

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

На правах рукописи

ГОНЧАРУК МАКСИМ СЕРГЕЕВИЧ

**ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У
БОЛЬНЫХ С ОЖОГОВЫМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ**

14.01.04 – внутренние болезни

Диссертация

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Ватутин Николай Тихонович,
доктор медицинских наук,
профессор

Донецк – 2022

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ОЖоговой БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1 Эпидемиология ожогового травматизма.....	15
1.2 Гиперметаболическое состояние при ожоговой болезни.....	17
1.3 Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с ожогами.....	17
1.4 Роль артериального давления в заживлении ожоговых ран.....	21
1.5 Влияние антигипертензивных препаратов на процесс заживления ожоговых ран.....	26
1.6 Методы оценки тканевой перфузии и скорости заживления ран.....	35
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	48
2.1 Общая характеристика исследования.....	48
2.2 Критерии включения и исключения.....	48
2.3 Характеристика первого этапа исследования.....	50
2.4 Характеристика второго этапа исследования.....	51
2.5 Методы исследования.....	53
2.6 Характеристика разработанного способа определения скорости заживления ран	56
2.7 Статистический анализ результатов.....	57
ГЛАВА 3. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ И ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ	

ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ.....	59
3.1 Распространенность и степень выраженности артериальной гипертензии среди пациентов с термическими поражениями кожи.....	59
3.2 Особенности СМАД больных с артериальной гипертензией и термическими поражениями кожи.....	61
3.3 Взаимосвязь артериальной гипертензии с клинικο-демографическими параметрами пациентов с поверхностными дермальными ожогами.....	63
ГЛАВА 4 КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ.....	67
4.1 Особенности заживления ожоговых ран у пациентов с артериальной гипертензией.....	67
4.2 Особенности периферического кровотока ожогового дефекта кожи у пациентов с артериальной гипертензией.....	68
4.3 Влияние артериальной гипертензии на сроки пребывания в стационаре.....	69
ГЛАВА 5 ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСТОЖОГОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ.	71
5.1 Сравнительная эффективность верапамила и бисопролола в контроле артериального давления у пациентов с поверхностными дермальными ожогами и артериальной гипертензией.....	72
5.2 Влияние верапамила и бисопролола на скорость заживления раны у пациентов с поверхностными дермальными ожогами и артериальной гипертензией.....	76

5.3 Влияние верапамила и бисопролола на периферический кровоток ожоговых ран у пациентов с артериальной гипертензией....	77
5.4 Сроки пребывания в стационаре у пациентов с артериальной гипертензией и дермальными ожогами, получающих различные режимы антигипертензивной терапии.....	78
ГЛАВА 6. РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОПРЕДЕЛЕНИЯ СКОРОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН.....	80
6.1 Разработка программного обеспечения для определения скорости заживления ран.....	81
6.2 Исследование эффективности и безопасности медицинской информационной системы оценки скорости заживления ран.....	85
6.3 Примеры оценки заживления ожоговых ран у пациентов с дермальными ожогами и артериальной гипертензией на фоне применения верапамила и бисопролола с использованием медицинской информационной системы определения скорости заживления ран.....	88
АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ...	93
ВЫВОДЫ.....	106
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	108
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	110
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	136

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Ожоговый травматизм является одной из важнейших медико-социальных проблем современного общества. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно около 11 миллионов человек получают ожоговые травмы, при этом 180 000 из них умирают из-за полученных ран либо осложнений [185; 210]. Ожоги находятся на четвертом месте среди наиболее распространенных видов травм, следуя за дорожно-транспортными происшествиями, падениями и насилием, причем примерно 90% случаев ожогов приходится на страны с низким и средним уровнем дохода. В детском возрасте они, как правило, возникают в домашних условиях, в то время как у взрослых лиц они с равной частотой случаются в быту, на улице либо на рабочем месте [122; 171]. Независимо от причин возникновения ожоговый травматизм ассоциируется с высокой смертностью, значительными показателями временных трудовых потерь и первичной инвалидности [10].

Нередко течение ожогов осложняется развитием или обострением коморбидной патологии, в структуре которой наряду с септическими состояниями лидирующие позиции занимают сердечно-сосудистые заболевания [53]. Тяжелая термическая травма, которая определяется как ожог, превышающий или равный более 40% общей площади поверхности тела, сопровождается выраженной гиперметаболической реакцией, прямо пропорциональной размеру ожоговой поверхности [145]. Кардиальный стресс, вызванный мощным выбросом катехоламинов, является отличительной чертой острой фазы тяжелой ожоговой травмы, выраженность которого во многом определяет исходы заболевания [144]. Подобная нейрогуморальная активация нередко приводит к стрессовому повышению артериального давления (АД), которое, как правило, является кратковременным и возвращается к норме спустя несколько дней. Тем не менее, уникальность тяжелой ожоговой травмы заключается и в отсроченной

реакции организма на неё. В отличие от других видов травм системный гиперметаболический ответ может сохраняться в течение нескольких месяцев и лет после первоначального повреждения и в ряде случаев приводит к стойкой артериальной гипертензии (АГ) [114]. Исследования последних лет показывают, что влияние ожогов на заболеваемость и смертность пациентов сохраняется в течение как минимум 5–10 лет после травмы [102]. Таким образом, одной из приоритетных задач современной комбустиологии является, с одной стороны, улучшение непосредственных результатов заживления ожоговых ран, а с другой – прогнозирование и обеспечение долгосрочного благополучия пациентов.

Несмотря на высокую частоту и значимость нейрогуморального стрессового ответа при ожоговым травмах, до настоящего времени практически не проводились исследования, посвященные оценке распространенности АГ у таких пациентов. Не установлена структура АГ и профиль АД при термических поражениях. Не изучено влияние площади ожога на риск развития АГ и потенциальная роль последней в исходах ожоговых травм.

Помимо влияния АГ на течение и исходы термических повреждений, определенное значение может играть и сопутствующая медикаментозная терапия. С целью уменьшения гиперметаболического ответа у пациентов с ожогами, в особенности с сопутствующей АГ, нередко используются бета-адреноблокаторы [1; 9; 16; 43]. В ряде исследований, применение бета-адреноблокаторов приводило к снижению частоты сердечных сокращений (ЧСС) и сокращению кровопотери при проведении дерматопластики у пациентов с обширными ожогами [154]. Тем не менее, в крупных мета-анализах не было получено убедительных доказательств улучшения исходов у пациентов с ожогами на фоне лечения этой группой препаратов [168]. Более того, вазоконстрикторный эффект бета-адреноблокаторов может оказывать негативное влияние на заживление ожоговых ран, приводя к

продолжения госпитализации и увеличению экономических затрат на лечение.

В свою очередь, альтернативной группой препаратов, использующейся для снижения постожогового катаболизма и АД могут являться антагонисты кальция негидропиридинового ряда. Вазодилатирующие свойства этой группы, напротив, не только могут способствовать снижению АД, но и улучшать процессы неоангиогенеза ожоговой раны [80; 113]. Тем не менее, до настоящего времени не проводилось исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция у пациентов с ожогами и АГ, а имеющиеся на сегодняшний день данные малочисленны и противоречивы.

Мы полагаем, что изучение распространенности, структуры и потенциального влияния АГ позволит улучшить стратификацию риска пациентов с ожогами, а сравнение эффективности и безопасности различных схем антигипертензивной терапии будет способствовать усовершенствованию методов лечения, ускорению заживления ожоговых ран и улучшению исходов заболевания.

Степень разработанности темы. Проведенные на сегодняшний день исследования, посвященные оценке факторов, влияющих на течение и исход термических повреждений, ограничивались преимущественно пациентами с обширными ожогами. При этом около 60-80% больных, нуждающихся в лечении в условиях стационара, имеют поверхностные и пограничные ожоги. Лишь небольшое число работ было посвящено анализу распространенности кардиоваскулярной патологии у пациентов с ожогами, а исследования по оценке частоты встречаемости и клинической значимости АГ при термических повреждениях практически отсутствуют. Несмотря на сообщения о частом возникновении этого осложнения при лечении ожогов у детей, сведения о гипертонических состояниях у взрослых малочисленны.

До настоящего времени не оценивалось влияние АГ на течение ожогового периода и скорость заживления раны. Долгосрочные последствия избыточной нейрогуморальной активации, наблюдаемой после ожога, до сих пор неизвестны. Первоначально считалось, что она исчезает в первые дни госпитализации. Более поздние исследования показали, что гиперметаболические реакции могут длиться неделями и месяцами после термического повреждения [88; 146]. Тем не менее, долговременные эффекты ожогов на сердечно-сосудистый прогноз практически не изучались, а продолжительность большинства исследований с участием ожоговых пациентов ограничивалась первыми днями стационарного периода.

Выбор медикаментозных средств для лечения АГ на фоне ожогов не регламентируется современными руководствами, а доказательная база препаратов, потенциально влияющих на скорость заживления раны, крайне ограничена. В хирургии и комбустиологии нередким является назначение пациентам бета-адреноблокаторов как для лечения кардиологической патологии, так и для купирования избыточной активации симпатoadреналовой системы вследствие перенесенного стресса.

Отношение к бета-адреноблокаторам как к антигипертензивным средствам несколько раз кардинально менялось за историю их использования. В течение длительного времени они считались одним из препаратов первой линии для лечения АГ, а в восьмом докладе Объединенного Национального Комитета по профилактике, выявлению, оценке и лечению высокого АД (США) эти средства не были названы в качестве основной группы антигипертензивных препаратов и рекомендованы только в отдельных клинических ситуациях (ишемическая болезнь сердца) в связи с отсутствием влияния на общую смертность и частоту кардиоваскулярных событий [21]. Тем не менее, согласно рекомендациям Европейской Ассоциации Кардиологов бета-адреноблокаторы по-прежнему остаются актуальной альтернативой другим группам препаратов,

использующихся для снижения АД. Таким же противоречивым является вопрос их влияния на периферическое кровотоки, в том числе на заживление ран разной этиологии. Сообщается, что применение бета-адреноблокаторов может ухудшать течение перемежающейся хромоты, синдрома Рейно, гангрены нижних конечностей [44]. В литературе практически отсутствуют исследования, посвященные влиянию бета-адреноблокаторов на заживление послеоперационных ран, однако имеются сведения о нарушении заживления трофических язв, а также о регрессе гемангиом на фоне их приема [6; 8; 196; 216]. Напротив, согласно данным нескольких исследований, локальное применение верапамила способствует ангиогенезу, пролиферации фибробластов, эпителиальных клеток, эндотелиальных клеток и кератиноцитов [15; 143]. Однако сведения о влиянии системного приема антагонистов кальция на процесс заживления и рубцевания ожоговых ран, крайне малочисленны.

Исходя из вышеизложенного, сформулированы цель и задачи данного исследования.

Цель исследования: улучшение прогнозирования течения ожогового периода за счёт оценки влияния АГ и повышение эффективности лечения дермальных термических ожогов путём оптимизации антигипертензивной терапии у лиц с сопутствующей АГ.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность, структуру АГ и особенности суточного профиля АД среди пациентов с дермальными термическими ожогами.
2. Проанализировать степень выраженности АГ в зависимости от площади ожогового поражения кожи и определить предикторы наличия АГ у пациентов с ожогами.
3. Оценить влияние АГ на периферический кровоток ожоговой раны, скорость её заживления и сроки пребывания в стационаре у пациентов с термическими поражениями.

4. Сравнить эффективность бета-адреноблокаторов и антагонистов кальция недигидропиридинового ряда в достижении контроля АД и ЧСС у пациентов с дермальными термическими ожогами и сопутствующей АГ.

5. Изучить влияние бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов недигидропиридинового ряда на скорость заживления раны, течение постожогового периода и длительность пребывания в стационаре пациентов с ожоговыми поражениями кожи и сопутствующей АГ.

6. Разработать метод определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов.

Объект исследования – пациенты с дермальными термическими ожогами.

Предмет исследования: площадь ожоговой поверхности, уровень и суточный профиль АД, индекс времени АГ, скорость заживления ожоговой раны, показатели периферического кровотока в ране, потребность в дерматопластике, сроки пребывания в стационаре, влияние различных режимов антигипертензивной терапии на указанные параметры.

Методы исследования: общеклинические (осмотр, определение ЧСС, АД, массы тела, глубины и площади ожоговой раны, анализ сопутствующей патологии и получаемой медикаментозной терапии); лабораторные (стандартные общеклинические и биохимические анализы, определение скорости клубочковой фильтрации); инструментальные (дерматоскопия; суточное мониторирование АД (СМАД) и электрокардиограммы (ЭКГ), трансторакальная эхокардиография (ЭхоКГ)); анализ сроков пребывания в стационаре; статистические (определение критериев Стьюдента, χ^2 , Шапиро-Уилки, Фишера, Вилкоксона, Шеффе, Даннета и Данна; анализ таблиц сопряженности).

Научная новизна работы

В проведенной работе впервые дана комплексная оценка взаимногоотягощающего влияния АГ и ожогов у пациентов, госпитализированных по поводу поверхностных дермальных термических повреждений.

Впервые изучена распространенность, структура и особенности АГ у пациентов с поверхностными ожогами. Установлено, что в целом среди пациентов с ожоговыми травмами распространенность АГ составляет 18,5%.

Получены дополнительные сведения о факторах риска развития АГ при ожогах: установлено, что старший возраст, женский пол, курение, ожирение и нарушение функции почек являются независимыми предикторами наличия АГ у пациентов с дермальными термическими ожогами. Подтверждена роль площади ожогового повреждения как фактора риска развития АГ: ожоговое поражение 10% и более поверхности тела ассоциировано с пятикратным увеличением вероятности наличия АГ.

Продолжено изучение факторов, влияющих на течение послеожогового периода. Впервые установлено негативное влияние АГ на скорость заживления термической раны и сроки пребывания в стационаре.

Впервые доказана взаимосвязь между скоростью заживления ожогового поражения и группой антигипертензивных препаратов, использованных для лечения АГ. Оптимизирована антигипертензивная терапия у пациентов, получивших термические повреждения и страдающих АГ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Рекомендации, сформулированные автором, позволят ординаторам кардиологических, терапевтических и ожоговых отделений использовать дифференцированный подход к назначению антигипертензивной терапии у пациентов, получивших термические повреждения и страдающих АГ, что приведет к уменьшению времени заживления ожоговой поверхности и сокращению длительности пребывания в стационаре.

Включение в педагогических процесс медицинских ВУЗов полученных сведений о взаимном отягощающем влиянии АГ и ожога будет способствовать расширению существующих представлений о предикторах течения и прогноза данной патологии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов с ожоговыми травмами распространенность АГ составляет 18,5%, при этом она характеризуется неблагоприятными суточными профилями АД.

2. Наличие и степень выраженности АГ зависит от площади ожогового поражения кожи. Ожоги 10% и более поверхности тела ассоциированы с увеличением вероятности наличия АГ.

3. У пациентов с АГ и термическими повреждениями отмечается уменьшение скорости заживления ожоговой раны, увеличение потребности в хирургическом лечении и удлинение сроков пребывания в стационаре.

4. Бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция недигидропиридинового ряда имеют сопоставимую эффективность в отношении контроля АД и гиперметаболического состояния у пациентов с АГ и термическими поражениями кожи.

5. Однако использование бета-адреноблокаторов оказывает негативное влияние на скорость заживления раны, течение постожогового периода и удлиняет время пребывания пациентов в стационаре. Применение антагонистов кальция недигидропиридинового ряда, напротив, способствует улучшению периферического кровотока, более быстрому наступлению эпителизации раневой поверхности и сокращению сроков госпитализации.

6. Разработанная «Медицинская информационная система определения скорости заживления ран» с соответствующим программным обеспечением эффективна в оценке скорости заживления ожоговых ран, автоматизации анализа лечения, информационной поддержки процесса принятия решений

при проведении лечебно-диагностических мероприятий и управления потоком пациентов с ранами хирургических и ожоговых отделений.

Личный вклад соискателя. Под кураторством научного руководителя поставлена цель работы и сформулированы задачи для её реализации, разработана концепция и методология исследования. Соискателем самостоятельно проведен набор пациентов, их обследование и наблюдение, написан обзор литературы, главы результатов исследования. При личном участии диссертанта проведено инструментальное исследование пациентов. Автором самостоятельно выполнено СМАД и ЭКГ и проанализированы их результаты. При непосредственном личном участии автора проведена разработка программного обеспечения «Медицинской информационной системы оценки скорости заживления ран». Диссертантом проведена статистическая обработка данных

Внедрение результатов исследования в практику. Материалы диссертационной работы внедрены в практику лечебных учреждений – ожогового отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка, Республиканского травматологического центра г. Донецка, а также в педагогический процесс кафедры внутренних болезней № 3, кафедры факультетской терапии им. А.Я. Губергрица, кафедры терапии ФИПО им. профессора А.И. Дядька, кафедры хирургии им. В.М. Богославского, кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций, кафедры хирургии ФИПО Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО).

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов, изложенных в диссертационной работе, базируется на достаточном объеме клинического материала, использовании метрологически поверенных средств измерительной техники, методов

исследований, адекватных поставленным задачам, а также применении современных методов статистического анализа. Основные положения диссертационной работы представлены на III Международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 14-15 ноября 2019 г.), II научно-практической конференции «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019» (Донецк, 17-18 октября 2019 г.), II Санкт-Петербургском аритмологическом форуме (Санкт-Петербург, 7–9 июня 2018 г.), Российском национальном конгрессе кардиологов 2019 (Екатеринбург, 24-26 сентября 2019 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 6 статей в журналах, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии Донецкой Народной Республики и Российской Федерации, 2 рационализаторских предложения и 1 патент Украины на полезную модель.

ГЛАВА 1

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ НА ТЕЧЕНИЕ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология ожогового травматизма

Ожоговый травматизм является значимой социальной и медицинской проблемой современности. Во всем мире, ожоги находятся на 4 месте среди наиболее распространенных видов травмы, следующие за дорожно-транспортными происшествиями, падениями и насилием.

По оценкам ВОЗ, ежегодно во всем мире происходит 11 миллионов ожогов всех типов, 180 000 из которых заканчиваются смертельным исходом [210]. Несмотря на то, что в странах с высоким уровнем дохода распространенность ожоговых травм снижается, в других странах она остается высокой: около 90% ожогов приходится на регионы с низким и средним уровнем дохода [84; 159].

По данным Федеральной службы по статистике (Росстат), в России в 2005–2015 гг. ежегодно регистрировались 316 тыс. термических и химических ожогов или 220 ожогов на 100 тыс. человек населения страны. Эти травмы составили 2,4% от структуры всех травм в России [7].

В США наблюдается бимодальное возрастное распределение всех ожоговых травм, при этом большинство травм приходится на детей раннего возраста (1–15,9 лет) и лиц трудоспособного возраста (20–59 лет) [32]. В Российской Федерации среди взрослых около 75% пострадавших с ожогами находятся в трудоспособном возрасте (16–59 лет), среди детей – 54% в возрасте от 1 до 3 лет [40]. Независимо от страны ожоги у детей более равномерно распределяются между мальчиками и девочками, особенно у детей младшего возраста [84]. Однако это соотношение меняется с возрастом; в большинстве стран мужчины получают травмы почти в два раза чаще, чем женщины. Исключение из этой тенденции было отмечено в Гане и

Индии, где в три раза больше женщин получают травмы и умирают от ожогов, чем мужчины [81].

Национальный ожоговый регистр Американской ассоциации ожогов за 2019 год сообщает, что в целом ожоги пламенем по-прежнему составляют большинство травм в США (41%), а ошпаривание занимает второе место с 31% [32]. Значительно реже встречаются химические (3,5%) и электрические ожоги (3,6%). Ожоги у детей в возрасте до 5 лет, как правило, связаны с ошпариванием, увеличение числа ожогов пламенем связано с увеличением возраста [162].

В Российской Федерации наиболее распространенными источниками ожогов у взрослых и детей являются пламя и горячая вода (пар) [7]. Если у взрослых соотношение источника ожогов пламя/горячая вода составляет 0,8, то у детей – около 0,1, то есть травмирования горячей водой (паром) происходят почти в 10 раз чаще, что определяет более «легкую» степень ожога и путь предупреждения детского ожогового травматизма.

Во всем мире растет число ожогов у пожилых людей, и в основном они связаны с пламенем. Однако количество ошпариваний также существенно возрастает. Наконец, в зависимости от окружающей среды ожоги чаще встречаются у некоторых уязвимых групп населения, например, у людей с эпилепсией [191].

Около 30% пострадавших от термических поражений проходят лечение в условиях ожогового стационара. Из числа обожженных, госпитализируемых в стационар, 60-80% больных также имеют поверхностные и пограничные ожоги.

Смертность, ассоциированная с ожоговой травмой, на 1000 населения в США составляет от 3,9 до 4,5, в Европе этот показатель колеблется от 2,8 до 35,4, на северо-востоке Азии – 184, соответственно, и составляет около 195000 смертей в год [32].

1.2 Гиперметаболическое состояние при ожоговой болезни

Ожоговая болезнь – это сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических реакций, развивающихся в ответ на ожоговое поражение [57; 181]. Они начинаются с первых часов после получения ожоговой травмы и продолжаются не только в течение всего периода существования ран, но и некоторое время после полного восстановления кожного покрова.

Установлено, что у пациентов с тяжелыми ожогами спустя 72-96 часов после начального периода гипометаболизма [214], развивается гиперметаболическое состояние [105], которое может сохраняться до 36 месяцев после первоначального повреждения [115]. Избыточная продукция гормонов стресса надпочечниками и глюкагона поджелудочной железой вызывает повышение АД, инсулинорезистентность и расщепление гликогена, белков и липидов [94]. Результатом этих эффектов являются увеличение расхода энергии в состоянии покоя, повышение температуры тела, общая потеря белка в организме, атрофия мышц и увеличение синтеза белков острой фазы [105].

1.3 Поражение сердечно-сосудистой системы у пациентов с ожогами

Ожоговая травма сопровождается широким комплексом изменений и расстройств в деятельности организма в целом и, в частности, со стороны сердца.

Наиболее часто при обширных термических ожогах наблюдаются разнообразные по характеру морфологическими изменениями миокарда, снижается его сократительная способность, развиваются различные нарушения ритма, проводимости и сердечная недостаточность [53]. Так, по некоторым данным при ожоговой болезни только признаки миокардита выявляются в 20-40% случаев, а аритмии и блокады сердца – примерно у 35% больных [47; 125].

Повреждение сердца при ожоговой болезни, возникающее на фоне существующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, может достигать значительной интенсивности и распространения и быть не только причиной тяжелой сердечной недостаточности, но и гибели пострадавших. Так, по наблюдениям Meyers D.G. и соавт. наличие в анамнезе у обожженных сердечно-легочной патологии повышает риск развития инфаркта миокарда или смерти более чем в 6 раз [125].

Патофизиологические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при ожоговой болезни сложны и многокомпонентны. В первые часы после получения пострадавшим ожогов, еще при отсутствии массивных сдвигов в водных пространствах организма, тяжесть состояния больного связана с болевым синдромом и психо-эмоциональным стрессом, которые служат пусковым механизмом к нейроэндокринному ответу. Первичная реакция происходит на уровне спинальных нервно-рефлекторных дуг с раздражением симпатической нервной системы и выбросом в сосудистое русло ацетилхолина, а в ответ на него – катехоламинов из мозгового отдела надпочечников, что сопровождается спазмом сосудов, повышением общего периферического сосудистого сопротивления, централизацией кровообращения и приводит к возникновению гипоксии периферических тканей и ацидозу [93].

Эти явления усугубляются нарушением функции внешнего дыхания (уменьшение дыхательного объема, жизненной емкости легких), что, в свою очередь, обуславливает снижение насыщения крови кислородом и оксигенации тканей, накопление недоокисленных продуктов обмена, развитие респираторного и метаболического ацидоза. Одновременно происходит непродолжительное увеличение ударного и минутного объема сердца, повышение АД, которые в последующем, по мере нарастания гиповолемии, начинают снижаться. Отмечается повышение свертываемости крови, возникают микротромбозы, нарушается микроциркуляция, что

усугубляет тканевую гипоксию и ацидоз, на фоне чего происходит паралитическое расширение капилляров, усугубляются микроциркуляторные и электролитные нарушения, гипоксия тканей и ацидоз.

Yan X.P. et al. было установлено, что при ожоговой травме вследствие ацидоза в кардиомиоцитах повышается содержание цитозольного кальция, увеличивается секреция этими клетками воспалительных цитокинов, активируются процессы апоптоза и аутофагии [74]. Повреждение миокарда при ожоговой болезни приводит к нарушению его сократительной способности и развитию сердечной недостаточности [48].

