаленном послеоперационном периоде; во-вторых, используя уравнение бинарной логистической регрессии создать математическую модель для индивидуального прогноза развития трофической язвы у конкретного пациента в отдаленном послеоперационном периоде.

Построение прогностической модели проводили в два этапа. Первый этап – формирование базы данных и создание статистической матрицы для последующего расчета регрессионного уравнения. Второй этап – непосредственный расчет и оценка логической адекватности (математической и клинической) всех полученных прогностических моделей, с целью выбора одной оптимальной.

На первом этапе были изучены истории болезней $n=190$ пострадавших с целью проведения одномерного анализа независимых переменных для идентификации наличия статистической связи с изучаемым клиническим исходом.

Для реализации модели были выбраны пациенты ($n=93$), поступившие в состоянии средней тяжести, группы были однородны по тяжести состояния, полу, возрасту и наличию сопутствующей патологии.

Основной задачей моделирования являлся прогноз развития трофической язвы по основным патогенетическим факторам, по сути, такая модель является экспресс-прогнозом, так как строится на основании минимально достаточного числа наиболее простых и всегда известных или легко определяемых фактов, не требующих высокой квалификации врачебного персонала и применения специальных дополнительных инструментальных методов исследования. Поэтому, в качестве прогнозируемого показателя-отклика определены исходы травмы («благоприятный исход» – отсутствие у пострадавшего трофической язвы и «неблагоприятный исход» – у пострадавшего развилась трофическая язва). А в качестве признаков, предшествующих исходу травмы, и включаемых в модель как независимые факторы риска (причины), определена совокупность признаков, достоверно связанных с исходами и определяемых у больных на ранних этапах оказания медицинской помощи. В исходную обучающую матрицу включено 6 независимых друг от друга признаков.

На втором этапе мы получили коэффициенты регрессии, методом обратной селекции используя процедуру «quasi-Newton оценивания» (максимальное количество итераций – 50). В качестве критерия проверки значимости использовали статистику Вальда (Wald), которая использует распределение χ^2 , и представляет собой квадрат отношения соответствующего коэффициента к его стандартной ошибке.

В целом статистическую (математическую) адекватность полученных моделей оценивали по величине критерия χ^2 (критерий статистической значимости влияния на зависимую переменную всех предикторов заданной модели), а также использовали графический анализ (визуализировались гистограммы остатков и диаграммы рассеяния наблюдаемых и предсказанных значений).

Во всех процедурах бинарного логистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p), при этом критический уровень принимался равным 0,05.

Решение задачи логистического регрессионного анализа нами было реализовано с помощью процедуры Logistic Regression Statistica 7.0. По итогам расчетов из нескольких вариантов моделей в окончательную прогностическую

модель бинарной логистической регрессии включено 3 признака – фактора риска для развития неблагоприятного исхода (трофическая язва) последствия травмы конечности. А именно – время доставки в специализированный центр (X_2), повреждение сосудисто-нервного пучка (X_5), развитие остеомиелита (X_6).

Все коэффициенты логистического регрессионного уравнения и в целом модель статистически значимы (χ^2 Wald =9,1; df=4; p=0,0459). Графический анализ также показал, что именно данная прогностическая модель наиболее статистически адекватна.

Современные методы оценки уравнений логистической регрессии позволяют оценивать такой показатель, как отношение шансов и 95% доверительный интервал для отношения шансов по каждому предиктору.

Весьма важными показателями являются стандартизованные регрессионные коэффициенты. Чем больше модуль такого коэффициента, тем сильнее его влияние на зависимую переменную. Два предиктора (повреждение сосудисто-нервного пучка и наличие остеомиелита) имеют практически одинаковые величины регрессионных коэффициентов – -2,260 и -2,756.

Анализируя полученную модель, мы можем отметить, что для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,29 и 5,33, соответственно. То есть, например, при условии стабильного состояния остальных 2-х предикторов, повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в 3,29 раза (95% ДИ ОШ = 0,82-12,27). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в 5,33 раза (95% ДИ ОШ = 1,89-16,14).

Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%. Как видно, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, поэтому эту модель можно использовать как диагностический тест (рисунок 1).

[illegible]

Рисунок 1 – Интерфейс полученной модели

Таким образом, полученная нами бинарная логистическая регрессия, является клинически адекватной и работоспособной математической моделью для индивидуального прогноза развития неблагоприятного исхода при боевой травме.

ВЫВОДЫ

В диссертационной работе на основании патоморфологических, бактериологических, иммунологических и клинических методов исследования автором решена серьёзная научная проблема: были выделены и математически обоснованы наиболее значимые патогенетические предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины.

1. В структуре боевой травмы большую часть повреждений носят преимущественно высокоэнергетичный характер; у $37,4 \pm 3,5\%$ пострадавших группы сравнения были комбинированные травмы, в основной группе больных данный контингент составил $53,5 \pm 5,4\%$. Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 ($15,3 \pm 2,6\%$). В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$).
2. При патоморфологическом и морфометрическом исследовании было установлено, что в основной группе больных на 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе пациентов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$). Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза. В группе сравнения подобные показатели были достигнуты к 9 суткам лечения.
3. В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. Существенных межгрупповых различий в высеваемости микроорганизмов из раневого отделяемого не выявлено. К 21 суткам микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам

лечения, однако, у $43,5 \pm 6,0\%$ больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса.

4. При иммунологическом исследовании в сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p < 0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p < 0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения. Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r = 0,437$; $p < 0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса.
5. Для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,29 и 5,33, соответственно. Повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в 3,29 раза (95% ДИ ОШ = 0,82-12,27). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в 5,33 раза (95% ДИ ОШ = 1,89-16,14).
6. Дискриминирующая способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Организация помощи раненым в системе гражданского здравоохранения должна основываться на принципе одно/малоэтапной транспортировки с преимущественной доставкой в специализированный центр, располагающий достаточным уровнем кадрового и материально-технического обеспечения.
2. Основным методом ранней специализированной хирургической помощи при боевой травме является рациональная первичная хирургическая обработка раны с использованием современных средств физико-химического воздействия. Выбор объема хирургической обработки раны должен осуществляться дифференцированно на основе прогнозирования исхода лечения.

3. Своевременная доставка пострадавшего в специализированный центр должна осуществляться не позднее 96 часов от момента получения травмы, учитывая адекватную оценку тяжести состояния.
4. Прогнозирование исхода заболевания должно основываться на предложенной математической модели с учетом наиболее важных предикторов – скорости доставки, повреждению сосудисто-нервного пучка, развитию остеомиелита.
5. Лечение ран с применением высокотехнологичных методов лечения (вакуумной терапии, ультразвуковой кавитации, современных атравматичных перевязочных материалов, современных способов пластического закрытия) должно носить дифференцированный характер.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых журналах