Еще одним механизмом повреждения миокарда при ожоговой болезни является гиперпродукция активных форм кислорода и липидных радикалов [201]. Избыток свободных радикалов вызывает нарушение проницаемости мембран кардиомиоцитов, изменение ионного гомеостаза, повреждение их генетического аппарата и активацию запрограммированных механизмов гибели клетки.

Нарушение кислотно-основного состояния крови, содержания электролитов (в частности гипер- или гипокалиемия), характерное для ожоговой болезни, может приводить к возникновению различных, в том числе и жизнеопасных аритмий и блокад сердца.

В условиях деструкции тканей вследствие ожога, собственные белки пострадавшего приобретают свойства аутоантигенов. При этом антитела, которые вырабатываются в организме больного, взаимодействуют как с патологически измененными, так и с нормальными компонентами тканей, в частности, с кардиомиоцитами [125]. Развитие аутоиммунных реакций при ожоговой болезни имеет многофакторный характер и связано с разноплановыми нарушениями в системе иммунологической реактивности: повреждением механизмов презентации и кооперации клеток в формировании иммунного ответа, повышением количества В-лимфоцитов и уменьшением их толерантности к аутоантигенам, дефицитом Т-супрессоров,

повышением содержания Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, токсическим нарушением механизмов взаимодействия в системе иммунного ответа. Одним из механизмов развития аутосенсibilизации является образование ассоциаций тканевых и микробных антигенов, в которых микробная часть выступает в качестве адьюванта. Вследствие этого возможно включение аутоагрессивных клонов В-лимфоцитов и развитие аутоиммунного ответа по Т-независимому типу. Все эти процессы могут приводить к развитию ожоговых миокардитов.

В период ожоговой токсемии и септикотоксемии вследствие присоединения бактериальной флоры возможно и инфекционное поражение сердца. При этом могут развиваться миокардиты, перикардиты и инфекционные эндокардиты.

Несмотря на довольно большое число исследований, посвященных поражению сердечно-сосудистой системы при ожогах, работы, оценивающие распространенность АГ у пациентов с термическими травмами, практически отсутствуют. Тем не менее известно, что даже в отсутствие термического повреждения АГ является одной из самых распространенных патологий во всех странах мира [26; 50]. Гипертонической болезнью страдает каждый пятый житель нашей планеты (около полутора миллиардов людей), а в России, по некоторым данным, каждый третий [19; 20]. Но если раньше в мире болезнь в основном диагностировалась у людей старше 40 лет, то теперь около 33,4% гипертоников — это молодые люди, 7,2% подростки и 2% дети. АГ является основным фактором риска сердечно-сосудистых катастроф и смерти во всем мире.

Несмотря на высокую распространенность, социальную и медицинскую значимость АГ в общей популяции людей, лишь несколько работ посвящены её оценке у лиц с ожогами. В одном из исследований авторы установили, что из 193 поступивших с ожогами второй и третьей степени у 48 (25%) развился гипертензивный криз [100]. В другой работе из

23 пострадавших, которые скончались от ожоговой травмы, одиннадцать (48%) страдали АГ [169]. Stewart I. J. et al. провели ретроспективное когортное исследование, в которое были включены пациенты, поступившие в ожоговый центр Института хирургических исследований армии США (USAISR) с 1 января 2003 года по 31 мая 2010 года. За этими пациентами наблюдали с использованием административных баз данных до 31 декабря 2011 года [95].

Таким образом, несмотря на большую прогностическую роль нейрогуморального стрессового ответа при ожоговых травмах и высокую заболеваемость АГ в мире, до настоящего времени практически не проводились исследования, посвященные оценке распространенности АГ у таких пациентов. Не установлена структура АГ и профиль АД при термических поражениях, не изучено влияние площади ожога на риск развития АГ и потенциальная роль последней в исходах ожоговых травм, что делает актуальным проведение данного исследования.

1.4 Роль артериального давления в заживлении ожоговых ран

Заживление ран – это динамичный и сложный процесс, требующий координации многочисленных типов клеток и биологических процессов [12; 45]. Все факторы, влияющие на заживление раны, могут быть разделены на две группы: общие и местные [79]. Среди общих факторов наибольшее влияние на процесс заживления раны оказывают возраст больного, телосложение, наследственность и иммунный статус. Известно, что активность процессов регенерации наиболее высока в детстве и молодом возрасте, когда восстановление поврежденных тканей идет очень быстро, в зрелом возрасте процессы репаративной регенерации тканей значительно более инертны, а в пожилом возрасте прогрессивно замедляются [141]. Телосложение также может влиять на заживление ран. Например, пациент с ожирением может столкнуться с проблемой в заживлении ран из-за плохого

кровоснабжения жировой ткани. И наоборот, при истощении недостаток кислорода и питательных веществ могут приводить к ухудшению заживления ран [96].

На заживление раны существенно влияют состояние фибробластического ростка, активность работы надпочечников и концентрация в крови их гормонов, а также многие другие факторы, базовые характеристики которых закреплены генетически [152; 174]. От состояния иммунной системы также во многом зависит процесс заживления раны. В частности, при повреждении кожи в ране сразу же развивается воспаление, направленное на ограничение некротической ткани и антимикробную защиту. Образующееся при этом скопление нейтрофильных лейкоцитов не позволяет распространиться инфекционному процессу [110].

Общие факторы, влияющие на заживление раны, в большинстве случаев являются немодифицируемыми или тяжело модифицируемыми.

К местным факторам заживления относят чрезмерную сухость кожи, инфекцию, мацерацию, некроз, локализацию раны и характер повреждения, а также степень ее кровоснабжения [149]. Влажная среда позволяет ранам заживать быстрее и менее болезненно. При применении влагостойкой повязки миграция эпидермальных клеток усиливается, что способствует эпителизации. Присоединение инфекции, мацерация и некроз в ране также могут задерживать процессы заживления [38; 65]. Локализация ран в связи с тем, что в каждой анатомической области кожа имеет свои особенности строения, отличается по толщине и архитектонике подкожного жирового слоя, особенностями кровоснабжения и другим показателям, может значительно влиять на скорость репаративных процессов. От характера повреждения зависит возможность правильного сопоставления краев раны [126; 193].

Одним из самых значимых локальных факторов считается кровообращение в стенках раны [39; 99; 103; 129; 195]. Сосуды являются

не только системой доставки кислорода в ткани, но и средством транспортировки камбиальных элементов. Поэтому, чем выше уровень кровоснабжения тканей, образующих стенки раны, тем быстрее идет процесс ее заживления. Если же кровоснабжение стенок раны недостаточное, то возникает опасность появления очагов некроза, что может привести к нагноению [111].

В исследованиях с участием пациентов с различными повреждениями кожи была установлена положительная корреляция между средним артериальным давлением (САД) и индексами заживления ран [61; 187]. По мере уменьшения перфузии раны значительно снизилась скорость ее заживления, а значения САД менее 80 мм рт. ст. приводили к ухудшению заживления ран независимо от местного лечения и стандартных оперативных вмешательств [65; 193].

Повышение АД, в свою очередь, может также играть негативную роль в заживлении ран, вызывая вазоспазм и нарушение периферической микроциркуляции [65]. АД является ведущим фактором риска атеросклероза и, таким образом, играет первостепенную роль в повреждении больших и малых артерий и артериол [179]. Однако имеются данные о нарушении микроциркуляции в тканях с развитием гипертонических язв при длительном повышении АД даже без наличия атеросклеротического поражения сосудов [22; 37; 119; 132; 139].

Еще в 40-х годах прошлого столетия были опубликованы первые сообщения о возникновении язв ног при АД [90]. Основные гистопатологические изменения подкожных артериол были описаны Мартореллом, а язвы были названы его именем. В 1945 году испанский кардиолог Фернандо Марторелл описал супрамалеолярные язвы из-за артериолита у тучных пациентов с гипертонической болезнью у 4 женщин с ожирением [107]. В 1946-1947 гг. Hines E.A. и Farber E.M. подчеркнули связь между гистопатологией подстилающих артериол, демонстрирующей

характерное утолщение стенки, суживающей просвет, и придумали термин, который используется на сегодняшний день «гипертоническая ишемическая язва ног» [89; 90]. Schnier B. R. et al. описали типичное место ее локализации – на передне-латеральной поверхности нижних конечностей [172]. По наблюдениям Vuerstaek J.D. et al. по состоянию на 2010 г. в литературе было опубликовано 889 случаев язвы Марторелла [37]. Хотя оценить истинную распространенность данного заболевания не представляется возможным из-за того, что многие врачи не знают об этом заболевании [5].

Большинство пациентов с язвами Марторелла старше 60 лет и страдают АГ на протяжении многих лет. Кроме того, около 60% пациентов с язвами Марторелла страдают сахарным диабетом 2 типа [119]. При обследовании артерий в пораженных нижних конечностях около 50% пациентов имеют «классическое» периферическое артериальное окклюзионное заболевание, то есть макроангиопатию подвздошной, поверхностной бедренной, подколенной артерий. В течение этого заболевания примерно 50% пациентов страдают от язвы Марторелла «отраженной» на противоположной ноге, как правило, также на передне-латеральной поверхности, либо одновременно, либо через несколько месяцев или лет спустя. Развитие в дальнейшем стенотического артериолосклероза приводит к инфаркту кожи. В артериолах утолщенная стенка сосуда (медиальная гиперплазия) имеет уменьшенный просвет, который вызывает повышенное сосудистое сопротивление и приводит к снижению кожного перфузионного давления. Это составляет основу ишемической кожной язвы. Затем к артериоло-склеротическому процессу присоединяется воспалительная реакция. Предполагается, что тканевая гипоксия, с одной стороны, способствует развитию провоспалительных цитокинов, а с другой стороны, усиливает развитие артериолопатии из-за пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток. Точная причина характерной локализации язв Марторелла на латеродорсальной поверхности нижней трети голени все еще остается

неопределенной, но может быть объяснена анатомическими состояниями кровоснабжения голеней и повышенным риском травматизации этой локализации [22].

Раннее считалось, что заболевание является почти исключительно женским, но последние серии клинических случаев показывают распределение мужчины/женщины – 60/40 [121; 212]. Язва Марторелла характеризуется прогрессирующим, чрезвычайно болезненным некрозом кожи нижних конечностей, преимущественно в области нижней трети голени или нижней части ахиллова сухожилия. Это место является типичным для пациентов с данной патологией и встречается примерно в 90% случаев. Многие пациенты сообщают о микротравматизации поврежденного участка кожи. Сначала появляется небольшое болезненное синюшно-красное пятно или папула, иногда с геморрагическим компонентом, на месте которого вследствие некроза образуется изъязвление. Изъязвление часто симметричное. Из-за сильной боли и воспаленного багрово-синюшного края раны врачи, незнакомые с клинической картиной, часто изначально диагностируют гангренозную пиодермию или некротизирующий васкулит. В отличие от гангренозной пиодермии, с самого начала некроз распространяется через все три слоя кожи вплоть до фасции. Примечательно, что пациенты с язвами Марторелла не страдают от типичных основных «нейтрофильных нарушений», таких как воспалительные заболевания кишечника (язвенный колит или болезнь Крона), ревматоидный артрит или гематопротрофиеративное расстройство (например, миелоидный лейкоз) [119].

Окончательный диагноз язвы Марторелла может быть поставлен с помощью биопсии. Материал должен быть взят как со здоровыми, так и с поврежденными тканями и иметь достаточную длину и глубину. Такие биопсии кожного лоскута обычно составляют 6 см в длину, 6 мм в ширину и 6-40 мм в глубину и распространяются на фасцию нижней конечности.

Обязательными данными для диагностики являются артериолы с чрезвычайно утолщенными стенками, сильно суживающими просвет сосуда. В одном из участков артериол обнаруживаются клетки, богатые или бедные на тромбоциты, и поэтому невозможно определить, развились ли эти артериальные тромбы незадолго до или в результате инфаркта кожи. Кальциноз средней оболочки артерий нижних конечностей, соответствующий «склерозу Менкеберга», можно найти в более чем 50% гистологических срезов [96]. Поскольку гистопатологические изменения не всегда выражены, врач-патологоанатом должен быть уведомлен клиницистом о предполагаемом диагнозе. На сегодняшний день существует лишь несколько исследований, посвященных специфике гистологических изменений язв Марторелла.

Лечение язвы Марторелла заключается в контроле антигипертензивной терапии, назначении обезболивающих препаратов по мере необходимости и антибиотиков, проведении некрэктомии с последующей дерматопластикой [117; 120].

Таким образом, АГ может приводить к развитию длительно незаживающих ран. Это дает основание предположить, что наличие АГ у пациентов с ожогами может быть фактором риска длительного заживления термических ран.

1.5 Влияние антигипертензивных препаратов на процесс заживления ожоговых ран

Лечение ожоговой травмы является одним из самых затратных видов оказания специализированной медицинской помощи. Несмотря на значительный интерес ученых, организаторов здравоохранения и практикующих специалистов к ожоговой травме, разработка новых методов лечения и реабилитации пациентов с ожогами по-прежнему является приоритетной задачей медицины.

Бета-адреноблокаторы являются наиболее часто назначаемой группой антигипертензивных средств у пациентов с ожогами. Доказано, что при большой площади ожоговой поверхности высвобождение цитокинов и других провоспалительных медиаторов в месте повреждения носит системный эффект. Ожоги, превышающие 20% общей поверхности тела, неизменно приводят к тяжелым нарушениям сердечно-сосудистой, дыхательной, метаболической систем, а также иммунологических функций [105]. Гиперметаболический ответ, вызванный выбросом катехоламинов и кортикостероидов, приводит к стимуляции работы печени и сердца, ухудшает мышечную функцию, увеличивает риск сепсиса и вызывает серьезные гормональные нарушения, приводя к повышению смертности [56; 94].

Для уменьшения гиперметаболического ответа и улучшения исходов у пациентов с ожогами было предложено несколько вмешательств [72; 76; 78], одним из которых является применение бета-адреноблокаторов. Действительно, данные большинства исследований [109; 168; 188; 192] и мета-анализов показывают, что применение пропранолола по сравнению с плацебо у пациентов с тяжелыми ожогами (> 20% поверхности тела) приводило к снижению ЧСС и потребности в переливаниях крови, хотя и не показало различий в смертности или частоте септических осложнений [168].

Недавно были получены сведения, что бета₂-адренорецепторы (β_2 -АР) обнаруживаются во всех клетках, которые играют роль в заживлении ран кожи. β_2 -АР могут модулировать миграцию кожных клеток, пролиферацию, воспаление раны, повторную эпителизацию, сокращение краев раны и стимуляции ангиогенеза во множестве моделей *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* [42; 186].

В настоящее время существует три поколения бета-адреноблокаторов. Первое поколение, неселективные бета-адреноблокаторы (пропранолол, надолол, тимолол, окспренолол, пиндолол, альпренолол, пенбутолол,

картеолол, бопиндолол), влияют как на β_1 , так и на β_2 -адренергические рецепторы. Второе поколение, кардиоселективные бета-адреноблокаторы (атенолол, метопролол, бисопролол, бетаксол, небиволол, бевантолол, эсмолол, ацебутолол, талинолол), блокируют только β_1 -адренергические рецепторы. Препараты третьего поколения (карведилол, лабеталол, целипролол) могут либо блокировать β_1 , β_2 и α -адренергические рецепторы, либо индуцировать опосредованную оксидом азота вазодилатацию в дополнение к β_1 -блокаде. Большинство бета-адреноблокаторов, используемых в дерматологии для лечения гемангиом и других заболеваний сосудистого происхождения, таких как ангиолимфоидная гиперплазия и гнойная гранулема, при помощи управляемого снижения перфузии, являются неселективными бета-адреноблокаторами первого поколения, а именно пропранололом и тимололом [150].

Основным сосудистым побочным эффектом БАБ, в особенности, пропранолола, является периферическая вазоконстрикция, обусловленная двумя основными механизмами. Во-первых, ингибирование β_1 -АР в сердце снижает сердечный выброс, тем самым индуцируя рефлекторную периферическую вазоконстрикцию посредством стимуляции α_1 -АР в гладких мышцах сосудов. Во-вторых, она вызвана прямым ингибированием β_2 -АР в периферических сосудах.

Индукция периферической вазоконстрикции как свойства пропранолола успешно используется при лечении детских гемангиом [87; 91; 155; 196; 216], рецидивирующих варикозных [127] и носовых кровотечений [197]. Однако данные о частоте этого эффекта у других БАБ малочисленны и противоречивы. Согласно данным крупного реестра PROSPERO [147], включающего 38 исследований с участием 57026 пациентов в целом периферическая вазоконстрикция отмечалась у 7% пациентов, получающих БАБ и у 4,6% лиц в контрольных группах ($P < 0,001$). Атенолол и пропранолол имели значительно более высокий риск этого побочного эффекта, чем

плацебо, тогда как пиндолол, ацебутолол и оксипенолол не имели. Эти результаты свидетельствуют о том, что БАБ с внутренней симпатомиметической активностью могут безопасно использоваться у пациентов с заболеваниями периферических сосудов.

Другое ретроспективное анкетное исследование с участием 758 пациентов показало, что похолодание конечностей наблюдалось у 40% лиц, принимающих БАБ, по сравнению с 18% пациентов, принимающих диуретики. При этом частота феномена Рейно достоверно не различалась при приеме атенолола, метопролола, пиндолола и пропранолола [59]. Эти данные подтверждаются и в других исследованиях [69].

В исследовании Devgire V. et al. отмечалось прогрессирование вазоспастических симптомов при замене лабеталола на другой БАБ [66]. Тогда как в другом небольшом исследовании распространенность симптомов феномена Рейно при приеме как пропранолола, так и лабеталола не отличалась от плацебо [123].

Противоречивы данные литературы и частоте перемежающейся хромоты на фоне приема БАБ [83]. Еще в 1975 году в одном небольшом плацебо-контролируемом исследовании были получены данные, что пропранолол не усугубляет симптомы у пациентов с перемежающейся хромотой [98]. Впоследствии это подтвердилось результатами нескольких крупных плацебо-контролируемых исследований БАБ при легкой гипертензии и отчетами об исследованиях вторичной профилактики инфаркта миокарда, в которых перемежающаяся хромота не упоминалась как побочный эффект [180]. Помимо этого, исследование влияния БАБ на пациентов с перемежающейся хромотой не показало, что блокада β -АР является независимым фактором риска заболевания [98]. У мужчин с хронической устойчивой перемежающейся хромотой атенолол не влиял на расстояние ходьбы или температуру ног [41]. Эти результаты были

подтверждены в недавнем метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований [142].

С другой стороны, имеются данные о случаях гангрены при приеме БАБ у пациентов с критической ишемией нижних конечностей. При этом гангрена быстро регрессировала при отмене БАБ. В отдельных случаях развития гангрены, предположительно вызванной приемом БАБ, при отмене препарата данной группы не сопровождалась выздоровлением, что в итоге приводило к ампутации конечности [209].

Показано, что БАБ могут влиять на кровоток в сосудах брыжейки [157]. При экспериментальном внутривенном введении пропранолола было выявлено снижение внутрибрюшного кровотока на 29% при снижении сердечного выброса всего на 6% [183]. В некоторых клинических исследованиях сообщается о случаях брыжеечной ишемии, ишемического колита и абдоминальной приступообразной боли при приеме БАБ [208].

Данные литературы о влиянии БАБ на процесс заживления ран ограничены и противоречивы [164]. Так, в некоторых исследованиях на фоне введения пропранолола уменьшалась потеря крови во время проведения дерматопластик и улучшалось заживление ран у пациентов с тяжелыми ожогами [168]. Несколько исследований *in vivo*, напротив, продемонстрировали, что активация β_2 -АР может уменьшить ангиогенез раны и ухудшить её заживление [42].

Таким образом, БАБ зарекомендовали себя как эффективные средства для купирования гиперметаболических реакций у пациентов с тяжелыми ожогами, однако их влияние на процесс заживления ожоговых ран требует дальнейшего изучения.

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) являются часто назначаемой группой антигипертензивных препаратов. Данная группа антигипертензивных препаратов обладает свойством блокировать кальциевые каналы сосудистых и сердечных гладкомышечных волокон.

Некоторые из них могут подавлять рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудов, а также ингибировать синтез белков внеклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, протеогликанов) [140]. Другие же в дополнение к основному эффекту обладают иммуномодулирующим действием на лимфоциты и могут подавлять образование супероксида и фагоцитарное действие нейтрофилов. Благодаря этим свойствам БКК нередко используются для профилактики и лечения различных дерматологических заболеваний, таких как эритромелалгия, идиопатический или CREST-ассоциированный кальциноз кожи, первичный и вторичный феномен Рейно, обморожения, хронические анальные трещины, келоидные рубцы при ожогах. В экспериментальных моделях они применяются для предотвращения некроза кожных лоскутов.

Известно, что после повреждения ткани в ране высвобождается ряд веществ, что усиливает реакцию заживления. Фактор роста тромбоцитов и другие факторы, такие как трансформирующий фактор роста- β , фактор роста эндотелия сосудов и интерлейкин-6, являются фундаментальными в модуляции фибробластов, в производстве внеклеточных матриц. Верапамил уменьшает выработку этих веществ и осуществляет потенциальный контроль над клеточной пролиферацией и ангиогенезом на начальном этапе процесса заживления [106].

На первой стадии заживления верапамил препятствует синтезу арахидоновой кислоты, следовательно, высвобождает простагландины и лейкотриены [86]. Присутствие этих веществ в больших количествах в заживающей ране может усиливать воспаление, вызывая беспорядочное рубцовое развитие [215]. Вторая стадия заживления ран характеризуется пролиферацией клеток. Протеинкиназа С, которая опосредованно активирована кальций-кальмодулиновым комплексом, является важным веществом в пролиферации фибробластов. Снижение цитозольной концентрации комплекса кальций-кальмодулин, вызванное блокадой притока

кальция в клетки, ингибирует синтез кальций-кальмодулинового комплекса с последующим уменьшением пролиферации фибробластов и контролем заживления ран на этой стадии. Sank A. et al. [101] показали, что высокие уровни кальция ингибируют адгезию и миграцию кератиноцитов *in vitro* и *in vivo*, тем самым предлагая использовать верапамил для лечения хронических ран [128].

У пациентов с ожогами наибольшая доказательная база БКК получена в отношении профилактики келоидных и гипертрофических рубцов [104]. Эти рубцы характеризуются чрезмерным образованием коллагеновых типов I и III. Синтез коллагена в келоидах в три раза выше, чем при гипертрофических рубцах и в 20 раз выше, чем при обычных рубцах [97]. Несмотря на фибропролиферативное нарушение, которое наблюдается в этих рубцах, все же наблюдается увеличение концентрации гиалуроновой кислоты, что способствует увеличению объема рубцовой ткани [134]. В некоторых случаях верапамил способен ингибировать продукцию цитокинов, клеточную пролиферацию и биосинтез внеклеточного матрикса. Voggio R.F. et al. [71] сообщили о влиянии верапамила на активность коллагеназы и сокращение внеклеточной матрицы. Ее сокращение стимулируется при созревании и ремоделировании различными факторами, включая протеинкиназу C и эндотелин-I, которые влияют на фибробласты и миофибробласты. Верапамил ингибирует синтез этих веществ, в конечном итоге контролируя сокращение рубцов и обеспечивая хороший процесс заживления [108].

Levine L.A. et al. [112] доказали эффективность верапамила при лечении болезни Пейрони. Результаты этого исследования показали, что верапамил может снизить активность миофибробластов в качестве важного компонента в восстановлении тканей. На основании предыдущих исследований авторы предположили, что верапамил как БКК может увеличить скорость заживления ран. В данном исследовании верапамил

значительно увеличивал скорость сокращения раны, объемную плотность пучков коллагена и популяцию фибробластов в дерме. Более высокая реваскуляризация наблюдалась в месте ранения, обработанного верапамиллом, так как это вызывало значительное увеличение объемной плотности и среднего диаметра сосудов. Результаты последних исследований показывают, что верапамил усиливает пролиферацию фибробластов, синтез пучков коллагена и реваскуляризацию при повреждениях кожи [29].

Таким образом, верапамил, применяемый местно, зарекомендовал себя в качестве перспективного средства для лечения ран различной этиологии. Тем не менее, до настоящего времени не изучено потенциальное влияние этого препарата на заживление ран при его системном применении. Также не установлен его эффект в подавлении гиперметаболических эффектов у пациентов с ожогами.

Диуретики. Наиболее часто назначаемым антигипертензивным препаратом из группы диуретиков является гидрохлортиазид [199]. Имеются данные, что в сравнении с другими препаратами (метопролол, амлодипин, рамиприл, кандесартан) он оказывал неблагоприятное влияние на заживление ран кожи. При применении этого препарата значительно уменьшались количество и метаболическая активность кератиноцитов и фибробластов раны, а также скорость их миграции [15].

В исследовании с применением производного тиазида – диазоксид, который обладает тем же агонизмом калиевых каналов, что и гидрохлортиазид, но не обладает мочегонными свойствами, были получены противоположные результаты: диазоксид показал благоприятное влияние на заживление ран. Таким образом было доказано, что небольшие различия в молекулярной структуре оказывали совершенно различное влияние на клеточный ответ [67].

В настоящее время сообщается о случаях возникновения подострого кожного волчаноподобного синдрома [68], актинического кератоза [165] или

даже рака кожи [166; 202; 203] при назначении гидрохлортиазида. Последнее может быть связано с хорошо известной фототоксичностью гидрохлортиазида. Фототоксическое повреждение ДНК было доказано на кератиноцитах человека *in vitro* [148]. В нескольких тематических исследованиях была продемонстрирована повышенная чувствительность к солнечному свету и эффектам, напоминающим солнечные ожоги, у пациентов, принимающих гидрохлортиазид. Кроме того, увеличение светочувствительности приводит к повышенному риску развития рака кожи и меланомы. Поскольку индуцированный гидрохлортиазидом пониженный порог повреждения ДНК, по-видимому, являлся ведущим эффектом этого препарата, заживление ран следует проспективно проанализировать под воздействием ультрафиолетового света [124; 202].

Противоречивые данные о влиянии на процесс заживления ран были получены в отношении калийсберегающего диуретика амилорида. Оказалось, что эффект этого препарата, по-видимому, зависит от типа раны: благоприятен для большинства типов ран, например, механических [200; 213], но неблагоприятен при глубоких ожоговых ранах [175].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

Эффекты иАПФ в отношении репарации ран также противоречивы. В некоторых работах показано, что каптоприл уменьшал концентрацию рецептора инсулиноподобного фактора роста 1 и коллаген-связывающего интегрина $\alpha_2\beta_1$ в культивируемых фибробластах, что приводило к снижению активности пролидазы и, следовательно, к снижению синтеза коллагена [49; 190]. Клиническим подтверждением негативного эффекта этой группы препаратов могут выступать данные о длительно незаживающих язвах нижних конечностей у пациентов, получающих иАПФ [189]. В других работах, напротив, описана избыточная экспрессия коллагена, усиленная миграция фибробластов и кератиноцитов после стимуляции каптоприлом и рамиприлом [33].

Сартаны. Отсутствие однозначного мнения по поводу влияния на заживление ран наблюдается и в отношении сартанов. В ряде работ показана стимуляция фибробластов и кератиноцитов в ране при инкубации с кандесартаном. Эти результаты противоречат работам Hiroki Sakai et al. [176] и Nikaгу Takeda et al. [73], которые описали снижение миграции кератиноцитов после применения валсартана и кандесартана. Кроме того, валсартан показал отрицательное влияние на заживление ран, нарушая пролиферацию фибробластов, ангиогенез и задерживая реэпителизацию в исследовании на крысах [24]. Такие различные результаты могут отчасти объясняться отсутствием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы *in vitro* и требуют подтверждения в клинических моделях ран.

1.6 Методы оценки тканевой перфузии и скорости заживления ран

Хронические раны и задержка их заживления часто вызваны снижением кровотока, нарушениями обмена веществ и язвами с увеличением распространенности среди пациентов преклонного возраста, сниженной активностью, ограничений подвижности и недоедания [13]. В данный список можно включить также пациентов с подавленной иммунной системой, термическими травмами и длительно незаживающими ранами после оперативных вмешательств. Эти раны характеризуются значительной потерей кожного покрова, частым инфицированием и длительным процессом заживления [26]. Наилучший эффект консервативного и/или оперативного лечения может быть достигнут путем регулярного мониторинга за процессами заживления ран. В настоящее время биопсия неопровержимо обеспечивает лучший способ для объективной морфологической оценки заживления ран, однако вызывает дальнейшее разрушение тканей и повышают риск инфицирования. Наиболее часто используются такие диагностические методы исследования, как как ультразвук, фотоакустика и оптические измерения [211].

Одним из основных методов для неинвазивной визуализации кожных заболеваний является *оптическая когерентная томография (ОКТ)*, которая широко используется в клинических исследованиях [116]. ОКТ приобретает все большее значение в исследовании кожи в последние 15 лет [62; 138; 207]. Разработанная первоначально для клинических и экспериментальных исследований в офтальмологии, ОКТ тем временем используется в кардиологии, гастроэнтерологии, ревматологии и многих других областях медицины [137; 161]. В качестве метода неинвазивной визуализации, который позволяет аналогично ультразвуковому исследованию в реальном времени наблюдать изменения эпидермиса и верхнего слоя дермы, ОКТ может использоваться в качестве метода исследования в области дерматологии [204]. ОКТ является оптическим методом исследования тканей кожи при разрешении, близком к гистопатологии, и дает возможность определять характеристики и кинетику кожных заболеваний [82].

ОКТ идентифицирует характерные микроскопические особенности в процессе заживления ран, которые обычно получают с помощью гистологического исследования биоптата кожи. Структура кожи и морфологические изменения могут быть измерены в эпидермисе и верхнем слое дермы. В то время как дно раны восстанавливается, было продемонстрировано изменение толщины и прозрачности различных слоев в соответствии с изображениями ОКТ в этом исследовании. Некоторые авторы смогли провести анализ в депигментированных и пигментированных зонах. Наблюдали морфологические изменения в кровеносных сосудах во время воспалительной фазы, от сужения сосудов до их расширения. Ангиогенез особенно важен для восстановления раны, что проявлялось увеличением числа кровеносных сосудов во время пролиферативного процесса в этом исследовании с последующей эпителизацией. При фазе ремоделирования также видны новые коллагеновые волокна в верхней ретикулярной дерме и неповрежденный эпидермис с непрерывным дермо-эпидермальным

соединением. Это исследование подтверждено Cobb M.J. et al. путем мониторинга трех стадий заживления ран у мышей с аналогичными результатами, то есть миграцией эпителиального слоя, увеличением, сокращением и образованием дермоэпидермального перехода в процессе заживления [133].

Из-за высокой скорости обработки изображений ОКТ позволяет проводить непрерывное измерение исследуемой области в течение нескольких секунд и выполняется практически в реальном времени. Кроме того, измерения могут быть выполнены в любое время в одном и том же положении без какого-либо нежелательного побочного эффекта. Дополнительным преимуществом является хорошо переносимая реализация из-за бесконтактной измерительной головки. Все манипуляционное лечение от дефекта ткани вызывает боль, особенно при хронических ранах. Поэтому особенно трудно контролировать хронические раны в течение длительного периода с помощью подходящего диагностического инструмента. При непрерывном измерении острое ухудшение может быть обнаружено на ранней стадии, и вмешательство путем изменения терапии останавливает патологический процесс. Этот метод особенно щадящий, поскольку контакт между кожей и измерительным прибором отсутствует, что значительно облегчает мониторинг и оценку раны, а также эффективность лечения в динамике.

Недостатком ОКТ является то, что глубина проникновения в рассеивающие ткани ограничена. Он может получить доступ менее чем к 2 мм в глубину кожи, только до начала дермы. Части папиллярной области видны, но более толстые слои, такие как ретикулярная дерма с высокой концентрацией коллагеновых, эластичных и ретикулярных волокон, не могут быть полностью идентифицированы в процессе заживления ран [177].

Недавно исследователи разработали метод, объединяющий ОКТ с вибрационным анализом (колебательно-оптическую когерентную

томографию) для неинвазивного исследования и анализа биомеханических свойств тканей [173; 177]. Результатом этого анализа является «виртуальная биопсия» кожи наряду с физическим анализом основных компонентов эпидермиса и дермы. Клинические применения включают анализ границ и глубины кожных поражений, определение правильного размещения филлеров на лице, анализ глубины некротической кожи после ожоговых травм, характеристику ссадин и язв с венозным застоем, оценку степени заживления хронических ран, образований на имплантатах и ранах, а также определение эффективности лечения для ускорения заживления или минимизации фиброза и рубцевания [178].

Еще одним методом, который применяется для оценки состояния сосудов малого калибра и микроциркуляции является **фотоплетизмография (ФПГ)**. С её помощью можно получать информацию о региональном кровотоке в руке, предплечье (кожная циркуляция) и голени (мышечная циркуляция) [131]. Буквальное значение ФПГ – это запись изменения объема крови. Каждый импульс показывает изменение кровотока, которое зависит от объема сосудов, встречающегося сопротивления, степени вазоконстрикции или дилатации, эластических свойств и окружающих их тканей [182]. Одним из основных преимуществ использования формы волны объема при ФПГ является то, что на нее не влияет наличие кальцификации в сосудах, как при использовании метода лодыжечно-плечевого индекса [158]. Более раннее исследование показало, что 80,8% ангиографически задокументированных облитерирующих атеросклеротических конечностей без окклюзии и 100% конечностей с окклюзией могут быть идентифицированы с помощью признака (P / L) , полученного путем принятия отношения ширины сигнала ФПГ к одной трети от амплитуды (P) к ее временному интервалу (L). Кроме того, по сравнению с измерением давления в голеностопном суставе этот метод не только подходит для идентификации заболеваний периферических артерий нижних конечностей, но также может определять степень их тяжести

[136]. Другое исследование показало, что в случае окклюзии артерий сопротивление, оказываемое артериями кровотоку, будет увеличиваться, и это приведет к характерному изменению формы волны ФПГ, которая выглядит более плоской, уменьшенной по амплитуде [55] и потерей дикротической выемки [31]. Наличие диабета и атеросклероза дает специфическую колоколообразную структуру с потерей пика в диастолической фазе сигнала ФПГ из-за аномального сужения периферических кровеносных сосудов. Кроме того, было высказано предположение, что изменения симпатической нервной системы могут быть оценены путем получения коэффициентов корреляции из одновременно полученных двусторонних производных характеристик ФПГ, таких как амплитуда и исходный уровень [163].

Важным методом оценки заживления раны является измерение *кожного перфузионного давления (КПД)*. КПД – это АД, необходимое для восстановления микроциркуляторного или капиллярного кровотока после контролируемой окклюзии и последующей реперфузии сосуда [60; 110]. В настоящее время для измерения КПД используются три разных метода исследования: радиоизотопный клиренс, фотоплетизмография и лазерный Допплер, как наиболее широко применяемый метод из-за его неинвазивности и простоты в работе. В сравнение с другими неинвазивными методами исследования для оценки микроциркуляции, включая плече-голеностопный индекс, АД и чрезкожное измерение кислорода, КПД имеет свои преимущества, в том числе то, что на него не влияют кальцификация сосудов, анатомическая структура или состояние пациента. Измерение КПД было впервые введено в 1960-е годы. Вкратце, КПД измеряется постепенным уменьшением давления инфляционной манжеты и наблюдением за вымыванием изотопа, появлением пульсирующего потока или движением эритроцитов в месте измерения. Минимальный внешний градиент давления на подстилающей коже, оказываемый раздутой манжеткой, определяется как

КПД, выше которого кожный кровоток прекращается. В заключение, КПД может использоваться в качестве показателя для точного прогнозирования заживления ран у пациентов с ишемией конечностей.

Кожную микроциркуляцию можно также исследовать с помощью *капилляроскопии* [52]. Капилляроскопия позволяет получать изображения микроциркуляции кожи *in vivo*. Это простой неинвазивный метод исследования для анализа микрососудистых аномалий, который может использоваться как у взрослых, так и у детей. Капилляроскопия оказалась полезной при многих заболеваниях, но она имеет особое значение при феномене Рейно и других аутоиммунных заболеваниях. Тест используется для анализа капилляроскопических рисунков ногтевого ложа со второго по пятый палец каждой руки. Нормальный капилляроскопический рисунок характеризуется наличием от 7 до 11 капилляров в форме «шпильки для волос». Патологические паттерны характеризуются морфологическими и структурными изменениями, такими как эктазии, гигантские капилляры, патологические кровоизлияния, области с отсутствием сосудов и неангиогенез, что имеет важную диагностическую ценность при изучении влияния лекарственных средств на периферический кровоток при различных заболеваниях [130].

Измерение среднего АД ($C_{cp}AD$) также используют для оценки тканевой перфузии [118]. Среднее АД пациентов может быть рассчитано с использованием формулы систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД): $C_{cp}AD = (САД + 2 (ДАД)) / 3$. Из соотношения между $C_{cp}AD$ и пост-ишемическим кровотоком [11] (скорость кровотока, рассчитанная с помощью аппарата Доплера в результате остановки местного кровотока длительностью 60 секунд) можно рассчитать минимальное сосудистое сопротивление, выражающие максимальную сосудорасширяющую способность в артериолярном слое.

Известно [167], что минимальное сосудистое сопротивление увеличивается пропорционально увеличению АД при АГ.

Мы не нашли в литературе данных об использовании *дерматоскопии* в изучении динамики перфузии и заживления ран. Тем не менее, получаемые с помощью этого метода изображения сосудистых срезов могут быть визуальным подтверждением состояния кровоснабжения в ране.

Традиционные методы определения ожоговой поверхности, которые до сих пор имеют большое практическое значение. К ним относятся «Таблица Лунда Браудера», «Правило девяток» и «Правило ладоней». Общим для этих методов является то, что они предполагают определенные значения для поверхности различных частей тела в процентных соотношениях. Согласно различным исследованиям, точное определение степени ожоговой травмы на практике часто оказывается сложной задачей. В большинстве случаев площадь ожоговой поверхности завышается [107].

Таблица Лунда и Браудера иллюстрирует переднюю и заднюю части человеческого тела в виде графической модели и определяет разные пропорции тела для разных возрастных групп. Она показывает границы конкретных областей тела, для которых определена площадь ожоговой поверхности в процентном соотношении. Для процедуры расчета используется адаптированная планиметрия. Несмотря на то, что «Таблица Лунда и Браудера» не показывает различий в зависимости от пола, веса, роста или конституции тела, многие авторы считают ее «наиболее точным» методом [107]

Несколько авторов сообщили о завышенной оценке площади ожога при использовании «таблицы Лунда и Браудера». Это могло быть связано с тем, что в его основе было всего одно телосложение. Не принимаются во внимание различные весовые категории, равно как и изменения пропорций тела между соответствующими возрастными группами [107].

Кроме того, по сравнению с 3D-методами, оценка размера ожога с использованием «таблицы Лунда и Браудера» приводит к серьезным завышенным оценкам. Погрешности в расчетах обычно более значительны при небольших ожогах и меньше при более обширных [107].

Еще одним важным аргументом является то, что использование «таблицы Лунда и Браудера» часто приводит к серьезным ошибкам расчета между экспертами. Такие различия между специалистами, оценивающими один и тот же ожог, часто связаны с работой в различных лечебных учреждениях (например, отделения неотложной помощи, сфере доклинических исследований и ожоговых центрах). Во многих исследованиях были обнаружены большие различия, при этом большинство доклинических оценок сравнивали с результатами оценки ожоговых центров, которые, в свою очередь, опирались на «таблицу Лунда и Браудера» [107].

Проблема при оценке «диаграммы Лунда Браудера» заключается в сравнении ее с современными объективными измерениями. «Золотым стандартом» для сравнений обычно является опытный старший хирург ожогового центра. Компьютерная планиметрия может только улучшить процент ожоговой поверхности в идентифицированных областях без расчета фактической протяженности, поскольку этому методу свойственна ошибка проецирования. Однако компьютерные методы, такие как трехмерные измерения и стереограмметрия, могут быть более подходящими. Другой способ оценки ожогов - использовать бумажные квадраты. Klippel С.Н. выразил сомнения относительно достоверности «таблицы Лунда и Браудера», поскольку она не была достаточно проверена и основана на более устаревших данных.

Правило девяток. Изначально «Правило девяток» предназначалось для доклинического применения в случае чрезвычайных ситуаций, сопровождающихся массовыми жертвами. При использовании этого правила

степень ожога во многих случаях переоценивается. Например, Michael Giretzlehner et al. сообщили о среднем уровне переоценки 138% с использованием «правила девяток» и «таблицы Лунда и Браудера». Кроме того, переоценка чаще всего встречается у пациентов с повышенным индексом массы тела (ИМТ). Для пациентов с массой тела более 80 кг перспективно применять «Правило пяти», а для пациентов с массой тела менее 10 кг - «Правило восьмерок». Игнорирование конституциональных особенностей телосложения обычно приводит к завышению результатов оценки ожогов конечностей и занижению площади ожогов верхней части тела. По сравнению с результатами 3D-сканирования, спина и туловище пациентов с нормальным весом чрезмерно представлены по «правилу девяток». Кроме того, можно ожидать высокий процент ошибки между экспертами [107].

Правило ладоней. Обычно «Правило ладоней» приводит к завышению реальной степени ожога. Принципиальные различия зависят от пола и возраста. При нормальном индексе массы тела ладонь мужчины составляет в среднем 0,81%, а ладонь женщины - 0,67% от общей площади поверхности тела. Изолированная ладонь без пальцев составляет 0,52% у мужчин и 0,43% у женщин. У детей в возрасте от 1 до 13 лет ладонь с пальцами составляет в среднем 0,92%, а ладонь без пальцев - 0,52% [107].

ИМТ влияет на «правило ладоней», поскольку фактическая площадь ладони не изменяется в той же степени, что и площадь поверхности тела с ИМТ выше 30 [107] ни у мужчин, ни у женщин. Butz D.R. et al. описали процент площади ладони в отношении площади поверхности тела в зависимости от ИМТ. У людей со средним весом с ИМТ от 18,5 до 24,9 сообщалось о значениях от 0,87% до 0,91% у женщин и от 0,95% до 0,99% у мужчин. У людей с ИМТ 40 и выше значения варьировались от 0,67% до 0,70% для женщин, и от 0,68% до 0,72% для мужчин [107].

При практическом применении «правила ладоней» степень завышения площади ожоговой поверхности бывает разной. Например, Michael Hintermüller обнаружил, что среднее завышение фактической площади составляет 70,88%, а оценка семи ожоговых ран находится в диапазоне от 41,55% до 173,08%. «Правило ладоней» могло быть причиной существенного завышения площади до 100% в отделениях неотложной помощи, как это было описано Laing J.H. et al. Выявлена явная зависимость от специализации и профессиональной подготовки специалистов в отделениях неотложной помощи. Оценки были между 7% и 133% завышенными, даже с учетом применения «таблицы Лунда и Браудера». Кроме того, Cone J.V. описал средний уровень завышения результатов на 75% при обращении к врачам. Комбинируя «китайское правило девяти» с «правилом ладоней», Wen-Bo Sheng et al. сообщили о завышении площади ожоговой поверхности в диапазоне от 12% до 30% при оценке 17 ран четырьмя хирургами.

Подводя итог, ладонь не приравнивается 1% площади поверхности тела. Из-за неточного определения и различного использования на практике, при применении «правила ладоней» можно ожидать высокого уровня погрешности. Кроме того, можно ожидать низкой межэкспертной надежности [107].

Мобильное приложение 3D Burn. В 2011 году в Таиланде было разработано бесплатное приложение 3D Burn. Первоначально данное приложение планировалось для измерения площади ожоговой поверхности у азиатского населения с характерными для данного региона конституциональными особенностями.

Приложение представляет собой интегрированную систему поддержки принятия клинических решений, которая включает в себя приложение для мобильного телефона и серверное программное обеспечение, работающее в облачной среде. Пользователь может указать конкретную поврежденную

поверхность тела через интерфейс сенсорного экрана, а встроенный калькулятор оценивает площадь ожоговой поверхности. Площадь ожога рассчитывается путем распределения количества пикселей, нарисованных в приложении, и соотносится с возрастом пациента, указанным в раннее установленной демографической информации, предоставленной пользователем (это основано на диаграмме Лунда и Браудера, в которой заданы относительные значения). Затем площадь ожоговой поверхности отображается пользователю и используется для определения потребности в восполняемом объеме жидкости для с использованием формулы Паркланда (объем жидкости [мл] = 4 (масса [кг] площадь тела [%])). Затем пользователю рекомендуется ввести 50% жидкости в первые 8 часов и оставшиеся 50% в последующие 16 часов. Также данное приложение позволяет выбрать передний или задний вид аватара, чтобы выделить области ожогов. Можно выбрать несколько ожоговых областей с различной глубиной поражения.

Однако, в клинической практике мобильное приложение 3D Burn все еще не рекомендовано для широкого применения в виду малого количества проводимых медицинских испытаний.

Согласно проведенному исследованию Chong S.J. et al. приложение 3D Burn занижает оценку площади ожога в среднем на 1,9% в сравнении с тремя традиционными методами определения площади ожоговой поверхности («Таблица Лунда Браудера», «Правило девяток» и «Правило ладоней»). Время использования приложения оказалось значительно больше, чем при использовании традиционных методов оценки.

Таким образом, на основании выполненного анализа литературы становятся очевидны основные перспективы дальнейших исследований. Во-первых, не ясна актуальность проблемы АГ у ожоговых больных. Несмотря на высокую частоту и значимость нейрогуморального стрессового ответа при ожоговых травмах, до настоящего времени практически не проводились

исследования, посвященные оценки распространенности АГ у таких пациентов. Не установлена структура АГ и профиль АД при термических поражениях. Не изучено влияние площади ожоговой поверхности на риск развития АГ и потенциальная роль последней в исходах ожоговых травм.

Во-вторых, не разработана оптимальная антигипертензивная терапия пациентов с ожогами. По некоторым сведениям, все пять основных групп антигипертензивных средств демонстрируют неоднозначное влияние на процессы заживления ран. Наиболее оправданным у ожоговых пациентов представляется применение БАБ в связи с их положительным влиянием на гиперметаболические реакции. В ряде исследований, применение БАБ приводило к снижению ЧСС и сокращению кровопотери во время дерматопластики у пациентов с обширными ожогами. Тем не менее, в крупных мета-анализах не было получено убедительных доказательств улучшения исходов у пациентов с ожогами на фоне лечения этой группой препаратов. Более того, вазоконстрикторный эффект БАБ может оказывать негативное влияние на заживление ожоговых ран, приводя к пролонгации госпитализации и увеличению экономических затрат на лечение. В свою очередь, альтернативной группой препаратов, использующейся для снижения постожогового катаболизма и АД могут являться БКК недигидропиридинового ряда. Вазодилатирующие свойства этой группы, напротив, не только могут способствовать снижению АД, но и улучшать процессы неоангиогенеза ожоговой раны. Тем не менее, до настоящего времени не проводилось исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности и безопасности БАБ и БКК у пациентов с ожогами и АГ.

В-третьих, до настоящего времени не разработан оптимальный метод оценки процесса заживления ожоговых ран. Представляется перспективной разработка системы, обладающей возможностями оценки скорости заживления ран у ожоговых пациентов, информационной поддержки процесса принятия решений при проведении лечебно-диагностических

мероприятий и управления потоком пациентов и автоматизации анализа лечения. Всё вышесказанное диктует необходимость выполнения данной работы.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Проведено исследование пациентов, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка. Протокол проспективного этапа исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены Локальной комиссией по вопросам этики ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Для достижения цели и реализации поставленных задач исследование было проведено в два этапа. Задачей первого этапа работы стало изучение распространенности, факторов риска, особенностей течения и клинического значения АГ среди пациентов с ожоговым поражением кожи. Вторым этапом был посвящен изучению влияния БАБ и БКК на скорость заживления ожоговых ран и контроль АД у больных с поверхностными ожогами кожи и сопутствующей АГ.

2.2 Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование явились:

- 1) возраст старше 18 лет;
- 2) поверхностные дермальные ожоги;
- 3) наличие АГ (для второго этапа);
- 4) согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- 1) необходимость лечения в условиях отделения интенсивной терапии;
- 2) гемодинамическая нестабильность;
- 3) сахарный диабет;
- 4) фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) < 40 % (для второго этапа исследования);

- 5) острый коронарный синдром ≤ 3 месяцев;
- 6) чрескожная коронарная ангиопластика ≤ 3 месяцев;
- 7) коронарное шунтирование ≤ 3 месяцев;
- 8) острое нарушение мозгового кровообращения ≤ 3 месяцев;
- 9) наличие системных заболеваний соединительной ткани;
- 10) наличие онкологических заболеваний;
- 11) беременность;
- 12) алкогольная и наркотическая зависимость;
- 13) наличие психических заболеваний;
- 14) непереносимость бета-блокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов;
- 15) невозможность или нежелание выполнять процедуры исследования.