1. Фисталь Э.Я. Влияние полиморфизма гена фактора некроза опухоли на течение раневого процесса при боевой травме / Э.Я. Фисталь Э.Я., Н.Н. Фисталь, Д.В. Соболев, П.А. Чернобrivцев, М.С. Кишеня, **С.Г. Белецкий**, А.А. Щадько // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – Т. 5 (№3). – 2020. – С. 132-136 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, написал статью*).
2. Фисталь Э.Я. Влияние полиморфизма гена трансформирующего фактора роста на течение раневого процесса при боевой травме / Э.Я. Фисталь Э.Я., Н.Н. Фисталь, Д.В. Соболев, П.А. Чернобrivцев, М.С. Кишеня, **С.Г. Белецкий**, А.А. Щадько // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – Т. 5 (№4). – 2020. – С. 62-66(*Автор принимал участие в лечение пациентов, написал статью*).
3. Фисталь Э.Я. Связь полиморфизма rs3775291 гена TLR3 и rs4986790 гена TLR4 с длительностью и характером течения раневого процесса при ожоговой травме / Э.Я. Фисталь Э.Я., Н.Н. Фисталь, Д.В. Соболев, П.А. Чернобrivцев, М.С. Кишеня, **С.Г. Белецкий**, А.А. Щадько // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – Т. 5 (№4). – 2020. – С. 123-127 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, написал статью*).
4. Соболев Д.В. Сравнительная характеристика содержания в крови маркеров цитокинового профиля при боевой травме / Д.В. Соболев, П.А. Чернобrivцев, М.С. Кишеня, **С.Г. Белецкий**, А.А. Щадько // Университетская клиника. – №3 (36). – 2020. – С. 79-84 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, выполнял лабораторные исследования, написал статью*).
5. Соболев Д.В. Патоморфологический и бактериологический контроль течения раневого процесса при боевой травме / Соболев Д.В., Кондратюк Р.Б., **Белецкий С.Г.** // Университетская клиника. – №3 (36). – 2020. – С. 129-134 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, выполнял патоморфологические исследования, написал статью*).

6. Кишеня М.С. Влияние уровня кортизола на динамику раневого процесса при боевой и ожоговой травме / М.С. Кишеня, П.А. Чернобривцев, Д.В. Соболев, **С.Г. Белецкий** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – Т. 29 (№4). – 2020. – С. 420-424 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, выполнял лабораторные исследования, написал статью*).
7. Соболев Д.В. Математическое прогнозирование образования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме / Д.В. Соболев, Н.Н. Фисталь, И.В. Коктышев, **С.Г. Белецкий** // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – Т. 6 (№2). – 2021. – С. 151-156 (*Автор принимал участие в лечение пациентов, выполнял математическое моделирование, написал статью*).

АННОТАЦИЯ

Белецкий Станислав Геннадьевич. Патологические механизмы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – патологическая физиология. – Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» Министерства здравоохранения Донецкой Народной Республики, Донецк, 2022.

В диссертационной работе на основании патоморфологических, бактериологических, иммунологических и клинических методов исследования автором решена серьезная научная проблема: были выделены и математически обоснованы наиболее значимые патогенетические предикторы формирования трофических язв в отдаленном послеоперационном периоде при боевой травме, что имеет важное значение для теоретической и практической медицины. В структуре боевой травмы большую часть повреждений носят преимущественно высокоэнергетичный характер; у $37,4 \pm 3,5\%$ пострадавших группы сравнения были комбинированные травмы, в основной группе больных данный контингент составил $53,5 \pm 5,4\%$. Большую часть огнестрельных ранений в анализируемых группах больных составили слепые непроникающие ранения – 29 ($15,3 \pm 2,6\%$). В основной группе больных трофические язвы были зафиксированы у 20 пациентов ($23,2 \pm 4,5\%$), в группе сравнения – у 41 больного ($39,4 \pm 4,8\%$). При патоморфологическом и морфометрическом исследовании было установлено, что в основной группе больных на 2-3 сутки в тканях раны преобладали сегментоядерные нейтрофилы и дегенеративные формы лейкоцитов. К 5-6 суткам лечения главенствующее место в биопсийном материале заняли клетки гистиогенного происхождения, дегенеративные формы лейкоцитов и сегментоядерные нейтрофилы практически исчезли. Анализ результатов изучения динамики изменения фагоцитарной активности нейтрофилов в основной группе пациентов показал, что к 5-6 суткам ФАН возрастает в 3-6 раз ($p < 0,05$). Анализ изучения площади сосудов в тканях ран больных основной группы позволил установить, что наибольшая их величина