Определение критериев включения. Для определения степени ожога в работе была использована классификация, предложенная профессором Э.Я. Фисталем в 1998 г. и утвержденная 20 съездом хирургов Украины [18]. Классификация ожогов по глубине поражения включает в себя 4 степени: 1 степень – эпидермальный ожог, 2 степень – поверхностный дермальный ожог, 3 степень – глубокий дермальный ожог, 4 степень – субфасциальный ожог.

Временным повышением АД как проявлением стрессовой реакции организма на термическое повреждение считали уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., зарегистрированное на основании показателей АД в историях болезни в первые трое суток пребывания в стационаре при условии его последующей нормализации.

Критерием АГ считали стойкое повышение уровня АД до 140/90 мм.рт.ст и выше, начиная с 4 дня госпитализации (для исключения временного повышения АД), зарегистрированное на основании показателей АД в историях болезни. Диагноз ранее имеющейся сопутствующей АГ

устанавливали на основании данных анамнеза и амбулаторных карт. На основании изучения результатов дополнительных обследований и осмотров других специалистов (окулиста, эндокринолога, невролога) устанавливали стадию АГ.

Использовалась классификация уровней АД и степеней АГ, представленная в таблице 1.

Таблица 1 – Классификация уровней АД и степеней АГ согласно европейским и российским национальным рекомендациям

Категория АД	Систолическое АД	Диастолическое АД
Оптимальное, мм рт.ст.	<120	<80
Нормальное, мм рт.ст.	120–129	80–84
Высокое нормальное, мм рт.ст.	130–139	85–89
АГ 1 степени, мм рт.ст.	140–159	90–99
АГ 2 степени, мм рт.ст.	160–179	100–109
АГ 3 степени, мм рт.ст.	≥180	≥110
Изолированная систолическая АГ, мм рт.ст.	≥140	<90

В том случае, когда показатели АД попадали в разные категории, степень АГ определяли по более высокому АД.

2.3 Характеристика первого этапа исследования

В первый этап работы были включены 687 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка в период с января 2016 г. по декабрь 2019 г.

Процедуры исходного обследования. При включении в исследование у пациентов были собраны следующие данные: пол, возраст, статус курения (на момент исследования), анамнез АГ, принимаемая лекарственная терапия,

АД, индекс массы тела (ИМТ), локализация, степень и площадь ожога, основные лабораторные показатели.

Одномоментное поперечное исследование. По результатам измерения АД, начиная с 4-х суток пребывания в стационаре, а также на основании изучения данных анамнеза все пациенты были разделены на две группы: 1-ю составили больные с АГ, 2-ю – пациенты с нормальным АД. Для оценки факторов риска АГ у ожоговых пациентов была проанализирована взаимосвязь АГ с основными клинико-демографическими (пол, возраст, статус курения, антропометрические параметры, скорость клубочковой фильтрации (СКФ)) и площадью ожоговой поверхности. Был проведен субанализ распространенности и особенностей АГ в отдельных подгруппах: у пациентов с площадью ожога менее 10% поверхности тела и 10% и более. Для определения особенностей АГ у больных с термическими поражениями кожи было проведено СМАД.

Наблюдение. После исходного обследования больные наблюдались до выписки из стационара, при этом проводился анализ заживления ожоговой раны.

Конечные точки. Первичной конечной точкой данного этапа исследования являлась полная эпителизация ожоговой раны на 10-й день лечения. Вторичными переменными эффективности явились: отсутствие признаков самостоятельного заживления к 14-м суткам и потребность в дерматопластике; количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта на 5-е сутки после получения ожоговой травмы; длительность пребывания в стационаре.

2.4 Характеристика второго этапа исследования

В проспективное рандомизированное открытое слепое исследование в параллельных группах были включены 120 пациентов, находившихся на стационарном лечении в ожоговом отделении Института неотложной и

восстановительной хирургии им. В.К. Гусака г. Донецка в период с января 2018 г. по декабрь 2020 г.

Процедуры исходного обследования. Исходно всем пациентам проводили общеклиническое обследование, диагностировали локализацию, степень и глубину ожога, выполняли измерение АД и запись стандартной ЭКГ, трансторакальную ЭхоКГ.

Рандомизация. После прохождения процедур исходного обследования все пациенты с АГ в соотношении 1:1 были рандомизированы в две группы: пациентам 1-й группы (n=60) помимо стандартного лечения ожоговой раны в качестве антигипертензивного препарата с 4-го дня госпитализации назначался верапамил в дозе 240 мг в сутки, пациентам 2-й группы (n=60) – бисопролол в дозе 10 мг в сутки.

Наблюдение. Пациенты наблюдались до выписки из стационара, при этом проводился анализ заживления ожоговой раны и эффективности контроля АД.

Конечные точки. Первичной конечной точкой второго этапа исследования являлась полная эпителизация ожоговой раны на 10-й день лечения. Вторичными переменными эффективности явились: количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта на 5-е сутки после получения ожоговой травмы; достижение контроля АД и динамика ЧСС; длительность пребывания в стационаре.

Лечение ожогового повреждения. Лечение ожогового повреждения проводили в соответствии с рекомендациями Общероссийского общественного объединения комбустиологов 2014 г. [2]. Консервативная терапия предусматривала назначение анальгетиков. Местное лечение включало туалет раны, наложение повязок с антисептиком (предпочтительно с повидонйодом) и мазями на основе сульфадимезина серебра. Перевязки выполняются до полной эпителизации под ксенотрансплантатами. Показанием к проведению аутодермотрансплантации считали ожоги с

обширными площадями поражения [160] для контролируемой иммуносупрессии, которая позволяет снизить риск отторжения аутодермотрансплантатов.

2.5 Методы исследования

Пациенты, соответствующие критериям включения и исключения, регистрировались в «Журнале включения пациентов в исследование». Им присваивался уникальный порядковый номер, что позволяло в последующем изучать информацию о пациентах деперсонифицированным образом.

Исходно всем пациентам проводили комплексное общеклиническое обследование, оценку типа и тяжести ожога, клинического статуса, выполняли анализ сопутствующих заболеваний, медикаментозной терапии, оценку качества жизни, а также ряд лабораторных и инструментальных методов исследования.

Индекс массы тела определяли по формуле Кетлера:

$$\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2),$$

при этом интерпретацию полученных результатов проводили в соответствии с классификацией ВОЗ (табл. 2).

Таблица 2 – Классификация типов массы тела (ВОЗ, 1997)

Тип массы тела	ИМТ (кг/м ²)
Дефицит массы тела	< 18,5
Нормальная масса тела	18,5-24,9
Избыточная масса тела (предожирение)	25-29,9
Ожирение I степени	30-34,9
Ожирение II степени	35-39,9
Ожирение III степени	> 40

Лабораторное исследование предусматривало определение уровня общего белка, альбумина, креатинина, калия, натрия, гемоглобина, глюкозы. Все лабораторные измерения выполняли натощак (через 12-14 часов после последнего приема пищи). Определение уровня глюкозы венозной крови проводили колориметрическим глюкозооксидазным методом. Функцию почек оценивали путем определения уровня креатинина крови с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Уровень креатинина сыворотки крови определяли кинетическим методом Яффе. СКФ рассчитывали с помощью компьютерной программы по формуле СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), при этом использовали следующие параметры: раса, пол, возраст, уровень креатинина сыворотки пациента. СКФ была нормализована по площади поверхности тела и выражалась в миллилитрах в минуту на 1,73 м². Уровень калия и натрия крови определяли с помощью ионоселективных электродов. Все биохимические исследования выполняли на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США).

Инструментальные методы исследования включали тонометрию, стандартную ЭКГ, суточное мониторирование АД и ЭКГ, эхокардиографию, дерматоскопию и оценку размеров ожоговой поверхности.

Измерение АД в условиях стационара выполнялось механическим тонометром «В. Well, WM-63S, Швейцария» трижды в положении сидя на обеих плечевых артериях после 10-минутного отдыха с интервалом 1 мин с последующим расчетом средних величин. Измерения проводились утром с 9:00 до 10:00 часов в будние дни.

Стандартную ЭКГ регистрировали на аппарате «MEDIANA, Корея» в состоянии покоя в 12 отведениях со скоростью 50 мм / сек и амплитудой 10 мм / мВ. При этом оценивались сердечный ритм, ЧСС, наличие нарушений ритма и проводимости, изменения конечной части комплекса QRST.

Суточное мониторирование ЭКГ проводилось с помощью комплекса ЕС-3Н/АВР (Labtech, Венгрия) с регистрацией трех модифицированных отведений, близких к V4, V6 и III стандартного. При этом анализировали следующие параметры: максимальную, минимальную и среднюю ЧСС; нарушения ритма и проводимости, динамику сегмента ST. Пациенты вели дневник, в котором отражали действия, выполненные в ходе исследования, и изменения самочувствия. Данные дневника сопоставлялись с зарегистрированной ЭКГ.

СМАД выполнялось на приборах ЕС-3Н/АВР (Labtech, Венгрия). Измерения начинались и заканчивались в 09:00 – 10:00 часов утра в будние дни. Основными критериями качества СМАД являлись: длительность не менее 23 часов, не менее 56 измерений АД и отсутствие пробелов в записи данных длительностью более 60 минут в дневной период.

Эхокардиография выполнялась на аппарате «TOSHIBA XARIO SSA-660A» (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) с использованием датчика 2,5 МГц в стандартных ЭхоКГ позициях. Состояние сократительной способности миокарда ЛЖ оценивалось по величине ФВ ЛЖ в % с использованием формулы Simpson.

С целью оценки периферического кровотока в ожоговой ране применялась дерматоскопия на аппарате Heine Delta 20 (Германия) с помощью микроскопа Handyscope. Фотофиксацию дерматоскопических изображений производили при помощи цифровой камеры, сопряженной с Heine Delta 20 и iPhone7 (для Handyscope). Для предотвращения бактериальной контаминации ран и дерматоскопической аппаратуры была использована тонкая одноразовая стерильная полиэтиленовая пленка, которую размещали между контактной платой дерматоскопа и раневой поверхностью. Толщина пленки (от 20 до 50 мкм) и ее полная прозрачность не искажали получаемое дерматоскопическое изображение. Придерживались следующей методики: первый дерматоскопический снимок производили на

границе ожоговой поверхности и окружающей кожи, следующий — в центре ожога, все последующие снимки — в промежутках между ними. Одновременно выполняли общее фотографирование ожоговых ран. Выполнялся подсчет количества видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта кожи.

2.6 Характеристика разработанного способа определения скорости заживления ран

Для оценки скорости заживления ожоговых ран нами совместно с ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова» была разработана «Медицинская информационная система определения скорости заживления ран под воздействием различных препаратов (МИС)» с соответствующим программным обеспечением.

Целью разработки МИС являлось создание программного обеспечения для определения скорости заживления ран и автоматизации анализа лечения пациентов с ранами терапевтического и хирургического отделения, информационной поддержки процесса принятия решений при проведении лечебно-диагностических мероприятий, управление потоком пациентов. Техническое задание по разработке указанной системы было утверждено Министерством здравоохранения ДНР 24.04.2019 г. (№ 12-155), экспертиза разработки проведена ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Экспериментальное исследование эффективности и безопасности МИС на практике выполнено с 01.05.2020 по 30.05.2020г. на базе ожогового отделения Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, после чего было одобрено МЗ ДНР как новый метод оценки процессов заживления ран различной этиологии не только в условиях стационара, но и в условиях поликлиники в качестве скринингового метода.

Динамика заживления ожоговых ран оценивалась по фотоснимкам, обработанным на персональном компьютере (ПК) с помощью «МИС» начиная с первого дня госпитализации. Во время каждого осмотра пациента

отмечались дата обследования, его антропометрические данные, показатели АД, площадь раневой поверхности в квадратных сантиметрах, что отражалось на соответствующих графиках. Наблюдение за динамикой заживления ожоговых ран на фоне приема антигипертензивных препаратов продолжалось до 10 дня госпитализации.

Подробное описание разработанной системы приводится в главе 5.

2.7 Статистический анализ результатов

Обработку результатов выполняли на персональном компьютере с использованием Microsoft Excel и пакетов прикладных статистических программ «MedStat» и «Statistica 6.0».

Для проверки распределения на нормальность применяли критерии χ^2 и W Шапиро – Уилки. При нормальном распределении количественные признаки были представлены в виде среднее \pm стандартное отклонение ($m \pm \sigma$), при отличном от нормального – обозначены как медиана (Me (25-; 75-процентили)). Для сравнения двух выборок непрерывных переменных, подлежащих нормальному закону распределения, использовали парный и непарный t-критерий Стьюдента, при отличном от нормального – критерий Вилкоксона. Для сравнения более двух выборок, подлежащих нормальному закону распределения, применялся однофакторный дисперсионный анализ и при наличии статистически значимых различий между группами – парное сравнение с использованием критерия Шаффе, а с контрольной группой – критерия Даннета. Если закон распределения отличался от нормального, проводился ранговый однофакторный дисперсионный анализ Крускала-Уолисса, и при наличии статистически значимого различия между группами выполнялось сравнение с использованием критерия Данна. Для изучения распределения дискретных признаков в разных группах и сравнения относительных величин применяли стандартный метод анализа таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Отношение шансов (ОШ)

определяли с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). Для его расчета использовалось угловое преобразование Фишера. Во всех случаях проверки гипотез различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, СТЕПЕНЬ ВЫРАЖЕННОСТИ И ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ СРЕДИ ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

АГ является одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф [34]. Благодаря разработке высокоэффективных антигипертензивных средств, лечение АГ за последние десятилетия значительно улучшилось, однако она по-прежнему остаётся наиболее распространённым неинфекционным заболеванием во всем мире. Согласно глобальному отчету Всемирной организации здравоохранения, осложнения, связанные с АГ, ежегодно вызывают 7,5 миллиона смертей во всем мире, что составляет почти 13% всех причин смерти в мире [46]. Из этих смертей более 45% связаны с ишемической болезнью сердца, а 50% – с инсультом.

Этиология АГ весьма сложна и многофакторна. Это и генетические нарушения, дисфункция нейроэндокринной системы и органов, участвующих в регуляции АД, образ жизни человека и разнообразные факторы окружающей среды [35]. Активация нейрогуморальных систем, вызванная термическим поражением, также может приводить к патологическим изменениям со стороны сердечно-сосудистой системы. Тем не менее исследования, посвященные АГ при ожоговой болезни, крайне малочисленны. В связи с этим первой задачей нашего исследования стала оценка распространенности, структуры АГ и особенностей суточного профиля АД среди пациентов с термическими поражениями кожи.

3.1. Распространенность и степень выраженности артериальной гипертензии среди пациентов с термическими поражениями кожи

Согласно полученным результатам первого этапа исследования нормальное АД (139/89 мм рт. ст. и ниже) отмечалось у 560 человек (81,5%,

95% ДИ 78,5-84,3%), АГ была зарегистрирована у 127 (18,5%, 95% ДИ 15,7-21,5%, рис. 1). Среди лиц с АГ было 39 мужчин (9,0%, 95% ДИ 6,5-11,9%) и 88 женщин (34,5%, 95% ДИ 28,8-40,4%).

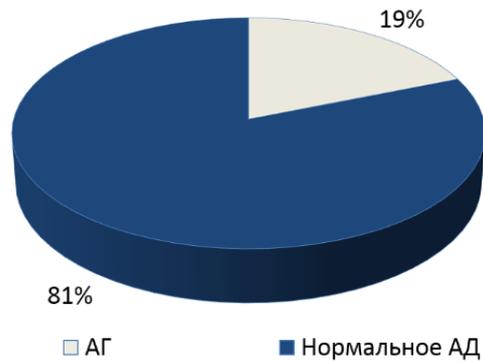


Рисунок 1 – Распространенность АГ у пациентов с поверхностными дермальными ожогами.

АГ I степени была выявлена у 32 больных (25,2%, 95% ДИ 18,0-33,2%), II – у 69 (54,3%, 95% ДИ 45,6-63,0%), III – у 26 больных (20,5%, 95% ДИ 13,9-28,0%, рис. 2).

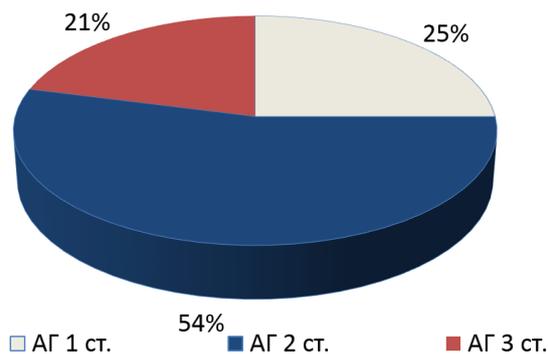


Рисунок 2 – Степени выраженности АГ у пациентов с поверхностными дермальными ожогами.

Таким образом, среди пациентов с ожоговыми травмами распространенность АГ составляет 18,5%, при этом среди женщин наблюдается значительно более высокая распространенность АГ (34,5%), чем

среди мужчин (9,0%). Среди больных с поверхностными дермальными ожогами и АГ преобладают лица со II степенью гипертензии.

3.2 Особенности СМАД больных с артериальной гипертензией и термическими поражениями кожи

С прогностической точки зрения особую актуальность у пациентов АГ приобретает анализ суточного индекса (СИ) АД и индекса времени гипертензии. Известно, что в зависимости от величины ночного снижения САД, как правило, выделяют 4 типа суточных кривых АД: *dipper* (нормальное снижение АД в ночные часы, СИ САД 10-20%), *non-dipper* (недостаточное снижение АД, СИ САД <10%), *night-peaker* (ночная гипертензия, СИ САД <0), *over-dipper* (чрезмерное снижение АД, СИ САД >20%). Неблагоприятными вариантами двухфазного ритма АД с точки зрения риска развития поражения органов-мишеней и сердечно-сосудистых осложнений являются типы «*night-peaker*» и «*non-dipper*».

ИВ гипертензии – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень (днем – 140/90 мм рт.ст., ночью – 120/80 мм рт.ст.) за соответствующий временной период. По данным различных исследователей, ИВ у здоровых лиц не должен превышать 10-25%. В соответствии с рекомендациями ACC/AHA and ESC/ESH по артериальной гипертензии (The American College of Cardiology and the American Heart Association) The European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension, 2018), нормальным является значение ИВ менее 15%, при этом превышение ИВ более 30% свидетельствует о несомненно повышенном АД. Нами был проведен анализ суточных кривых АД и ИВ гипертензии у пациентов с АГ и поверхностными дермальными ожогами в зависимости от пола.

В группе мужчин, не принимающих антигипертензивную терапию (АГТ), среднее САД за сутки составляло $134,9 \pm 8,3$ мм рт.ст., среднеедневное

САД – $136,2 \pm 10,3$ мм рт. ст., среднее САД ночью – $131 \pm 8,1$ мм рт. ст. (табл. 3). В этой группе среднее ДАД за сутки было $81 \pm 9,6$ мм рт. ст., среднедневное ДАД – $82,8 \pm 10,6$ мм рт. ст., среднее ДАД ночью – $75,5 \pm 8,5$ мм рт. ст. ЧСС в течение суток – $72,6 \pm 10$ уд/мин, среднее АД в течение суток – $98,6 \pm 8,1$ мм рт. ст. ИВ по САД в течение суток для мужчин составил $50,4 \pm 19,3$ %, ИВ по ДАД – $33,9 \pm 29,5$ %. Степень снижения ночного САД у мужчин составляла $3,34 \pm 8,6$ %, степень снижения ночного ДАД была $8,2 \pm 9,7$ %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 16 (27%) человек, у 21 (35%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 23 (38%) средний уровень ночного САД превышал среднедневной (night-peaker).

В группе женщин, не принимающих АГТ, среднее САД за сутки составляло $139 \pm 9,3$ мм рт. ст., среднедневное САД – $140,2 \pm 9$ мм рт. ст., среднее САД ночью – $135,1 \pm 16$ мм рт. ст. В этой группе среднее ДАД за сутки – $83,5 \pm 9,1$ мм рт.ст., среднедневное ДАД – $85,1 \pm 9,8$ мм рт. ст., среднее ДАД ночью – $78,4 \pm 11,7$ мм рт. ст. ЧСС в течение суток – $78,5 \pm 8,9$ уд/мин., среднее АД в течение суток – $101,5 \pm 8,3$ мм рт. ст. ИВ по САД в течение суток для женщин без АГТ составил $55,9 \pm 20,3$ %, ИВ по ДАД – $38,3 \pm 25,8$ %. Степень снижения ночного САД у женщин, не принимающих АГТ, составляла $3,63 \pm 9,9$ %, степень снижения ночного ДАД была $7,7 \pm 10,5$ %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 24 (40%) человек, у 11 (18%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 1 (2%) пациентов наблюдалось чрезмерное снижение ночных цифр САД (over-dipper), у 24 (40%) средний уровень ночного САД превышал среднедневной (night-peaker).

Таким образом, среди пациентов с АГ и поверхностными дермальными ожогами преобладают лица с неблагоприятными суточными профилями АД – «non-dipper» и «night-peaker». ИВ гипертензии по САД у этой категории пациентов превышает 50%.

Таблица 3 – Показатели АД по данным СМАД (M ± SD)

Показатель	Мужчины (n=39)	Женщины (n=88)
ср. САД 24, мм рт.ст.	134,9±8,3	139±9,3
ср. САД дн., мм рт.ст.	136,2±10,3	140,2±9
ср. САД н., мм рт.ст.	131±8,1	135,1±16
ср. ДАД н., мм рт.ст.	75,5±8,5	78,4±11,7
ср. ЧСС 24, уд/мин.	72,6±10	78,5±8,9
САД 24, мм.рт.ст.	98,6±8,1	101,5±8,3
ИВ по САД, %	50,4±19,3	55,9±20,3
ИВ по ДАД, %	33,9±29,5	38,3±25,8
Dipper *	16(27)	24(40)
non-dipper *	21(35)	11(18)
over-dipper *	0 (0)	1(2)
night-peaker *	23(38)	24(40)
Степень ночного снижения САД %	3,34± 8,6	3,63 ±9,9
Степень ночного снижения ДАД %	8,2 ±9,7	7,7 ±10,5

Примечания: 1. * данные представлены как абсолютное значение и процент от количества пациентов в группе; 2. ср. САД 24 – среднее САД за сутки, ср. САД дн. – среднее САД в период бодрствования, ср. САД н. – среднее САД ночью, ср. ДАД 24 – среднее ДАД за сутки, ср. ДАД дн. – среднее ДАД в период бодрствования, ср. ДАД н. – среднее ДАД ночью, ср. ЧСС 24 – среднее ЧСС за сутки, САД 24 – среднее артериальное давление, СИ – суточный индекс, ИВ по САД – индекс времени гипертензии по САД, ИВ по ДАД – индекс времени гипертензии по ДАД.

3.3 Взаимосвязь АГ с клинико-демографическими параметрами пациентов с поверхностными дермальными ожогами

Известно, что основными факторами риска развития АГ в общей популяции больных является старший возраст, курение, ожирение, недостаточная физическая активность. Тем не менее предикторы наличия АГ у пациентов с термическими поражениями кожи не установлены. Мы

предположили, что определенный вклад в развитие или прогрессирование АГ у этой категории больных может вносить тяжесть ожоговой травмы. В связи с чем, одной из задач нашего исследования стал анализ степени выраженности АГ в зависимости от площади ожогового поражения кожи и определение предикторов наличия АГ у пациентов с ожогами.

При анализе клинико-демографической характеристики пациентов с АГ и без нее был обнаружен ряд различий (табл. 4). Так, лица с АГ были старше, среди них преобладали женщины, они чаще курили, имели ожирение и сниженную функцию почек по сравнению с пациентами без АГ. Сравнительная оценка степени ожогового поражения кожи позволила установить, что лица с АГ имели большую площадь ожоговой поверхности.

Таблица 4 – Сравнительная характеристика пациентов с артериальной гипертензией и нормальным артериальным давлением

Параметр	АГ (n=127)	Нормальное АД (n=560)	P
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	74,3±6,3	58,5±4,8	< 0,001
Мужской пол, число больных (%)	39 (30,7%)	320 (57,1%)	< 0,001
Курение, число больных (%)	79 (62,2%)	175 (31,3%)	< 0,001
ИМТ, кг/м ² , m±σ	31,2±3,6	27,1±3,1	< 0,001
Ожирение, число больных (%)	41 (32,3%)	59 (10,5%)	< 0,001
Исходное САД, мм рт. ст., m±σ	152,6±10,8	123,6±5,4	< 0,001
Исходное ДАД, мм рт. ст., m±σ	97,8±7,9	76,0±3,4	< 0,001
Исходная ЧСС, уд/мин	90,2±8,3	88,2±1,3	0,056
СКФ, мл/мин	58,6±8,3	85,2±6,2	< 0,001
Площадь ожогового поражения, %	13,2±1,3	9,4±1,1	< 0,001

При проведении однофакторного регрессионного анализа (табл. 5) ожоговое поражение 10% и более поверхности тела было ассоциировано с увеличением вероятности наличия АГ у пострадавшего (ОШ 5,96, 95% ДИ 3,9-9,1). Другими предикторами повышения АД являлись возраст старше 70 лет, женский пол, курение, ожирение и снижение функции почек.

Таблица 5 – Предикторы наличия артериальной гипертензии у пациентов с дермальными ожогами (однофакторный регрессионный анализ)

Параметр	ОШ	95% ДИ	Р
Возраст > 70 лет	4,21	2,35-7,01	< 0,001
Женский пол	3,01	1,99-4,55	< 0,001
Курение	3,62	2,43-5,41	< 0,001
Ожирение	4,05	2,56-6,41	< 0,001
Площадь ожогового поражения > 10 %	5,96	3,9-9,1	< 0,001
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ²	2,84	1,54-4,28	0,026

Дополнительно мы проанализировали выраженность АГ в зависимости от площади ожоговой поверхности (табл. 6). Было выявлено, что у пациентов с площадью ожога более 10% поверхности тела чаще наблюдалась АГ II и III степени. Напротив, среди пациентов с площадью ожога менее 10% поверхности тела преобладали лица с АГ I степени.

Таблица 6 – Структура степеней артериальной гипертензии в зависимости от площади ожоговой поверхности, число больных (%)

Степень АГ	Площадь ожоговой поверхности менее 10% (n=57)	Площадь ожоговой поверхности более 10% (n=70)	Р
I	29 (50,9%)	3 (4,3%)	< 0,001
II	21 (36,8%)	48 (68,6%)	< 0,001

Продолжение таблицы 6

Ш	7 (12,3%)	19 (27,1%)	0,065
---	-----------	------------	-------

Большая площадь ожоговой поверхности была ассоциирована с развитием более тяжелой АГ (значение χ^2 составляет 36,278; критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0,01$ составляет 9,21; связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0,01$; уровень значимости $p < 0,001$).

Таким образом, у пациентов с более тяжёлыми ожоговыми поражениями наблюдается более высокая частота встречаемости АГ. Ожоговое поражение 10% и более поверхности тела было ассоциировано с увеличением вероятности наличия АГ (отношение шансов 5,96, 95% ДИ 3,9-9.1). По мере увеличения площади ожога степень выраженности АГ возрастает.

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

Одним из наиболее значимых локальных факторов, влияющих на заживление раны считается кровообращение в её стенках [39; 129]. Сосуды являются не только системой доставки кислорода в ткани, но и средством транспортировки камбиальных элементов. Активация свободно-радикального окисления и симпатоадреналовой системы, нередко сопровождающие АГ, могут приводить к вазоспазму и нарушению периферической микроциркуляции, усугубляя процесс заживления раны [193]. Несмотря на высокую распространенность АГ среди пациентов с ожогами её влияние на скорость заживления раны, качество жизни и сроки пребывания в стационаре у пациентов с термическими поражениями не изучены. Мы проанализировали заживление ожоговых ран, состояние периферического кровотока и сроки госпитализации у всех 127 пациентов с АГ и у 120 пациентов из группы без АГ, отобранных случайным образом и сопоставимых по основным клинικο-демографическим параметрам с группой АГ. Первичной конечной точкой первого этапа нашего исследования являлась полная эпителизация ожоговой раны на 10-й день лечения. В качестве вторичных переменных эффективности анализировалась потребность в дерматопластике, состояние кровотока на периферии ожогового дефекта и длительность пребывания в стационаре.

4.1 Особенности заживления ожоговых ран у пациентов с артериальной гипертензией

Среди пациентов с АГ наблюдалось значимое удлинение сроков эпителизации ожоговой раны по сравнению с лицами без АГ (табл. 7). На 10-й день пребывания в стационаре признаки полной эпителизации раны

наблюдались у 67,5% больных с нормальным АД и лишь у 51,2% пациентов с АГ ($p < 0,05$). Потребность в дерматопластике была существенно выше у пациентов с АГ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 7 – Сравнительная характеристика заживления ожоговых ран у пациентов с АГ и нормальным АД

Параметр	АГ (n=127)	Нормальное АД (n=120)	P
Сроки полной эпителизации раны, дни	13 (11; 17)	10 (8; 14)	< 0,001
Полная эпителизация раны на 10-й день госпитализации, число больных (%)	65 (51,2%)	81 (67,5%)	0,013
Потребность в дерматопластике, число больных (%)	21 (16,5%)	8 (6,7%)	0,027

Дальнейший статистический анализ показал, что наличие АГ ассоциировалось с уменьшением шансов полной эпителизации раны к десятому дню лечения на 16,3 % (ДИ 4,1-27,9%, $p = 0,013$) и увеличению потребности в дерматопластике на 9,7 % (ДИ 1,7-17,8%, $p = 0,026$).

4.2 Особенности периферического кровотока ожогового дефекта кожи у пациентов с артериальной гипертензией

Анализ результатов дерматоскопии, проведенной на 5-е сутки после получения ожоговой травмы показал, что у пациентов с АГ количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта было значительно меньше (17 (13; 20)) по сравнению с лицами без АГ (26 (21; 33), $p < 0,001$). Сравнительная характеристика состояния периферического кровоснабжения ожоговой раны указанных групп пациентов представлена на рис. 3.

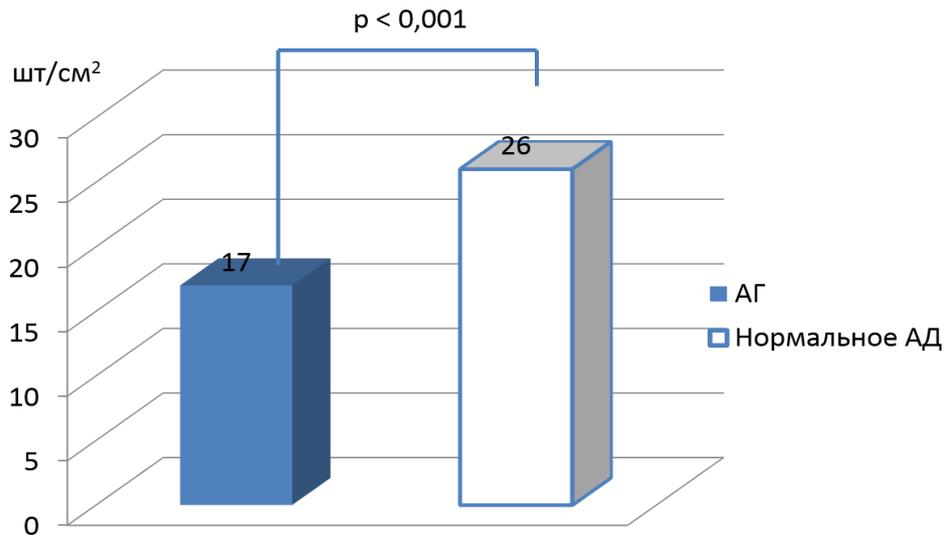


Рисунок 3 – Количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта у пациентов с АГ и нормальным АД

Таким образом, наличие АГ ассоциировалось с развитием вазоспазма и ухудшением периферического кровоснабжения в ожоговой ране.

4.3 Влияние артериальной гипертензии на сроки пребывания в стационаре

Анализ сроков госпитализации показал, что пациенты с АГ достоверно дольше находились на стационарном лечении 16 (13; 20) по сравнению с лицами без АГ (13 (11; 15), $p = 0,002$, рис. 4).

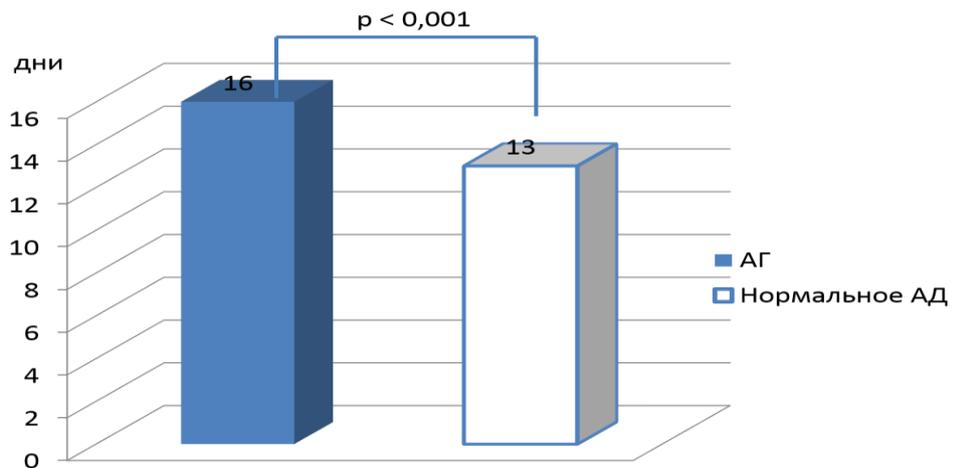


Рисунок 4 – Сроки пребывания в стационаре у пациентов с АГ и нормальным АД

Таким образом, наличие АГ ассоциировалось с пролонгацией сроков стационарного лечения.

ГЛАВА 5

ВЛИЯНИЕ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ ПОСТОЖОГОВОГО ПЕРИОДА У ПАЦИЕНТОВ С ТЕРМИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ КОЖИ

Тяжелые ожоговые травмы вызывают гиперметаболический ответ, обусловленный чрезмерным повышением уровня гормонов стресса, катехоламинов и медиаторов воспаления [56; 94]. Гиперметаболический ответ характеризуется усилением периферического липолиза, мышечной атрофией, избыточным катаболизмом в состоянии покоя и подавлением иммунной функции. Для профилактики и коррекции подобной гиперметаболической реакции многими авторами предлагается использование БАБ. Предполагается, что их применение, смягчая пагубные эффекты симпатикотонии, может способствовать улучшению исходов у пациентов с тяжелыми ожогами. С другой стороны, известно, что обладая вазоконстрикторным эффектом БАБ, могут усугублять нарушения периферического кровотока в ожоговой ране и ухудшать её заживление. Таким образом, о результате влияния этой группы препаратов на течение постожогового периода, в особенности у больных с дермальными ожогами, не известно.

В свою очередь, БКК недигидропиридинового ряда могут стать альтернативной группой препаратов для коррекции избыточного ожогового катаболизма и, напротив, улучшить периферический кровоток в ране. Для проверки этой гипотезы нами был проведен второй этап исследования, посвященный изучению влияния БАБ и БКК недигидропиридинового ряда на скорость заживления раны, контроль АД, течение постожогового периода и длительность пребывания в стационаре пациентов с термическими поражениями кожи. Включенные в этот этап пациенты с АГ в равных пропорциях были рандомизированы в группу верапамила либо бисопролола,

назначаемых в дополнение к стандартной терапии, при этом проводился анализ заживления ожоговой раны и эффективности контроля АД.

5.1 Сравнительная эффективность верапамила и бисопролола в контроле АД у пациентов с поверхностными дермальными ожогами и артериальной гипертензией

При анализе исходной характеристики пациентов обеих групп не было выявлено значимых различий по возрасту, полу, статусу курения, ИМТ и СКФ (табл. 8). Площадь ожогового поражения, а также исходные уровни САД и ДАД были сопоставимы между группами.

Таблица 8 – Сравнительная характеристика пациентов второго этапа исследования

Параметр	Группа бисопролола (n=60)	Группа верапамила (n=60)	P
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	73,4±5,8	73,4±5,8	> 0,005
Мужской пол, число больных (%)	30 (50,0%)	30 (50,0%)	> 0,005
Курение, число больных (%)	34 (56,7%)	36 (60,0%)	> 0,005
ИМТ, кг/м ² , m±σ	31,5±3,8	30,8±3,6	> 0,005
Ожирение, число больных (%)	20 (33,3%)	22 (36,7%)	> 0,005
Исходное САД, мм рт. ст., m±σ	152,9±8,4	154,4±8,7	> 0,005
Исходное ДАД, мм рт. ст., m±σ	95,7±8,2	96,4±6,7	> 0,005
Исходная ЧСС, уд/мин	88,6±7,4	89,7±8,1	> 0,005
СКФ, мл/мин	56,4±7,9	55,9±8,2	> 0,005
Площадь ожогового поражения, %	14,6±2,1	14,2±1,9	> 0,005

Результаты СМАД, выполненного на фоне лечения, показали, что в группе мужчин, принимающих в составе АГТ бисопролол, среднее САД за сутки составляло 116,5±3,6 мм рт. ст., среднеедневное САД – 119,6±4 мм

рт.ст., среднее САД ночью – $106,3 \pm 8$ мм рт. ст. В этой группе среднее ДАД за сутки – $70,9 \pm 6$ мм рт. ст., среднеедневное ДАД – $73,5 \pm 6,5$ мм рт. ст., среднее ДАД ночью – $63,2 \pm 7,9$ мм рт. ст. ЧСС в течение суток – $75,1 \pm 6,1$ уд/мин., среднее АД в течение суток – $85,9 \pm 4,6$ мм рт.ст.

ИВ гипертензии в течение суток для мужчин по САД составил $6,9 \pm 5,1$ %, по ДАД – $4,9 \pm 4,6$ %. Степень снижения ночного САД у мужчин составляла $9,8 \pm 7,2$ %, степень снижения ночного ДАД была $13,6 \pm 8,8$ %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 22 (73%) человек, у 2 (7%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 2 (7%) пациентов наблюдалось чрезмерное снижение ночных цифр САД (over-dipper), у 4 (13%) средний уровень ночного САД превышал среднеедневной (night-reaker).

В группе мужчин, принимающих в составе АГТ верапамил, среднее САД за сутки составляло $116,6 \pm 3,5$ мм рт. ст., среднеедневное САД – $119,8 \pm 3,8$ мм рт. ст., среднее САД ночью – $105,9 \pm 7,5$ мм рт. ст. В этой группе среднее ДАД за сутки – $71,6 \pm 5,5$ мм рт. ст., среднеедневное ДАД – $74,2 \pm 6$ мм рт. ст., среднее ДАД ночью – $63,5 \pm 6,9$ мм рт. ст. ЧСС в течение суток – $75,2 \pm 5,9$ уд/мин., среднее АД в течение суток – $86,4 \pm 4,3$ мм рт. ст. (табл. 9).

ИВ гипертензии по САД в течение суток составил $6,4 \pm 5,2$ %, ИВ по ДАД – $4,9 \pm 4,5$ %. Степень снижения ночного САД составляла $9,5 \pm 7,9$ %, степень снижения ночного ДАД была $14,2 \pm 8,3$ %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 21 (70%) человек, у 4 (13%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 2 (7%) пациентов наблюдалось чрезмерное снижение ночных цифр САД (over-dipper), у 3 (10%) средний уровень ночного САД превышал среднеедневной (night-reaker).

Таблица 9 – Показатели АД по данным СМАД мужчин, получающих АГТ в течение 10 дней (М ± SD)

Показатель	Группа бисопролола (n=30)	Группа верапамила (n=30)	P
ср.САД 24, мм рт.ст.	116,5±3,6	116,6±3,5	> 0,005
ср.САД дн., мм рт.ст.	119,6±4	119,8±3,8	> 0,005
ср.САД н., мм рт.ст.	106,3±8	105,9±7,5	> 0,005
ср.ДАД 24, мм рт.ст.	70,9±6	71,6±5,5	> 0,005
ср.ДАД дн., мм рт.ст.	73,5±6,5	74,2±6	> 0,005
ср.ДАД н., мм рт.ст.	63,2±7,9	63,5±6,9	> 0,005
ср.ЧСС 24, уд/мин.	75,1±6,1	75,2±5,9	> 0,005
САД 24, мм.рт.ст.	85,9±4,6	86,4±4,3	> 0,005
ИБ по САД, %	6,9±5,1	6,4±5,2	> 0,005
ИБ по ДАД, %	4,9±4,6	4,9±4,5	> 0,005
Dipper (абс., %)	22 (73)	21 (70)	> 0,005
non-dipper, n (%)	2 (7)	4 (13)	> 0,005
over-dipper, n (%)	2 (7)	2 (7)	> 0,005
night-peaker, n (%)	4 (13)	3 (10)	> 0,005
Степень ночного снижения САД (%)	9,8± 7,2	9,5 ±7,9	> 0,005
Степень ночного снижения ДАД (%)	13,6 ±8,8	14,2 ±8,3	> 0,005

Примечание: здесь и в табл. 10 ср.САД 24 – среднее САД за сутки, ср.САД дн. – среднее САД в период бодрствования, ср.САД н. – среднее САД ночью, ср.ДАД 24 – среднее ДАД за сутки, ср.ДАД дн. – среднее ДАД в период бодрствования, ср.ДАД н. – среднее ДАД ночью, ср.ЧСС 24 – среднее ЧСС за сутки, САД 24 – среднее артериальное давление, СИ – суточный индекс, ИВ по САД – индекс времени гипертензии по САД, ИВ по ДАД – индекс времени гипертензии по ДАД.

В группе женщин, принимающих в составе АГТ бисопролол (табл. 10), среднее САД за сутки составляло 114±7,5 мм рт. ст., среднее дневное САД – 117±7,7 мм рт. ст., среднее САД ночью – 104,6±8 мм рт. ст. В этой группе среднее ДАД за сутки – 69,9±5,1 мм рт. ст., среднее дневное ДАД – 73±5,4 мм рт. ст., среднее ДАД ночью – 61,1±5,7 мм рт. ст. ЧСС в течение суток –

76,8±7,4 уд/мин, среднее артериальное давление в течение суток – 84,1±5,3 мм рт. ст.

ИВ гипертензии по САД в течение суток для женщин на фоне приема бисопролола составил 6,9±7,9 %, ИВ по ДАД – 4,9±6,9 %. Степень снижения ночного САД у женщин составляла 9,1± 5,5 %, степень снижения ночного ДАД была 15 ±6,5 %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 23 (77%) человек, у 6 (20%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 1 (3%) средний уровень ночного САД превышал среднедневной (night-peaker).

В группе женщин, принимающих в составе АГТ верапамил, среднее САД за сутки составляло 114,3±8 мм рт. ст., среднедневное САД – 116,9±8,5 мм рт. ст., среднее САД ночью – 116±8,1 мм рт. ст. В этой группе среднее ДАД за сутки – 70±5,2 мм рт. ст., среднедневное ДАД – 72,7±5,9 мм рт. ст., среднее ДАД ночью – 62,4±5,7 мм рт. ст. ЧСС в течение суток – 76,6±7,8 уд/мин, среднее АД в течение суток – 84,3±5,6 мм.рт.ст.

ИВ гипертензии по САД в течение суток составил 7,7±8,1 %, ИВ по ДАД – 5,1±6,9 %. Степень снижения ночного САД составляла 8,4±6,1%, степень снижения ночного ДАД была 13,3±8,6 %. В данной группе статус «dipper» выявлен у 20 (67%) человек, у 7 (23%) статус снижения ночного САД зафиксирован как «non-dipper», у 3 (10%) средний уровень ночного САД превышал среднедневной (night-peaker).

Таблица 10 – Показатели АД по данным СМАД женщин, получающих АГТ в течение 10 дней (M ± SD)

Показатель	Группа бисопролола (n=30)	Группа верапамила (n=30)	P
ср.САД 24, мм рт.ст.	114±7,5	114,3±8	> 0,005
ср.САД дн., мм рт.ст.	117±7,7	116,9±8,5	> 0,005
ср.САД н., мм рт.ст	104,6±8	116±8,1	> 0,005
ср.ДАД 24, мм рт.ст.	69,9±5,1	70±5,2	> 0,005

Продолжение таблицы 10

ср.ДАД дн., мм рт.ст.	73±5,4	72,7±5,9	> 0,005
ср.ДАД н., мм рт.ст	61,1±5,7	62,4±5,7	> 0,005
ср.ЧСС 24, уд/мин.	76,8±7,4	76,6±7,8	> 0,005
САД 24, мм.рт.ст.	84,1±5,3	84,3±5,6	> 0,005
ИБ по САД, %	6,9±7,9	7,7±8,1	> 0,005
ИБ по ДАД, %	4,9±6,9	5,1±6,9	> 0,005
Dipper, n (%)	23 (77)	20 (67)	> 0,005
non-dipper, n (%)	6 (20)	7 (23)	> 0,005
over-dipper, n (%)	0 (0)	0 (0)	> 0,005
night-peaker, n (%)	1 (3)	3 (10)	> 0,005
Степень ночного снижения САД (%)	9,1± 5,5	8,4 ±6,1	> 0,005
Степень ночного снижения ДАД (%)	15 ±6,5	13,3 ±8,6	> 0,005

Таким образом, верапамил и бисопролол обладали сопоставимой эффективностью в отношении контроля АД и снижения ЧСС, как среди мужчин, так и среди женщин.

5.2 Влияние верапамила и бисопролола на скорость заживления раны у пациентов с поверхностными дермальными ожогами и артериальной гипертензией

Были проанализированы средние сроки полной эпителизации раны в группах, количество лиц, достигших полной эпителизации на 10-й день лечения, а также число больных, которым потребовалось проведение дерматопластики.

В группе пациентов, получающих бисопролол, наблюдалось значимое удлинение сроков эпителизации ожоговой раны по сравнению с лицами, принимающими верапамил (табл. 11). На 10-й день пребывания в стационаре признаки полной эпителизации раны наблюдались у 80 % больных группы верапамила и лишь у 58,3% пациентов группы бисопролола ($p<0,05$).

Таблица 11 – Сравнительная характеристика заживления ожоговых ран у пациентов, получающих бисопролол и верапамил

Параметр	Группа бисопролола (n=60)	Группа верапамила (n=60)	P
Сроки полной эпителизации раны, дни	13 (10; 16)	11 (9; 15)	0,002
Полная эпителизация раны на 10-й день госпитализации, число больных (%)	35 (58,3%)	48 (80,0%)	0,018
Потребность в дерматопластике, число больных (%)	9 (15%)	5 (8,3%)	>0,005

Дальнейший статистический анализ показал, что использование верапамила ассоциировалось с увеличением шансов полной эпителизации раны к 10-му дню лечения на 21,7 % (ДИ 5,1-36,7%, $p = 0,018$) по сравнению с применением бисопролола. Несмотря на тенденцию к меньшему числу дерматопластик в группе верапамила различия частоты не достигли статистической достоверности.

5.3 Влияние верапамила и бисопролола на периферический кровоток ожоговых ран у пациентов с артериальной гипертензией

Анализ результатов дерматоскопии, проведенной на 5-е сутки после получения ожоговой травмы показал, что у пациентов, получающих бисопролол, количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта было значительно меньше (16 (12; 20)) по сравнению с группой верапамила (24 (20; 29)). При сравнении центральных тенденций в указанных группах было выявлено достоверное отличие количества видимых сосудов ($p < 0,001$). Сравнительная характеристика состояния периферического кровотока указанных групп пациентов представлена на рис. 5.

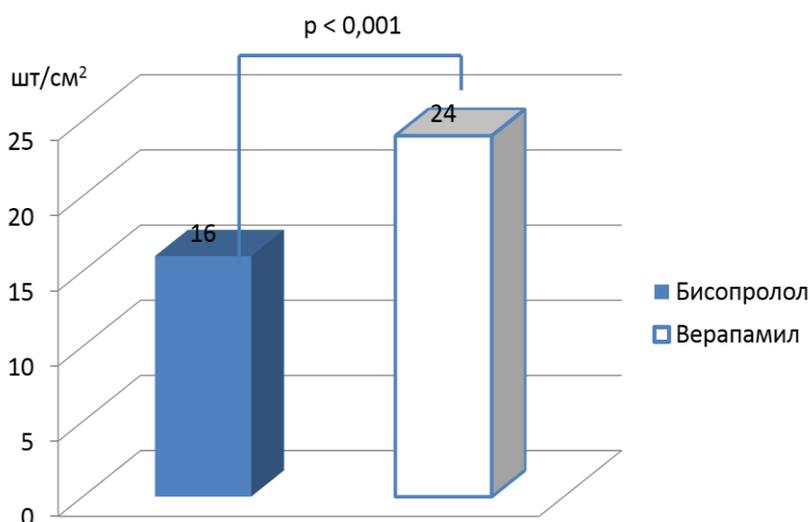


Рисунок 5 – Количество видимых сосудов в 1 см² кожи на периферии ожогового дефекта у пациентов, получающих бисопролол и верапамил.