площади зафиксирована на 3 сутки после оперативного лечения. Она превысила исходный уровень в 1,53 раза, а количество сосудов увеличилось в 1,3 раза по сравнению с исходным уровнем. На 6 сутки площадь сосудов превысила исходный уровень в 1,49 раза, а количество их уменьшилось в 0,89 раза. В процессе послеоперационного лечения происходит существенное снижение высеваемости из отделяемого ран *S.aureus* и других микроорганизмов. К 21 суткам микробное число, определяемое у больных из экссудата, в основной группе больных у 41% пациентов было существенно ниже «критического уровня», у 44,3% больных основной группы были высеяны единичные микроорганизмы, у 14,7% больных среды были стерильны. У больных группы сравнения сходные показатели были достигнуты к 30 суткам лечения, однако, у 43,5±6,0% больных наблюдались различные осложнения, хронизация воспалительного процесса. При иммунологическом исследовании в сравнении с исходными показателями, увеличилось ($p<0,05$) содержание Т-лимфоцитов супрессоров/киллеров (CD8+) у больных основной группы к 21 суткам стационарного лечения. По сравнению с исходными показателями, повысилось ($p<0,05$) содержание В-лимфоцитов (CD-22+). Установлена тенденция к увеличению содержания субпопуляции лимфоцитов Т-хелперов (CD-4+). Все исследуемые показатели были зафиксированы у больных основной группы к 21 суткам лечения, у больных группы сравнения этот процесс был затянут. В основной группе больных к 21 суткам лечения восстанавливается бактерицидная активность нейтрофилов, в группе сравнения этот снижается до нормы лишь на 30-45 сутки лечения. Динамика изменения содержания в крови нейтрофилов и лимфоцитов, количество мёртвых клеток и показателей маркеров CD достоверно коррелирует ($r=0,437$; $p<0,05$) со степенью тяжести воспалительного процесса. Для развития неблагоприятного исхода травмы (трофической язвы) наибольшее клиническое значение имеют два фактора риска – повреждение сосудисто-нервного пучка, развитие остеомиелита, так как их отношение шансов имеют максимальные значения 3,29 и 5,33, соответственно. Повреждение сосудисто-нервного пучка у пациента повышает риск неблагоприятного исхода в 3,29 раза (95% ДИ ОШ = 0,82-12,27). Соответственно, появление остеомиелита приводит к возрастанию риска развития трофической язвы в 5,33 раза (95% ДИ ОШ = 1,89-16,14). Дискриминирующая способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность – 77,8%; специфичность – 81,3%; эффективность – 79,6%; прогностическая ценность положительного результата – 83,2%; прогностическая ценность отрицательного результата – 93,8%.

Ключевые слова: боевая травма, патогенез, трофическая язва, прогноз.

ABSTRACT

Beletsky Stanislav Gennadievich. Trophic ulcers formation pathophysiological mechanisms at the combat trauma late postoperative period. – The manuscript.

The dissertation for the degree of candidate of medical sciences in the specialty 14.03.03 - pathological physiology. - State educational organization of higher

professional education "Donetsk National Medical University named after M. Gorky" of the Ministry of Health of the Donetsk People's Republic, Donetsk, 2022.