Таким образом, применение бисопролола ассоциировалось с развитием вазоспазма и ухудшением периферического кровообращения в ожоговой ране.

5.4 Сроки пребывания в стационаре у пациентов с АГ и дермальными ожогами, получающих различные режимы антигипертензивной терапии

Анализ сроков госпитализации показал, что пациенты группы бисопролола достоверно дольше находились на стационарном лечении 16 (12; 18) по сравнению с лицами из группы верапамила (14 (11; 17), $p = 0,036$, рис. 6).

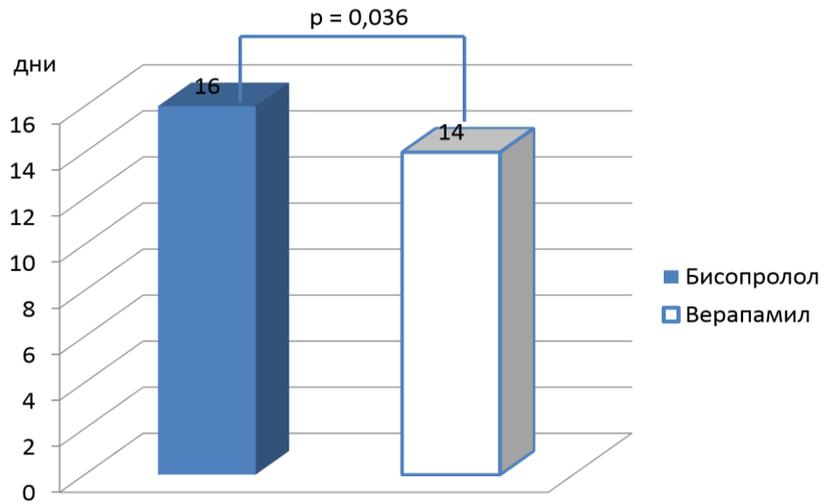


Рисунок 6 – Сроки пребывания в стационаре пациентов, получающих бисопролол и верапамил

Таким образом, применение верапамила способствовало сокращению сроков стационарного лечения.

ГЛАВА 6

РАЗРАБОТКА МЕТОДА ОЦЕНКИ СКОРОСТИ ЗАЖИВЛЕНИЯ ОЖОГОВЫХ РАН

Современная медицинская диагностика предполагает получение визуальной информации о здоровье пациента и возможность решать вопросы, связанные с ее сбором, хранением, поиском, переработкой, преобразованием, распространением и использованием в процессе лечения.

Подобного рода клинические системы должны опираться на информационно-технологические модели, включающие: информационную модель, необходимый набор обследований, план и медицинские технологии лечения, протоколы ведения больных и формулярные списки необходимых в лечебном процессе лекарственных средств, обеспечивая тем самым высокий уровень лечебно-диагностического процесса.

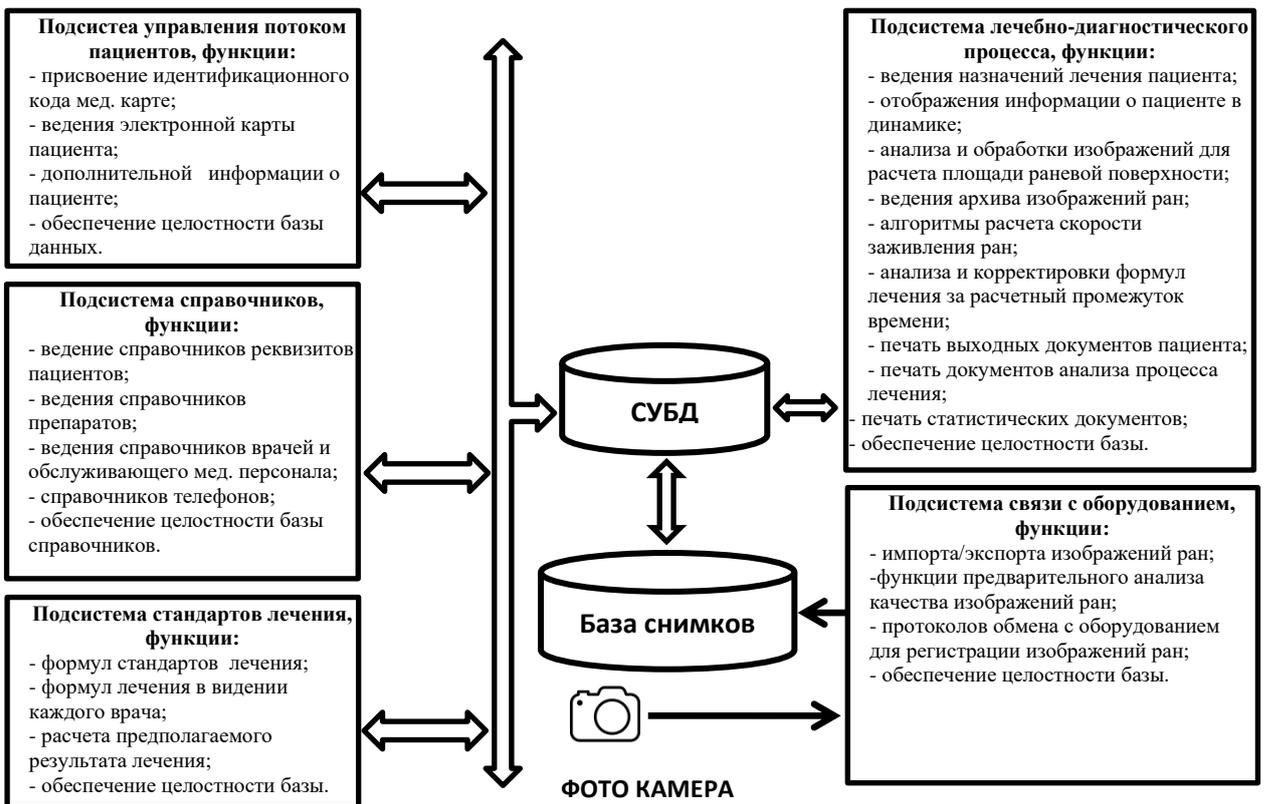
В клинической практике медицинский персонал при определении характера и темпа заживления открытых ран визуально оценивает скорость уменьшения раневой поверхности во времени. Измерения повторяют через равные промежутки времени, а затем вычисляют процент уменьшения площади раневой поверхности за сутки по отношению к предыдущему результату.

Нами была поставлена задача разработать программное обеспечение для ПК, позволяющее определять скорость заживления ожоговых ран. Это программное обеспечение представляет собой МИС, объединяющую в себе функции информационной системы и системы для визуального отслеживания скорости, характера и темпа заживления открытых ран в динамике. На основании анализа эффективности применения антигипертензивных препаратов врач, используя МИС, выбирает необходимый набор обследований, план и медицинскую технологию лечения, протокол ведения пациента и формулярные списки необходимых в

лечебном процессе лекарственных средств, обеспечивая тем самым высокий уровень лечебно-диагностического процесса.

6.1 Разработка программного обеспечения для определения скорости заживления ран

«Медицинская информационная система определения скорости заживления ран под воздействием различных препаратов (МИС)» с соответствующим программным обеспечением (рис. 7) была разработана нами совместно с ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова». Техническое задание по разработке указанной системы было утверждено Министерством здравоохранения ДНР 24.04.2019 г. (№ 12-155), экспертиза разработки проведена ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. В приложении приводится разработанное руководство пользователя МИС.



Примечание: СУБД - система управления базы данных.

Рисунок 7 – Структура программного обеспечения МИС

Программное обеспечение предназначено для автоматизации медицинской деятельности врача терапевтического и хирургического отделения лечебного учреждения, в части исполнения следующих процессов:

- фиксирование пациентов в базе данных;
- составление истории о курсах лечения и приёмах;
- регистрация всех процессов заживления ран;
- занесение данных в историю пациента.

Основной целью создания программного обеспечения определения скорости заживления ран является повышение управляемости и эффективности деятельности лечебного учреждения путем управления потоком пациентов, поддержки лечебно-диагностической деятельности специалистов хирургического отделения и информационной поддержки процесса принятия решений медицинским персоналом при проведении лечебно-диагностических мероприятий.

Данные о пациенте и его история болезни представлены в виде электронной медицинской карты пациента, которая состоит из экранных форм, которые содержат информацию разных типов: текст, изображения, таблицы, графики и диаграммы.

Система МИС позволяет врачу оперативно получать о пациенте всю имеющуюся информацию и ускоряет время принятия врачебного решения, что положительным образом отражается на качестве медицинского обслуживания.

В составе МИС определения скорости заживления ран разработаны следующие подсистемы:

- подсистема управления потоком пациентов,
- подсистема поддержки лечебно-диагностического процесса,
- подсистема поддержки стандартов лечения,
- подсистема ведения справочников,
- подсистема интеграции с медицинским оборудованием.

Подсистема управления потоком пациентов обеспечивает ведение информации о пациенте (паспортные данные, место работы и т.д.).

Подсистема поддержки лечебно-диагностического процесса обеспечивает хранение набора медицинской информации, включая записи специалистов и результаты инструментальных исследований, отображение различной динамически изменяющейся информации о пациенте в виде схем и графиков. Обеспечивает просмотр на экране единичных изображений и серий изображений. Обеспечивает возможность извлечения изображений за весь период обследования и лечения. Обеспечивает импорт/экспорт изображений в форматах JPEG, BMP, GIF.

Подсистема поддержки стандартов лечения обеспечивает контроль за выполнением назначений по данному заболеванию.

Подсистема ведения справочников обеспечивает поддержку справочников и параметров настройки.

Подсистема интеграции с медицинским оборудованием обеспечивает возможность получения и хранения одиночных изображений при наличии технической возможности получения данных с приборов.

Состав, структура и организации данных определяются особенностями области применения (ведение врачами электронных карт пациентов) и программно-техническими средствами, используемыми при разработке.

Массив данных общего пользования в системах, основанных на данных, называется базой данных и является моделью предметной области информационной системы.

Все данные системы организованы в соответствии с реляционной моделью баз данных, в которой отсутствуют различия между объектами и взаимосвязями и представлены в виде совокупности таблиц, хранящихся в табличных пространствах системы управления базы данных (СУБД).

Преимуществами реляционной модели базы данных являются простота логической модели; гибкость системы защиты; независимость данных; возможность манипулирования данными.

Исходя из анализа предметной области проектируемой базы данных выделены следующие основные информационные объекты: Пациент, Прием, Диагноз, Снимки, Процедура, План лечения.

Для ускорения работы программы и обеспечения максимально быстрого поиска используются индексы. Первичные индексы построены на основе первичного ключа и представляют собой файлы с расширением *.рх.

В медицине для стандартизации данных физиологических измерений и расчета доз фармакологических воздействий применяется морфологический показатель – площадь поверхности тела BSA (body surface area).

Для вычисления площади тела в настоящее время чаще всего применяется медицинская формула Мостеллера.

Формула Мостеллера:

$$BSA(m^2) = \sqrt{\text{Height (cm)} * \text{Wt (kg)} / 3600},$$

где BSA – площадь поверхности тела, м²;

Height – рост пациента, см;

Wt – вес пациента, кг.

Для более информативного представления информации о скорости заживления ран скорректирован расчет площади раневой поверхности в зависимости от площади тела пациента.

Для представления информации по динамике заживления раневой поверхности предусмотрена возможность расчета площади раны в процентах к общей площади тела пациента.

Подробное руководство пользователя разработанной МИС приведено в приложении.

6.2 Исследование эффективности и безопасности МИС

Исследование эффективности и безопасности МИС на практике выполнено на базе ожогового отделения ИНВХ им.В.К.Гусака. В 2020 году проведено опытное тестирование программного обеспечения и базы данных для работы на ПК определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов (создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов).

Программное обеспечение системы МИС было установлено на персональном компьютере в перевязочной ожогового отделения «ИНВХ им. В.К. Гусака». Для пользователей системы МИС проведен инструктаж и выдано руководство по эксплуатации.

Для проведения испытаний предъявлен опытный образец программного обеспечения системы МИС в составе: дистрибутив системы МИС, тестовая база данных, руководство пользователя.

Во время проведения испытаний выполнялись следующие тесты:

- формирование базы данных пациентов;
- создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов;
- формирование базы данных снимков ожогов согласно графика обследования каждого пациента;
- тестирование состояния целостности всей базы данных;
- определение площади заживления раны каждого пациента во времени;
- получение сводных (отчетов) таблиц и графиков.

Эксплуатация системы МИС проводилась в соответствии с руководством пользователя.

По итогам приёмочных испытаний недостатков в программном обеспечении системы МИС не выявлено. Представленная конструкторская

документация и опытный образец программного обеспечения системы МИС соответствует техническому заданию.

Тестирование системы МИС проводилось в период с 19 марта 2020г. по 29 мая 2020 г. Данные, полученные в ходе проведения испытаний, сохранены на электронном носителе.

Учитывая поступившие от пользователей рекомендации и пожелания, в программное обеспечение был изменен дизайн некоторых форм и добавлены дополнительные функции работы со справочниками и шаблонами.

Для более информативного представления информации о скорости заживления ран скорректирован расчет площади раневой поверхности в зависимости от площади тела пациента.

Для представления информации по динамике заживления раневой поверхности предусмотрена возможность расчета площади раны в процентах к общей площади тела пациента.

Во вкладку «Медицинская карта пациента» добавлены поля для ввода информации о весе и росте пациента.

В программе применен метод ввода данных с помощью шаблонов, когда врач формирует (заполняет) протокол исследования с помощью одного из заранее подготовленных шаблонов, в соответствующие строки которого вводятся числовые или текстовые данные, как произвольной формы, так и выбираемые из списков предлагаемых значений.

В экранной форме Осмотр пациента введены контекстные справочники шаблонов «Сердце», «Кожа», «Жалобы» и «Диагноз».

Для уменьшения ошибок, присущих клавиатурному вводу, программа имеет элементы интеллектуальности.

К ним относятся:

- автоматическая подстановка по началу значения вводимых данных позволяет пользователю выбирать из списка запросов;

- автоматическая подстановка на основе анализа ранее введенных данных в системе используется при установке значения в строке «Пол»;
- проверка допустимости значений вводимых данных используется, как правило, в тех случаях, когда данные вводятся в числа или даты;
- исправление ошибочно введенных данных используется в тех случаях, когда ошибка пользователя является явно распознаваемой;
- используется автоматическое форматирование вводимых значений, например, при вводе фамилии, имени и отчества программа автоматически преобразует заглавные буквы.

Так, например, если в редактируемую строку необходимо ввести фамилию больного, то ввод в нее цифр блокируется.

При вводе даты рождения пациента проверяется ее значение: вводимая дата не может быть позже текущей и не может быть меньше текущей на допустимое количество лет.

Создан отдельный справочник медикаментов МКБ-10, содержащий перечень основных лекарственных средств, имеющих 100% вероятность применения при АГ, с выбором фармакотерапевтической группы и препаратов, относящихся к той группе.

По результатам работы зарегистрировано Рационализаторское предложение № 6398. «Способ повышения эффективности лечения артериальной гипертензии у больных с поверхностными дермальными ожогами» / Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Гончарук М.С. от 20.08.2020г. Разработка одобрена Министерством Здравоохранения Донецкой Народной Республики как новый метод оценки процессов заживления ран различной этиологии не только в условиях стационара, но и в условиях поликлиники в качестве скринингового метода.

6.3 Примеры оценки заживления ожоговых ран у пациентов с дермальными ожогами и АГ на фоне применения верапамила и бисопролола с использованием МИС

Использование дерматоскопической аппаратуры в обследовании ожогов позволило нам визуализировать следующие структуры кожи: неповрежденная кожа имела желтоватый цвет с характерным кожным рисунком, четко очерченными устьями сальных желез в местах их максимального скопления, волосяных фолликулов с пушковыми или длинными волосами. Для ожогов I степени характерно поверхностное поражение эпидермиса в пределах рогового и зернистого слоев, что клинически проявляется покраснением кожи, небольшим отеком и болью. Дерматоскопически при ожогах I степени в 1-е сутки визуализировалась эритема в виде равномерного интенсивного розового фона с расширенными капиллярами. При ожогах II степени происходит более глубокое повреждение эпидермиса с экссудативным воспалением, а в дерме — расстройство микроциркуляции на уровне сосочкового слоя. При этом на коже формируются небольшие пузыри с серозным содержимым. Дерматоскопически в первые 2 сут при ожогах II степени кожный рисунок отсутствовал, устья волосяных фолликулов определялись в виде желтовато-розоватых округлых глобул, в центре которых хорошо контурировались волосы. При этом на общем бледно-розовом фоне четко визуализировались сосудистые структуры в виде расширенных линейных капилляров и мелкоячеистой капиллярной сети (рис. 9). Имеющийся на раневой поверхности экссудат определялся в виде скоплений желтого цвета, нередко образующих ячеистый шестигранный рисунок. Поражением всех слоев эпидермиса, а также дермы характеризуется ожог III степени. При ожоге III степени некротизирован эпидермис и частично поражена дерма, однако имеется неповрежденная часть дермы с оставшимися придатками кожи (сальные, потовые железы, волосяные фолликулы), при этом резко выражены

сосудистые изменения, отек затрагивает всю толщу дермы. Клинически ожог III степени проявляется в виде толстостенных пузырей или коричневатого струпа. Могут формироваться пузыри большого размера, склонные к слиянию, с серозно-геморрагическим содержимым. Болевая чувствительность снижена. Возможно самостоятельное восстановление поверхности кожи за счет клеток сохранившихся придатков кожи. При ожогах III степени в первые 2—3 сут при дерматоскопии кожный рисунок отсутствовал, устья волосяных фолликулов определялись в виде гиперемированных округлых пятен, при ожогах пламенем волосы были повреждены в дистальной части (рис. 9), общий фон был бледнее, чем при ожоге II степени, а сосуды имели вид клубочков либо точек, не визуализировались линейные капилляры и капиллярная сеть.

Ниже представлена дерматоскопическая картина объективизации ожогов II и III степени.

Ожог II степени



а

Дерматологическая граница ожога II-III степени



б

Рисунок 9 – Дерматоскопическая картина объективизации ожогов II и III степени.

Примечание: а – отсутствие эпидермиса, визуализируется дилатированное микроциркуляторное русло; б – отсутствие эпидермиса, визуализируется дилатированное микроциркуляторное русло. В очагах с более глубоким поражением микроциркуляторное русло не визуализируется в результате коагуляции сосудов.

Ниже приведены примеры оценки скорости заживления ожоговых ран у двух пациенток с дермальными ожогами нижних конечностей на фоне приема антагониста кальция верапамила и бета-блокатора бисопролола с

помощью «МИС» на основании уменьшения площади раневой поверхности в см², отраженных на соответствующих фото и графиках.

Пример 1. Пациентка А., 78 лет. Клинический диагноз: Термический ожог правой нижней конечности 2 степени. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени. В качестве антигипертензивного препарата назначен бисопролол в дополнение к её стандартной терапии (1 группа). Семидневная динамика заживления ожоговой раны у этой пациентки приведена на рис. 10 (фото) и рис. 11 (график).

Согласно представленным фото и графикам, у пациентки 1-й группы в течение 10 дней стандартной терапии ожоговой раны и семидневного приёма верапамила отмечается полное заживление ожоговой раны, тогда как у пациентки 2-й группы с меньшей исходной площадью ожоговой поверхности раны (в 3,7 раза) на фоне такой же терапии и приёма бисопролола полного заживления не произошло.



Рисунок 10 – Семидневная динамика заживления ожоговой раны (фото) на фоне приёма бисопролола в дополнение к стандартной терапии у пациентки А. 78 лет (1 группа).



Рисунок 11 – Семидневная динамика заживления ожоговой раны (график) на фоне приёма бисопролола в дополнение к стандартной терапии у пациентки А. 78 лет (1 группа).

Пример 2. Пациентка №., 83 лет. Клинический диагноз: Термический ожог правой верхней конечности 2 степени. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 2 степени. В качестве антигипертензивного препарата назначен верапамил в дополнение к её стандартной терапии (1 группа). Семидневная динамика заживления ожоговой раны у этой пациентки приведена на рис. 12 (фото) и рис. 13 (график).



Рисунок 12 – Семидневная динамика заживления ожоговой раны (фото) на фоне приёма верапамила в дополнение к стандартной терапии у пациентки З. 83 лет (2 группа).

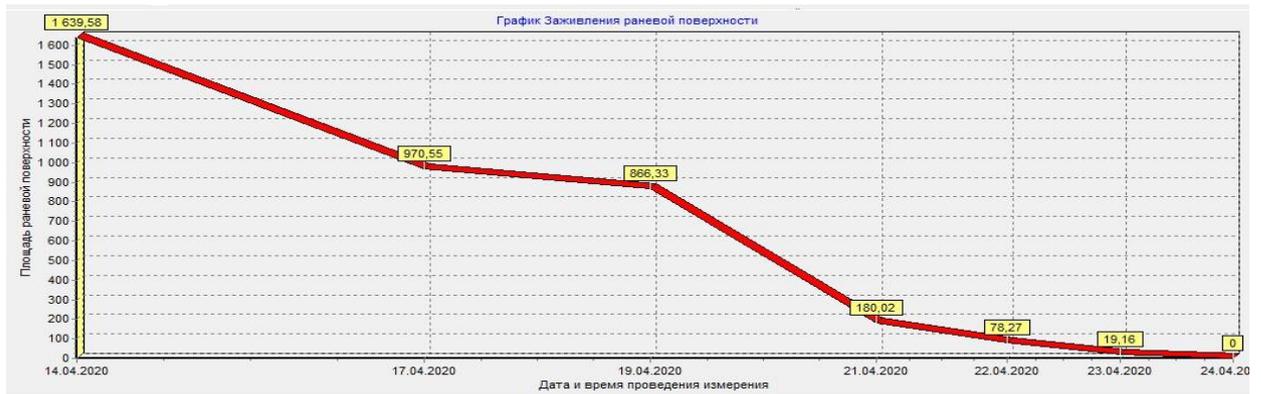


Рисунок 13 – Семидневная динамика заживления ожоговой раны (график) на фоне приёма верапамила в дополнение к стандартной терапии у пациентки 3. 83 лет (2 группа).

АНАЛИЗ И ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Термические поражения представляют собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую проблему. Это связано с высокой частотой ожоговых травм в быту, на производстве и в период военных конфликтов, сложностью и длительностью лечения таких больных, частой инвалидизацией и высокой летальностью. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется около 265 000 случаев летальных исходов, вызванных ожогами [210].

Ожоговая болезнь – это сложный комплекс взаимосвязанных патофизиологических реакций и клинических проявлений в ответ на ожоговое поражение. Они начинаются с первых часов после получения ожоговой травмы и продолжаются не только в течение всего периода существования ран, но и некоторое время после полного восстановления кожного покрова. Как показали исследования [57], эта болезнь сопровождается широким комплексом изменений и расстройств в деятельности организма в целом и, в частности, со стороны сердечно-сосудистой системы.

Мощная нейрогуморальная активация, вызванная ожоговыми повреждениями, может приводить к стрессовому повышению АД, которое, как правило, является кратковременным и возвращается к норме спустя несколько дней. Тем не менее, по данным некоторых исследований системный гиперметаболический ответ может сохраняться в течение нескольких месяцев и лет после первоначального повреждения и в ряде случаев приводить к стойкой АГ [115]. Исследования последних лет показывают, что влияние ожогов на заболеваемость и смертность пациентов сохраняется в течение как минимум 5–10 лет после травмы [102]. Несмотря на высокую частоту и значимость нейрогуморального стрессового ответа при ожоговых травмах, до настоящего времени практически не проводились исследования, посвященные оценке распространенности и клинической

значимости АГ у таких пациентов. Поэтому одной из задач нашего исследования стало изучение данного вопроса.

Нами была установлена высокая распространенность АГ у лиц с ожогами. Среди пациентов с поверхностными дермальными ожоговыми повреждениями она достигала 18,5%, при этом у женщин она встречалась значительно чаще (34,5%), чем у мужчин (9,0%).

В 2015 г. число больных АГ в мире составляло 1,13 млрд, при этом более 150 млн проживают в Центральной и Восточной Европе. Распространенность АГ среди взрослого населения составляет 30-45%, при этом стандартизованная по возрасту её частота составляла в 2015 г. 24% среди мужчин и 20% среди женщин [34]. Такая высокая распространенность гипертензии одинакова во всем мире, она не зависит от уровня дохода населения. АГ является основной причиной сердечно-сосудистых заболеваний и растущей проблемой общественного здравоохранения во всем мире. Во многих странах более 50% людей в возрасте свыше 60 лет имеют повышенное АД и только одна треть из них получает лечение, а около 45% больных даже не знают об имеющейся у них гипертензии.

Несмотря на столь высокую распространенность АГ в общей популяции населения планеты и частоту кардиального стресса, индуцируемого ожогами, частота встречаемости АГ у пациентов с ожоговыми поражениями практически не изучена. Несмотря на высокую распространенность, социальную и медицинскую значимость АГ в общей популяции людей лишь несколько работ посвящены её оценке у лиц с ожогами. В одном из исследований авторы установили, что из 193 поступивших с ожогами второй и третьей степени у 48 (25%) развился гипертонический криз [100]. В другой работе из 23 пострадавших, которые скончались от ожоговой травмы, одиннадцать (48%) страдали АГ [169]. I. J. Stewart et al. [95] провели ретроспективное когортное исследование, в которое были включены пациенты, поступившие в ожоговый центр

Института хирургических исследований армии США (USAISR) с 1 января 2003 года по 31 мая 2010 года. За этими пациентами наблюдали с использованием административных баз данных до 31 декабря 2011 года. Согласно полученным результатам у больных с более тяжелыми ожогами чаще развивается АГ (пациенты с площадью ожоговой поверхности $> 40\%$ имели повышенный риск развития АГ в сравнение с пациентами с площадью ожоговой поверхности $< 20\%$ (отношение шансов (ОШ) 2,57, 95% ДИ 1,33–4,97; $p = 0,005$). А увеличение площади ожоговой поверхности на 5% приводило к увеличению риска развития АГ на 12%. Если во время госпитализации отмечалось острое повреждение почек, риск развития АГ увеличивался на 68%. Хотя АГ иногда наблюдается как острый ответ на ожоговую травму, авторы исследования продемонстрировали повышенный риск развития АГ в данной категории пациентов.

Патофизиологические механизмы, лежащие в основе развития АГ при ожогах, сложны и мало изучены. Одним из наиболее важных факторов возникновения АГ является гиперактивация нейрогуморальных систем. Уникальность тяжелой или крупной ожоговой травмы заключается в реакции организма на нее. После термического поражения запускается немедленная системная и локальная стрессовая реакция, которая, в отличие от других видов травм, является длительной. Ожог приводит к глубоким изменениям обмена веществ и воспалению, которые могут длиться годами после первоначальной травмы [105]. Как правило, сразу после термического повреждения запускается воспалительная реакция, способствующая процессу заживления [145]. Однако при тяжелых ожогах этот воспалительный процесс может стать масштабным и неконтролируемым, вызывая генерализованное катаболическое состояние и замедленное заживление раны. Эта уникальная для ожогов реакция организма носит название гиперметаболической и нередко приводит к усилению катаболизма, развитию недостаточности органов, инфекций и даже смерти [194].

Тяжелая ожоговая травма вызывает высвобождение многочисленных гормонов стресса и провоспалительных медиаторов. Jeschke et al. описали длительное повышение уровня кортизола, катехоламинов, различных цитокинов и гиперметаболизма в группе из 977 детей с тяжелыми ожогами [115]. Среди цитокинов, которые наблюдались повышенными через годы после ожога, были интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-17 и фактор некроза опухоли. Примечательно, что эти же цитокины были вовлечены в развитие АГ.

Другой механизм, по-видимому, кроется в нарушении функции эндотелия и изменении его чувствительности к вазопрессорным агентам [54]. Известно, что обширные ожоги вызывают системную воспалительную реакцию, при которой основной мишенью активированных лейкоцитов является эндотелий сосудов. Считается, что именно эндотелиальное повреждение, вызванное активированными лейкоцитами, является причиной полиорганной недостаточности с летальным исходом при обширных ожоговых травмах. Сосудистый эндотелий играет важную роль в регуляции АД, высвобождая факторы расслабления и сокращения и модулируя тонус гладкой мускулатуры сосудов. Большой вклад в усугубление эндотелиальной дисфункции и развитие АГ вносит системная реактивность сердечно-сосудистой системы, которая наблюдается через 24 часа после ожоговой травмы. Возрастание экспрессии α -адренорецепторов и рецепторов вазопрессина под влиянием системного воспаления приводит к 2-3-кратному усилению вазоконстрикторных эффектов и повышению АД [28; 151].

Еще одним провоцирующим фактором развития АГ может выступать применение анальгетиков [17]. Купирование болевого синдрома является одной из задач лечения пациентов с ожогами и, как правило, проводится с применением парацетамола, анальгина или других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). По мнению некоторых авторов [64; 77], комбинация этих препаратов с бензодиазепинами или опиоидами

позволяет достичь снижения риска НПВП-ассоциированных побочных эффектов на 20–30%.

Определенную роль в генезе АГ при ожогах может играть вынужденный малоподвижный режим. Функциональные ограничения, такие как повышенная усталость, боль в суставах, ограничение амплитуды движений и снижение мышечной силы могут ограничивать физическую активность обожженных больных даже спустя годы после ожога [92]. Поскольку было показано, что физические упражнения снижают АД [85], у пациентов с ожогами, неспособных к физической нагрузке из-за функциональных ограничений, может быть более высокий риск развития АГ.

И наконец, большой вклад в развитие АГ при ожогах может вносить посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), которое часто встречается после ожога [153]. ПТСР взаимосвязано с различными хроническими заболеваниями, включая АГ и другие сердечно-сосудистые заболевания [25].

Особенно важное значение психологический стресс и ПТСР имеют в развитии так называемой «АГ военного времени», которая впервые возникает или приобретает более тяжелое течение под воздействием факторов военного времени. К особенностям такой гипертензии относят ее возникновение в период военных действий, наиболее часто наблюдается у военнослужащих, участвующих в боевых действиях и у гражданских лиц, проживающих в регионах военных конфликтов. Характеризуется проявлениями развития прогрессирующего повышения АД в молодом возрасте, более тяжёлым течением заболевания и частыми осложнениями. Естественно, в условиях военного времени существенно возрастает и риск получения тяжелых ожогов кожи.

В условиях военного времени население зоны боевых действий, особенно мужское, подвержено стрессу, вызывающему ряд реакций в организме. Чрезмерная реакция сердечно-сосудистой системы в ответ на

стресс резко увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. Так, исследование по частоте выявления АГ в военное время [36] показало, у 87% пациентов с АГ военного времени выявлен поведенческий тип А, в основном со средним или выраженным повышением уровня личной, реактивной и общей тревожности. Преобладали лица с прогностически неблагоприятным 24-часовым профилем АД, резистентными к антигипертензивной терапии и с диппер-статусом «night-peaker» ($p < 0,001$).

Доказательством роли стресса в развитии АГ может служить тот факт, что методы блокирования стресса у пациентов с АГ вызывают отчётливый антигипертензивный эффект. Так, недавнее исследование [58] продемонстрировало, что двухлетнее психологическое вмешательство может улучшить контроль АД, качество жизни и уменьшить распространенность инсульта у лиц подземного труда.

В результате стресса повышается активность симпатической нервной системы, что сопровождается увеличением ЧСС, сократимости миокарда, уровня адреналина и норадреналина, вазоконстрикцией [14]. Недавние исследования показывают, что стресс-индуцированное повышение АД нередко сопровождается дисфункцией эндотелия. Так, в исследовании с участием 918 молодых лиц с нарушением психоэмоционального статуса наличие АГ приводило к достоверно меньшему расширению просвета плечевой артерии при проведении модифицированной пробы Целермайера (7,5 (5,3; 9,9) % по сравнению с 12,3 (10,2; 13,4) % у молодых лиц без АГ) [4].

Таким образом, патогенез АГ военного времени еще не до конца изучен и требует дальнейших исследований в этом направлении. Однако, по всей видимости, термическая травма и стресс военного времени выступают взаимно отягощающими факторами развития АГ.

Следующая задача нашего исследования состояла в оценке степени выраженности АГ в зависимости от площади ожогового поражения кожи и определения предикторов стойкого повышения АД у пациентов с ожогами.

Результаты показали, что ожоговое поражение 10% и более поверхности тела было ассоциировано с увеличением вероятности наличия АГ у пострадавшего (ОШ 5,96, 95% ДИ 3,9-9.1). Эта зависимость носила линейный характер, и по мере увеличения площади ожога тяжесть АГ возрастала.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами другим исследований [95]. Тем не менее, большинство проведенных ранее работ фокусировалось преимущественно на пациентах с тяжелыми обширными ожогами. Наше исследование, насколько нам известно, является первой работой, показавшей влияние площади ожоговой поверхности на выраженность АГ у лиц с термическими поражениями кожи II степени.

Важной задачей нашего исследования стало изучение клинической значимости АГ у пациентов с ожогами. Мы предположили, что повышенное АД может приводить к пролонгации заживления ожоговых ран. Действительно, результаты показали, что сопутствующая АГ у пациентов с дермальными термическими травмами ассоциируется с развитием вазоспазма и ухудшением периферического кровоснабжения в ожоговой ране. Это приводит к удлинению сроков эпителизации раны и увеличению потребности в дерматопластике.

Заживление ожоговой раны представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий три стадии: воспаление, образование грануляционной ткани (пролиферация) и ремоделирование (которое может привести к рубцеванию) [211]. Ключевую роль в заживлении ран играет иммунная система пациента. Немедленная реакция после возникновения ожогов включает целый каскад биологических реакций с участием множества медиаторов воспаления и факторов роста: интерлейкины (1, 2, 4, 8, 10), фактор роста фибробластов, тромбоцито-производный фактор роста и различные другие факторы роста - эпидермальный фактор роста,

трансформирующий фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов, интерферон-гамма, фактор некроза опухоли [40; 184].

Не менее важным аспектом эффективного процесса заживления является ангиогенез. До получения травмы сосудистая система находится в состоянии относительного покоя, а кровеносные сосуды перфузируются таким образом, чтобы обеспечить органы и ткани достаточным количеством кислорода и питательных веществ [135]. При повреждении тканей происходит нарушение гомеостаза, связанное с накоплением жидкости, воспалением и, в конечном счете, развитием гипоксии [63]. В ответ на это начинается продукция одного из важнейших ангиогенных факторов — фактора роста эндотелия сосудов. Этот сигнальный белок, вырабатываемый клетками для стимулирования васкулогенеза и ангиогенеза, отвечает за образование новых петель и ответвлений капилляров [198].

АГ играет первостепенную роль не только в повреждении больших и малых артерий, но и капилляров. Проведение дерматоскопии у наших пациентов показало, что АГ ассоциируется с развитием вазоспазма и уменьшением числа видимых капилляров. Это, в свою очередь, приводит к ухудшению периферического кровообращения в ожоговой ране, уменьшению доставки камбиальных элементов и удлинению процессов заживления раны.

Одной из главных задач нашей работы стало изучение влияния различных режимов антигипертензивной терапии на контроль АД, ЧСС и процесс заживления ран у ожоговых пациентов с АГ. В качестве предмета исследования нами были выбраны препараты из группы блокаторов кальциевых каналов и бета-адреноблокаторов, которые применялись в дополнение к препаратам первой линии – ингибиторы АПФ/сартаны. Выбор этих групп лекарственных средств был продиктован их отрицательным ино- и хронотропным влиянием на сердечную мышцу и потенциальным

благоприятным эффектом в отношении избыточной гиперметаболической реакции.

БАБ являются наиболее часто назначаемой группой антигипертензивных средств у пациентов с ожогами. Несмотря на отсутствие надежной доказательной базы, большинство экспертов рекомендует их использование с целью подавления гиперкатехоламинемии, сопровождающей ожоговую болезнь.

Показано, что при большой площади ожоговой поверхности высвобождение цитокинов и других провоспалительных медиаторов в месте повреждения носит системный эффект. Ожоги, превышающие 20% общей поверхности тела, неизменно приводят к тяжелым нарушениям сердечно-сосудистой, дыхательной, метаболической и иммунологических функций. Гиперметаболический ответ, вызванный выбросом катехоламинов и кортикостероидов, избыточно стимулирует работу печени и сердца, ухудшает мышечную функцию, увеличивает риск сепсиса и вызывает серьезные гормональные нарушения, приводя к возрастанию смертности [56].

Для уменьшения гиперметаболического ответа и улучшения исходов у пациентов с ожогами было предложено несколько вмешательств, одним из которых является применение БАБ. Действительно, данные большинства исследований и мета-анализов показывают [109; 168; 188; 192], что применение пропранолола по сравнению с плацебо у пациентов с тяжелыми ожогами (> 20% поверхности тела) приводило к снижению ЧСС и потребности в переливаниях крови, хотя и не показало различий в смертности или частоте септических осложнений.

Снижение объемов кровопотери играет важнейшую роль при оперативном лечении ожоговых ран. Показано, что раннее иссечение ожоговой раны, выполненное в течение первых 48 часов после термической травмы стало одним из наиболее значительных факторов снижения

заболеваемости и смертности ожоговых пациентов [70]. Напротив, отсроченное иссечение было связано с повышенной контаминацией раны, потерей трансплантата, усилением кровотечения, сепсисом и смертью [75]. Таким образом, фармакотерапия с применением БАБ, уменьшающая интраоперационное кровотечение, может способствовать восстановлению гемодинамики после хирургического вмешательства у пациентов с крупной ожоговой травмой.

Тем не менее данные о влиянии бета-адреноблокаторов на процессы заживления раны неоднозначны. Некоторые экспериментальные исследования демонстрируют, что ингибирование β_2 -адренергических рецепторов на моделях грызунов приводит к усилению функции дермальных фибробластов и реэпителизации на ранних стадиях заживления ран [42]. В других исследованиях показано, что вазоконстрикторный эффект пропранолола, снижение экспрессии матриксных металлопротеиназ и фактора роста эндотелия сосудов, напротив, могут приводить к ослаблению ангиогенеза в ране [156]. Таким образом, результирующее влияние БАБ остается неизученным.

Мы предполагаем, что эффективность бета-адреноблокаторов может зависеть от глубины ожога, необходимости хирургического вмешательства и наличия сопутствующих заболеваний. Большинство клинических исследований были посвящены изучению места бета-адреноблокаторов в лечении пациентов с тяжелыми глубокими ожогами. У этих пациентов введение пропранолола в остром периоде госпитализации снижало кровопотерю при пересадке кожи и заметно улучшало заживление ран. Тем не менее, влияние бета-адреноблокаторов на заживление ожоговых ран у пациентов с ожогами II степени, которым не проводятся ранние серийные хирургические вмешательства и которые имеют сопутствующую АГ, не изучалось. Насколько нам известно, наше исследование является первым в этой области. Его результаты показывают, что у данной категории ожоговых

больных применение БАБ по сравнению с БКК, напротив, приводит к ухудшению заживления раны и удлинению сроков стационарного лечения. В данном случае вазоконстрикторный эффект этой группы препаратов носит неблагоприятный характер, ухудшая неоангиогенез и пролонгируя эпителизацию раны.

Напротив, применение антагонистов кальция в нашей работе ассоциировалось с улучшением процессов заживления раны и уменьшением времени пребывания в стационаре.

Антагонисты кальция являются распространенной группой антигипертензивных препаратов. Эти средства обладают свойством блокировать кальциевые каналы сосудистых и сердечных гладкомышечных волокон. Некоторые из этих препаратов могут подавлять рост и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов сосудов, а также ингибировать синтез белков внеклеточного матрикса (коллагена, фибронектина, протеогликанов) [140]. Другие же в дополнение к основному эффекту обладают иммуномодулирующим действием на лимфоциты и могут подавлять образование супероксида и фагоцитарное действие нейтрофилов. Благодаря этим свойствам антагонисты кальция нередко используются для профилактики и лечения различных дерматологических заболеваний, таких как эритромелалгия, идиопатический или CREST-ассоциированный кальциноз кожи, первичный и вторичный феномен Рейно, обморожения, хронические анальные трещины, келоиды и ожоговые рубцы. В экспериментальных моделях они применяются для предотвращения некроза кожных лоскутов.

У пациентов с ожогами наибольшая доказательная база БКК получена в отношении профилактики келлоидных и гипертрофических рубцов [104]. В различных клинических и экспериментальных исследованиях внутриочаговое введение раствора верапамила либо применение его в форме геля способствовало уменьшению высоты рубца, улучшению его

васкуляризации и податливости [30; 205; 206]. Эффективность верапамила подтверждена и в нескольких недавних мета-анализах.

Внутриочаговые инъекции верапамила способны стимулировать синтез коллагеназ в тканях, увеличивая скорость распада коллагена [71]. Считается, что этот эффект обусловлен его способностью полимеризовать актиновые филаменты, что меняет форму клеток фибробластов с эллиптической на сферическую [170]. Кроме того, было показано, что верапамил увеличивает выработку декорина, который оказывает множественное воздействие на фибробласты, включая снижение миграции, пролиферацию и усиление апоптоза [23; 27]. В частности, верапамил снижает продукцию IL-6 и сосудистого эндотелиального фактора роста, экспрессия которых ранее была показана в келоидных фибробластах. Верапамил также ингибирует секрецию многих веществ, составляющих внеклеточный матрикс, таких как гликозаминогликаны, фибронектин и коллаген. Комбинация этих механизмов приводит к уменьшению пролиферации фибробластов и уменьшению рубцовой массы за счет апоптоза.

Тем не менее, мы не нашли исследований, изучавших системное применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с ожогами. Наше исследование впервые показало, что использование верапамила внутрь не только эффективно снижает ЧСС и АД у пациентов с ожогами и АГ, но и способствует улучшению репаративных процессов в ране.

Гемодинамической основой уменьшения АД при применении БКК является периферическая вазодилатация за счет снижения тока кальция через гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Вазодилатирующий эффект БКК давно используется для лечения синдрома Рейно, сопровождающегося вазоспазмом. До настоящего времени нифедипин и другие дигидропиридиновые производные остаются препаратами первой линии в лечении синдрома Рейно. Эффективность БКК, в первую очередь дигидропиридиновых производных, по сравнению с плацебо была

продемонстрирована в недавнем Кохрановском обзоре (38 рандомизированных клинических исследований, 982 больных с первичным или вторичным синдроме Рейно) [51]. Обобщенный анализ результатов этих исследований показал, что БКК (особенно производные дигидропиридина) уменьшали частоту, длительность и выраженность атак вазоспазма, а также болевые ощущения, связанные с синдромом Рейно. Отмечалось также, что при высокой частоте побочных эффектов серьезных среди них не наблюдалось. Подобные результаты получены и в другом крупной мета-анализе [50].

Наше исследование показывает, что верапамил может служить препаратом выбора для лечения АГ у ожоговых пациентов. Его эффективность в отношении уменьшения избыточной метаболической реакции, снижении АД и ЧСС сопоставима с применением БАБ, а влияние на репаративные процессы в ране более выражены.

Таким образом, выполнение данной работы позволило улучшить прогнозирование течения ожогового периода за счёт оценки влияния АГ и повысить эффективность лечения дермальных ожогов путём оптимизации антигипертензивной терапии у лиц с сопутствующей АГ.

ВЫВОДЫ

В диссертации проведено теоретическое обобщение результатов и достигнуто решение научной задачи – улучшение прогнозирования течения ожогового периода за счет оценки влияния АГ и повышение эффективности лечения поверхностных дермальных термических ожогов путем оптимизации антигипертензивной терапии у лиц с сопутствующей АГ.

1. Среди пациентов с ожоговыми травмами распространенность АГ составляет 18,5%, при этом у женщин она встречается значительно чаще (34,5%), чем у мужчин (9,0%). В категории больных с поверхностными дермальными ожогами и АГ преобладают лица со II степенью гипертензии. Чаще всего они имеют неблагоприятные суточные профили АД – «non-dipper» и «night-reaker». Индекс времени гипертензии по САД у них, как правило, превышает 50%.

2. Частота встречаемости АГ среди пациентов с дермальными ожогами зависит от тяжести термического повреждения. Ожоговое поражение 10% и более поверхности тела ассоциировано с пятикратным повышением вероятности наличия у пациента АГ. По мере увеличения площади ожога степень выраженности АГ возрастает. Другими предикторами наличия у пациента с ожогом АГ являются старший возраст, женский пол, ожирение и нарушение функции почек.

3. Сопутствующая АГ у пациентов с дермальными термическими травмами ассоциируется с развитием вазоспазма и ухудшением периферического кровообращения в ожоговой ране. Это приводит к уменьшению шансов полной эпителизации раны к десятому дню лечения на 16,3 %, увеличению потребности в дерматопластике на 9,7 % и удлинению сроков стационарного лечения.

4. Верапамил и бисопролол, применяемые в дополнение к стандартной антигипертензивной и противоожоговой терапии пациентов с АГ и

дермальными термическими ожогами, обладают сопоставимой эффективностью в отношении контроля АД и ЧСС.

5. На фоне использования верапамила по сравнению с применением бисопролола наблюдается улучшение периферического кровообращения в ожоговой ране, увеличение шансов полной эпителизации раны к десятому дню лечения на 21,7 % и сокращение сроков пребывания в стационаре.

6. Разработанная «Медицинская информационная система определения скорости заживления ран под воздействием различных препаратов» с соответствующим программным обеспечением является эффективным и безопасным методом оценки скорости заживления ожоговых ран. Использование данной системы позволяет управлять потоком пациентов, ускоряет время принятия врачебного решения и улучшает лечебно-диагностический процесс.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Среди пациентов с ожоговыми травмами необходимо проводить активный скрининг АГ.

2. Большую частоту встречаемости и тяжесть АГ следует ожидать у пациентов с ожоговым поражением 10% и более поверхности тела. Другими предикторами наличия у пациента с ожогом АГ необходимо считать старший возраст, женский пол, ожирение и нарушение функции почек.

3. Сопутствующую АГ у пациентов с дермальными термическими травмами следует расценивать как фактор риска ухудшения заживления ожоговой раны, увеличения потребности в дерматопластике и удлинения сроков стационарного лечения.

4. С целью контроля АД и ЧСС, а также для улучшения эпителизации раны у пациентов дермальными термическими ожогами и сопутствующей АГ следует применять верапамил при отсутствии общепринятых противопоказаний.

5. Для оценки скорости заживления ран, автоматизации анализа лечения, информационной поддержки процесса принятия решений при проведении лечебно-диагностических мероприятий и управления потоком пациентов с ранами хирургических и ожоговых отделений рекомендуется использование «Медицинской информационной системы определения скорости заживления ран» с соответствующим программным обеспечением.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия;
АГТ – антигипертензивная терапия;
АД – артериальное давление;
АПФ – ангиотензин-превращающий фермент;
БАБ – бета-адреноблокаторы;
БКК – блокаторы кальциевых каналов;
ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
ДАД – диастолическое артериальное давление;
ДИ – доверительный интервал;
ИВ – индекс времени;
ЛЖ – левый желудочек;
МИС – медицинская информационная система;
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
ОКТ – оптическая когерентная томография;
ОШ – отношение шансов;
ПК – персональный компьютер;
ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство;
САД – систолическое артериальное давление;
СМАД – суточное мониторирование артериального давления;
СКФ – скорость клубочковой фильтрации;
СрАД – среднее артериальное давление;
ФВ – фракция выброса;
ФПГ – фотоплетизмография;
ЧСС – частота сердечных сокращений;
ЭКГ – электрокардиография;
ЭхоКГ – эхокардиография;
 β -АР – β -адренорецепторы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азовский Д. К. Применение селективного β_1 -блокатора атенолола у детей с тяжелой ожоговой травмой / Д.К. Азовский, А.У. Лекманов, С.Ф. Пилютик // Российский Вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 6. – № 3. – С. 73-80.
2. Алексеев А. А. Местное консервативное лечение ран на этапах оказания помощи пострадавшим от ожогов. Рекомендации Общероссийской Общественной Организации «Российское общество хирургов». – 2014. – 22 с.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 149-218.
4. Ватутин Н. Т. Дисфункция эндотелия сосудов как фактор риска развития артериальной гипертензии / Н. Т. Ватутин, Е. В. Складная // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. – 2018. – Т. 32. – № 4. – С. 23-27.
5. Ватутин Н. Т. Успешное комбинированное лечение гипертонической язвы голени (язвы Марторелла). / Н. Т. Ватутин, Г.Г. Тарадин, М.С. Гончарук // Врач – 2018. – № 2. – С. 58-62.
6. Гричанюк Д. А. Использование пропранолола при консервативной терапия инфантильных гемангиом / Д. А. Гричанюк, М. А. Терещенко // Евразийский Союз Ученых. – 2016. – № 3-2. – С. 24.
7. Евдокимов В. И. Генезис научных исследований по ожоговой травме (анализ отечественных журнальных статей в 2005–2017 гг.) / В. И. Евдокимов, А. С. Коуров // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2019. – № 4. – С. 108-120.
8. Ковалева Д. Использование пропранолола для лечения инфантильных гемангиом у детей / Д. Ковалева // Forcipe. – 2019. – Т. 2. – С. 400.