In the dissertation work, on the basis of pathomorphological, bacteriological, immunological and clinical research methods, the author solved a serious scientific problem: the most significant pathogenetic predictors of the formation of trophic ulcers in the late postoperative period with combat trauma were identified and mathematically substantiated, which is important for theoretical and practical medicine. In the structure of combat trauma, most of the injuries are predominantly of a high-energy nature; $37.4 \pm 3.5\%$ of the victims of the comparison group had combined injuries, in the main group of patients this contingent was $53.5 \pm 5.4\%$. Most of the gunshot wounds in the analyzed groups of patients were blind non-penetrating wounds - 29 ($15.3 \pm 2.6\%$). In the main group of patients, trophic ulcers were recorded in 20 patients ($23.2 \pm 4.5\%$), in the comparison group - in 41 patients ($39.4 \pm 4.8\%$). During pathomorphological and morphometric studies, it was found that in the main group of patients on days 2-3, segmented neutrophils and degenerative forms of leukocytes predominated in the wound tissues. By 5-6 days of treatment, cells of histiogenic origin occupied the dominant place in the biopsy material, degenerative forms of leukocytes and segmented neutrophils practically disappeared. Analysis of the results of studying the dynamics of changes in the phagocytic activity of neutrophils in the main group of patients showed that by 5-6 days FAN increases 3-6 times ($p < 0.05$). An analysis of the study of the area of blood vessels in the tissues of the wounds of patients in the main group made it possible to establish that their largest area was recorded on the 3rd day after surgical treatment. It exceeded the initial level by 1.53 times, and the number of vessels increased by 1.3 times compared with the initial level. On the 6th day, the area of the vessels exceeded the initial level by 1.49 times, and their number decreased by 0.89 times. In the comparison group, similar indicators were achieved by the 9th day of treatment. In the process of postoperative treatment, there is a significant decrease in the inoculation of *S. aureus* and other microorganisms from the wound discharge. There were no significant intergroup differences in the inoculation of microorganisms from the wound discharge. By day 21, the microbial count determined in patients from the exudate in the main group of patients in 41% of patients was significantly below the "critical level", in 44.3% of the patients of the main group single microorganisms were inoculated, in 14.7% of patients the environments were sterile. . In patients of the comparison group, similar indicators were achieved by the 30th day of treatment, however, in $43.5 \pm 6.0\%$ of patients, various complications and chronic inflammation were observed. In the immunological study, in comparison with the baseline, the content of suppressor/killer T-lymphocytes (CD8+) increased ($p < 0.05$) in patients of the main group by the 21st day of inpatient treatment. Compared to baseline, the content of B-lymphocytes (CD-22+) increased ($p < 0.05$). A tendency towards an increase in the content of the subpopulation of T-helper lymphocytes (CD-4+) was established. All studied indicators were recorded in patients of the main group by the 21st day of treatment, in patients of the comparison group this process was delayed. In the main group of patients, by the 21st day of treatment, the bactericidal activity of neutrophils is restored; in the comparison group, this activity decreases to normal

only on the 30th-45th day of treatment. The dynamics of changes in the content of neutrophils and lymphocytes in the blood, the number of dead cells and indicators of CD markers significantly correlated ($r=0.437$; $p<0.05$) with the severity of the inflammatory process. For the development of an unfavorable outcome of an injury (trophic ulcer), two risk factors are of the greatest clinical importance - damage to the neurovascular bundle, the development of osteomyelitis, since their odds ratios have maximum values of 3.29 and 5.33, respectively. Damage to the neurovascular bundle in a patient increases the risk of an unfavorable outcome by 3.29 times (95% CI = 0.82-12.27). Accordingly, the appearance of osteomyelitis leads to an increase in the risk of developing a trophic ulcer by 5.33 times (95% CI = 1.89-16.14). Discriminating ability of the mathematical model (diagnostic characteristics): sensitivity - 77.8%; specificity - 81.3%; efficiency - 79.6%; predictive value of a positive result - 83.2%; the predictive value of a negative result is 93.8%.

Key words: combat injury, pathogenesis, trophic ulcer, prognosis.

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СОКРАЩЕНИЙ

ДИ – доверительный интервал
ДФН – дегенеративные формы нейтрофилов
ЖСА – желточно-солевой агар
ЗХМЛ – запрограммированное многоэтапное хирургическое лечение
ИФА – иммуноферментный анализ
МКАТ – моноклональные антитела
ОРК – огнестрельное ранение и контузия
ОРО – огнестрельное ранение и ожог
ОРП – огнестрельное ранение и перелом
ОШ – отношение шансов
П – пол пациента
ПЯН – палочкоядерные нейтрофилы
СЯН – сегментоядерные нейтрофилы
ТС – тяжесть состояния при поступлении
ФАН – фагоцитарная активность нейтрофилов
IFN – интерферон
IL – интерлейкин
TGF – трансформирующий фактор роста
TLR – толл-подобный рецептор
TNF – фактор некроза опухолей