9. Кошельков Я. Я. Профилактика и комплексное лечение рубцов при ожогах II-III степени / Я. Я. Кошельков, Е. Н. Новиченко // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2014. – Т. 15. – № 1. – С. 81.
10. Манаков В. Ю. Ожоги. Классификация и лечение ожогов / В. Ю. Манаков // Современные научные исследования и инновации. – 2020. – Т. 115. - № 11. – С. 35-41.
11. Манцава М.М. Новый неинвазивный метод оценки коэффициента микроциркуляции / М.М. Манцава // Российский журнал биомеханики. – 2016. – Т. 20. – № 1. – С. 70-76.
12. Митряшов К. В. Причины нарушения заживления пограничных ожогов при использовании раневых покрытий / К. В. Митряшов, В. А. Шаркова, В. В. Усов // Дальневосточный Медицинский Журнал. – 2021. – № 1. – С. 28-33.
13. Оболенский В. Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / Оболенский В.Н. // Русский медицинский журнал. – 2023. – № 5. – С. 51-56.
14. Психологические и гемодинамические особенности больных артериальной гипертензией при эмоциональном стрессе / Соколов Е.И., Остроумова О.Д, Первичко Е.И. [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – № 1. – С. 29-33.
15. Скальский С. В. Регуляция верапамилом образования кожного рубца у пострадавших после термической травмы / С. В. Скальский, В. А. Охлопков, А. А. Ковалевский // Омский научный вестник. – 2012. – Т. 114. – № 2. – С. 84-89.
16. Современные возможности лечения пациентов с обширными ожогами / В. В. Кожемякина, Ю. И. Тюрников, А. В. Бойко [и др.]. // Пироговский научный вестник. – 2019. – № 2. – С. 153-155.
17. Факторы, ассоциированные с дестабилизацией артериальной гипертензии, при использовании нестероидных противовоспалительных средств для купирования подагрического артрита / Э. А. Михневич, Т. П.

Павлович, С. Е. Алексейчик [и др.]. // Практикующий врач. – 2017. – Т. 6. – № 1. – С. 21-27.

18. Классификация ожогов по глубине поражения / Э.Я. Фисталь, Козинец Г.П., Самойленко Г.Е., Носенко В.М., Фисталь Н.Н., Солошенко В.В. // Комбустиология: учебник. – Донецк - 2005 г. – С. 17-22.

19. Эпидемиология артериальной гипертензии в Российской Федерации – важность выбора критериев диагностики / А. М. Ерина, О. П. Ротарь, В. Н. Солнцев [и др.] // Кардиология. – 2019. – Т. 59. – № 6. – С. 5-11.

20. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003-2010 гг. / Р. Г. Оганов, Т. Н. Тимофеева, И. Е. Колтунов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – Т. 10. – № 1. – С. 9-13.

21. 2014 Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) / P. A. James, S. Oparil, B. L. Carter [et al.] // J. Amer. Med. Ass. – 2014. – Vol. 311. – № 5. – P. 507-520.

22. A Challenging Diagnosis of Leg Ulcer / M. J. Serpa, S. Franco, D. Repolho [et al.] // European Journal of Case Reports in Internal Medicine. – Published 4 October 2018. – Vol. 5. – № 10. – Текст: электронный.

23. A comparison of intralesional verapamil and triamcinolone monotherapy in the treatment of keloids in an African population / O. Belie, A. O. Ugburo, B. O. Mofikoya [et al.] // Nigerian Journal of Clinical Practice. – 2021. – Vol. 24. – № 7. – P. 986-992.

24. A novel function of angiotensin II in skin wound healing. Induction of fibroblast and keratinocyte migration by angiotensin II via heparin-binding epidermal growth factor (EGF)-like growth factor-mediated EGF receptor transactivation / Y. Yahata, Y. Shirakata, S. Tokumaru [et al.] // The Journal of Biological Chemistry. – 2006. – Vol. 281. – № 19. – Текст: электронный.

25. A prospective study of posttraumatic stress disorder symptoms and coronary heart disease in women / Kubzansky Ld, Koenen Kc, Jones C, Eaton Ww. – Текст : электронный // Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association. – 2009. – Vol. 28. – № 1. – Текст: электронный.
26. A Wound Treatment Strategy for «Super Long-Term Difficult-to-Heal Wounds»: A Single-Center Retrospective Study / Chunjiang Ye, Yuanhai Zhang, Chunmao Han [et al.] // The International Journal of Lower Extremity Wounds. – 2020. – Текст: электронный.
27. Abou-Taleb D. A. E. Intralesional verapamil in the treatment of keloids: A clinical, histopathological, and immunohistochemical study / D. A. E. Abou-Taleb, D. M. Badary // Journal of Cosmetic Dermatology. – 2021. – Vol. 20. – Intralesional verapamil in the treatment of keloids. – № 1. – P. 267-273.
28. Acute kidney injury in burn patients admitted to the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis / T. Folkestad, K. G. Brurberg, K. M. Nordhuus [et al.] // Critical Care. – 2020. – Vol. 24. – № 1. – P. 2.
29. Advances in Skin Regeneration Using Tissue Engineering / K. Vig, A. Chaudhari, S. Tripathi [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2017. – Vol. 18. – № 4. – Текст: электронный.
30. Ahuja R. B. Comparative efficacy of intralesional verapamil hydrochloride and triamcinolone acetonide in hypertrophic scars and keloids / R. B. Ahuja, P. Chatterjee // Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. – 2014. – Vol. 40. – № 4. – P. 583-588.
31. Allen J. Prospective assessment of an artificial neural network for the detection of peripheral vascular disease from lower limb pulse waveforms / J. Allen, A. Murray // Physiological Measurement. – 1995. – Vol. 16. – № 1. – P. 29-38.
32. American. 2020 Burn Injury Summary Report – American Burn Association / American. — Текст : электронный.

33. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor, Captopril, Improves Scar Healing in Hypertensive Rats / E. Y. Rha, J. W. Kim, J. H. Kim, G. Yoo // *International Journal of Medical Sciences*. – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 975-983.
34. Arterial hypertension - Clinical trials update 2021 / H. Al Ghorani, F. Götzinger, M. Böhm, F. Mahfoud // *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD*. – 2022. – Vol. 32. – № 1. – P. 21-31.
35. Arterial hypertension at the workplace: risk factors and the population value / L. A. Strizhakov, S. A. Babanov, M. V. Lebedeva [et al.] // *Terapevticheski Arkhiv*. – 2018. – Vol. 90. – Arterial hypertension at the workplace. – № 9. – P. 138-143.
36. Arterial hypertension in extreme situations / V. B. Simonenko, A. I. Fusin, I. V. Ovchinnikov, A. S. Aleksandrov // *Klinicheskaia Meditsina*. – 2007. – Vol. 85. – № 10. – P. 4-10.
37. Arteriolosclerotic ulcer of Martorell / J. D. Vuerstaek, S. W. Reeder, C. J. M. Henquet, H. a. M. Neumann // *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV*. – 2010. – Vol. 24. – № 8. – P. 867-874.
38. Assessment of burn depth and burn wound healing potential / S. Monstrey, H. Hoeksema, J. Verbelen [et al.] // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2008. – Vol. 34. – № 6. – P. 761-769.
39. Assessment of microcirculatory influence on cellular morphology in human burn wound healing using reflectance-mode-confocal microscopy / A. A. Altintas, M. A. Altintas, K. Ipaktchi [et al.] // *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*. – 2009. – Vol. 17. – № 4. – P. 498-504.
40. Auger C. The biochemical alterations underlying post-burn hypermetabolism / C. Auger, O. Samadi, M. G. Jeschke // *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease*. – 2017. – Vol. 1863. – № 10. – P. 2633-2644.

41. Beta blockade and intermittent claudication: placebo controlled trial of atenolol and nifedipine and their combination / S. A. Solomon, L. E. Ramsay, W. W. Yeo [et al.] // *BMJ*. – 1991. – Vol. 303. – № 6810. – P. 1100-1104.
42. beta-Adrenergic receptor modulation of wound repair / C. E. Pullar, C. G. Manabat-Hidalgo, R. S. Bolaji, R. R. Isseroff // *Pharmacological Research*. – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 158-164.
43. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult burn patients / S. Arbabi, K. S. Ahrns, W. L. Wahl [et al.] // *The Journal of Trauma*. – 2004. – Vol. 56. – № 2. – P. 265-269; discussion 269-271.
44. Beta-Blockers in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Results from The Korea Acute Heart Failure (KorAHF) Registry / S. H. Kim, S. C. Yun, J. J. Park [et al.] // *Korean Circulation Journal*. – 2019. – Vol. 49. – № 3. – P. 238-248.
45. Bioimpedance Sensor Array for Long-Term Monitoring of Wound Healing from Beneath the Primary Dressings and Controlled Formation of H₂O₂ Using Low-Intensity Direct Current / A. Kekonen, M. Bergelin, M. Johansson [et al.] // *Sensors*. – 2019. – Vol. 19. – № 11. – Текст электронный.
46. Buonacera A. Stroke and Hypertension: An Appraisal from Pathophysiology to Clinical Practice / A. Buonacera, B. Stancanelli, L. Malatino // *Current Vascular Pharmacology*. – 2019. – Vol. 17. – Stroke and Hypertension. – № 1. – P. 72-84.
47. Burn-Induced Cardiac Dysfunction: A Brief Review and Long-Term Consequences for Cardiologists in Clinical Practice / V. Krbcová Moudrá, R. Zajíček, B. Bakalář, F. Bednář // *Heart, Lung & Circulation*. – 2021. – Vol. 30. – Burn-Induced Cardiac Dysfunction. – № 12. – P. 1829-1833.
48. Burn-induced heart failure: lipopolysaccharide binding protein improves burn and endotoxin-induced cardiac contractility deficits / A. D. Niederbichler, L. M. Hoesel, K. Ipaktchi [et al.] // *The Journal of Surgical Research*. – 2011. – Vol. 165. – № 1. – P. 128-135.

49. Buscemi C. P. Wound healing, angiotensin-converting enzyme inhibition, and collagen-containing products: a case study / C. P. Buscemi, C. Romeo // *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. – 2014. – Vol. 41. – № 6. – P. 611-614.
50. Calcium channel blockers for primary and secondary Raynaud's phenomenon / F. Rirash, P. C. Tingey, S. E. Harding [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2017. – Vol. 12. – Текст: электронный.
51. Calcium channel blockers for primary Raynaud's phenomenon / H. Ennis, M. Hughes, M. E. Anderson [et al.] // *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2. – Текст: электронный.
52. Capillaroscopy: A Valuable Diagnostic Tool / S. S. Ocampo-Garza, M. A. Villarreal-Alarcón, A. V. Villarreal-Treviño, J. Ocampo-Candiani // *Actas Dermo-Sifiliograficas*. – 2019. – Vol. 110. – Capillaroscopy. – № 5. – P. 347-352.
53. Cardiac Dysfunction in Severely Burned Patients: Current Understanding of Etiology, Pathophysiology, and Treatment / C. Tapking, D. Popp, D. N. Herndon [et al.] // *Shock (Augusta, Ga.)*. – 2020. – Vol. 53. – № 6. – P. 669-678.
54. Cardiovascular responsiveness to vasopressin and α 1-Adrenergic receptor agonists after burn injury / A. E. Evans, P. G. Vana, H. M. LaPorte [et al.] // *Journal of Burn Care & Research*. – 2017. – Vol. 38. – № 2. – P. 90-98.
55. Carter S. A. Value of toe pulse waves in addition to systolic pressures in the assessment of the severity of peripheral arterial disease and critical limb ischemia / S. A. Carter, R. B. Tate // *Journal of Vascular Surgery*. – 1996. – Vol. 24. – № 2. – P. 258-265.
56. Changes in cardiac physiology after severe burn injury / F. N. Williams, D. N. Herndon, O. E. Suman [et al.] // *Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association*. – 2011. – Vol. 32. – № 2. – P. 269-274.

57. Clinical review: the critical care management of the burn patient / J. A. Snell, N.-H. W. Loh, T. Mahambrey, K. Shokrollahi // *Critical Care* (London, England). – 2013. – Vol. 17. – Clinical review. – № 5. – P. 241.
58. Cohort mortality study of dust exposed miners in iron mine / Liang-ping Su, Hong-yu Guan, Li-fan Zhao [et al.] // *Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi*. – 2006. – Vol. 24. – № 6. – P. 360-363.
59. Comparison of Efficacies of Commonly Used Hypertension Treatment Modalities: A Retrospective Study of 1900 Participants in a Hypertension Clinic / X. Zhao, A. Dahal, Q. Yang [et al.] // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2020. – Vol. 26. – Текст : электронный.
60. Cox J. Predictors of pressure ulcers in adult critical care patients / J. Cox // *American Journal of Critical Care: An Official Publication, American Association of Critical-Care Nurses*. – 2011. – Vol. 20. – № 5. – P. 364-375.
61. Cox J. Pressure Injury Risk Factors in Adult Critical Care Patients: A Review of the Literature / J. Cox // *Ostomy/Wound Management*. – 2017. – Vol. 63. – № 11. – P. 30-43.
62. Cutaneous optical coherence tomography for longitudinal volumetric assessment of intradermal volumes in a mouse model / K. Schuetzenberger, M. Pfister, A. Messner [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 42-45.
63. Demidova-Rice T. N. Wound Healing Angiogenesis: Innovations and Challenges in Acute and Chronic Wound Healing / T. N. Demidova-Rice, J. T. Durham, I. M. Herman // *Advances in Wound Care*. – 2012. – Vol. 1. – Wound Healing Angiogenesis. – № 1. – P. 17-22.
64. Demling R. H. Burns: what are the pharmacological treatment options? / R. H. Demling // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2008. – Vol. 9. – Burns. – № 11. – P. 1895-1908.

65. Dermoscopic insight into skin microcirculation--Burn depth assessment / K. Mihara, T. Nomiya, K. Masuda [et al.] // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2015. – Vol. 41. – № 8. – P. 1708-1716.
66. Devgire V. Raynaud's phenomenon / V. Devgire, M. Hughes // *British Journal of Hospital Medicine*. – 2019. – Vol. 80. – № 11. – P. 658-664.
67. Diazoxide accelerates wound healing by improving EPC function / L. Zp, X. Rj, Y. H [et al.] // *Frontiers in bioscience*. – 2016. – Vol. 21. – № 5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27100489/> (дата обращения: 02.06.2022) - Текст : электронный.
68. Drug-induced lupus erythematosus / C. D. Vedove, M. Del Giglio, D. Schena, G. Girolomoni // *Archives of Dermatological Research*. – 2009. – Vol. 301. – № 1. – P. 99-105.
69. Drug-induced Raynaud's phenomenon: beyond β -adrenoceptor blockers / C. Khouri, S. Blaise, P. Carpentier [et al.] // *British Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 82. – № 1. – P. 6-16.
70. Early burn wound excision significantly reduces blood loss / M. H. Desai, D. N. Herndon, L. Broemeling [et al.] // *Annals of Surgery*. – 1990. – Vol. 211. – № 6. – P. 753-759; discussion 759-762.
71. Effect of a calcium-channel blocker (verapamil) on the morphology, cytoskeleton and collagenase activity of human skin fibroblasts / R. F. Boggio, V. M. Freitas, F. M. Cassiola [et al.] // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2011. – Vol. 37. – № 4. – P. 616-625.
72. Effect of a supervised exercise and physiotherapy program on surgical interventions in children with thermal injury / M. M. Celis, O. E. Suman, T. T. Huang [et al.] // *The Journal of Burn Care & Rehabilitation*. – 2003. – Vol. 24. – № 1. – P. 57-61.
73. Effects of angiotensin II receptor signaling during skin wound healing / Takeda H, Katagata Y, Hozumi Y, Kondo S. // *The American journal of pathology*. –

2004. – Vol. 165. – № 5. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15509535/>
(дата обращения: 02.06.2022) - Текст : электронный

74. Effects of change in the activity of vacuolar adenosine triphosphatase of myocardial lysosome on myocardial damage in rats after severe burn and its mechanism / X. P. Yan, D. X. Zhang, T. T. Yan [et al.] // Chinese Journal of Burns. – 2017. – Vol. 33. – № 5. – P. 295-300.

75. Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children / W. Xiao-Wu, D. N. Herndon, M. Spies [et al.] // Archives of Surgery. – 2002. – Vol. 137. – № 9. – P. 1049-1054.

76. Effects of early excision and aggressive enteral feeding on hypermetabolism, catabolism, and sepsis after severe burn / D. W. Hart, S. E. Wolf, D. L. Chinkes [et al.] // The Journal of Trauma. – 2003. – Vol. 54. – № 4. – P. 755-761; discussion 761-764.

77. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials / E. Marret, O. Kurdi, P. Zufferey, F. Bonnet // Anesthesiology. – 2005. – Vol. 102. – № 6. – P. 1249-1260.

78. Effects of oxandrolone on outcome measures in the severely burned: a multicenter prospective randomized double-blind trial / S. E. Wolf, L. S. Edelman, N. Kemalyan [et al.] // Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association. – 2006. – Vol. 27. – P. 131-139; discussion 140-141.

79. Elements affecting wound healing time: An evidence based analysis / H. Khalil, M. Cullen, H. Chambers [et al.] // Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society. – 2015. – Vol. 23. – № 4. – P. 550-556.

80. Endothelial Function Is Impaired in Patients Receiving Antihypertensive Drug Treatment Regardless of Blood Pressure Level: FMD-J Study (Flow-Mediated

- Dilation Japan) / T. Maruhashi, J. Soga, N. Fujimura [et al.] // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 70. – № 4. – P. 790-797.
81. Epidemiology and outcomes of burn injury among older adults in a Ghanaian tertiary hospital / J. Bayuo, P. Agbenorku, R. Amankwa, M. Agbenorku // *Burns Open*. – 2018. – Vol. 2. – № 2. – P. 98-103.
82. Full-field optical coherence tomography: novel imaging technique for extemporaneous high-resolution analysis of mucosal architecture in human gut biopsies / L. Quénehervé, R. Olivier, M. J. Gora [et al.] // *Gut*. – 2021. – Vol. 70. – № 1. – P. 6-8.
83. Gardner A. W. Management of lower extremity peripheral arterial disease / A. W. Gardner, A. Afaq // *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. – 2008. – Vol. 28. – № 6. – P. 349-357.
84. Greenhalgh D. G. Management of Burns / D. G. Greenhalgh // *The New England Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 380. – № 24. – P. 2349-2359.
85. Hagberg J. M. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update / J. M. Hagberg, J. J. Park, M. D. Brown // *Sports Medicine*. – 2000. – Vol. 30. – № 3. – P. 193-206.
86. Hanna V. S. Synopsis of arachidonic acid metabolism: A review / V. S. Hanna, E. A. A. Hafez // *Journal of Advanced Research*. – 2018. – Vol. 11. – P. 23-32.
87. Hassan B. A. Propranolol in treatment of huge and complicated infantile hemangiomas in egyptian children / B. A. Hassan, K. S. Shreef // *Dermatology Research and Practice*. – 2014. – Vol. 2014. – Текст: электронный.
88. Helm P. Restoration of function / P. Helm, D. N. Herndon, B. Delateur // *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*. – 2007. – Vol. 28. – № 4. – P. 611-614.
89. Hines E. A. Ulcer of the leg due to arteriosclerosis and ischemia occurring in the presence of hypertensive disease (hypertensive-ischemic ulcers); a preliminary report / E. A. Hines, E. M. Farber // *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 1947. – Vol. 32. – № 3. – P. 323.

90. Hines E. A. Ulcer of the leg due to arteriosclerosis and ischemia occurring in the presence of hypertensive disease (hypertensive-ischemic ulcers) a preliminary report / E. A. Hines, E. M. Farber // Proceedings of the Annual Meeting. Central Society for Clinical Research (U.S.). – 1946. – Vol. 19. – P.15.
91. Hogeling M. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas / M. Hogeling, S. Adams, O. Wargon // Pediatrics. – 2011. – Vol. 128. – № 2. – P. 259-266.
92. Holavanahalli R. K. Long-Term Outcomes in Patients Surviving Large Burns: The Musculoskeletal System / R. K. Holavanahalli, P. A. Helm, K. J. Kowalske // Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association. – 2016. – Vol. 37. – № 4. – P. 243-254.
93. Huang Y. Roles of ischemia and hypoxia and the molecular pathogenesis of post-burn cardiac shock / Y. Huang, Z. Li, Z. Yang // Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. – 2003. – Vol. 29. – № 8. – P. 828-833.
94. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients / D. C. Gore, D. L. Chinkes, D. W. Hart [et al.] // Critical Care Medicine. – 2002. – Vol. 30. – № 11. – P. 2438-2442.
95. Hypertension after injury among burned combat veterans: A retrospective cohort study / I. J. Stewart, J. A. Sosnov, B. D. Snow [et al.] // Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. – 2017. – Vol. 43. – № 2. – P. 290-296.
96. Hypertensive leg ulcers: epidemiological characteristics and prognostic factors for healing in a prospective cohort / P. Senet, N. Beneton, C. Debure [et al.] // Annales De Dermatologie Et De Venereologie. – 2012. – Vol. 139. – № 5. – P. 346-349.
97. Hypertrophic scarring and keloids: pathomechanisms and current and emerging treatment strategies / G. G. Gauglitz, H. C. Korting, T. Pavicic [et al.] // Molecular Medicine (Cambridge, Mass.). – 2011. – Vol. 17. – № 1-2. – P. 113-125.
98. Impact of betablockers on general and local outcome in patients hospitalized for lower extremity peripheral artery disease: The COPART Registry / T. Mirault,

A. Galloula, J.-P. Cambou [et al.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96. – № 5. – Текст: электронный.

99. Importance of microcirculation in plastic surgery / S. Langer, T. Galla, H. U. Steinau [et al.] // *Handchirurgie, Mikrochirurgie, Plastische Chirurgie: Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Handchirurgie: Organ Der Deutschsprachigen Arbeitsgemeinschaft Fur Mikrochirurgie Der Peripheren Nerven Und Gefasse: Organ Der V.* – 2004. – Vol. 36. – № 4. – P. 197-204.

100. Incidence of post burn hypertensive crisis in patients admitted to two burn centers and a community hospital in the United States / L. Brizio-Molteni, A. Molteni, L. C. Cloutier, S. Rainey // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery*. – 1979. – Vol. 13. – № 1. – P. 21-28.

101. Increased calcium levels alter cellular and molecular events in wound healing / A. Sank, M. Chi, T. Shima [et al.] // *Surgery*. – 1989. – Vol. 106. – № 6. – P. 1141-1147; discussion 1147-1148.

102. Increased Rate of Long-term Mortality Among Burn Survivors: A Population-based Matched Cohort Study / S. A. Mason, A. B. Nathens, J. P. Byrne [et al.] // *Annals of Surgery*. – 2019. – Vol. 269. – № 6. – P. 1192-1199.

103. Insight in microcirculation and histomorphology during burn shock treatment using in vivo confocal-laser-scanning microscopy / M. A. Altintas, A. A. Altintas, M. Guggenheim [et al.] // *Journal of Critical Care*. – 2010. – Vol. 25. – № 1. – P. 475-481.

104. Intralesional treatment for keloids and hypertrophic scars: a review / J. A. Ledon, J. Savas, K. Franca [et al.] // *Dermatologic Surgery: Official Publication for American Society for Dermatologic Surgery [et Al.]*. – 2013. – Vol. 39. – № 12. – P. 1745-1757.

105. Jeschke M. G. Postburn Hypermetabolism: Past, Present, and Future / M. G. Jeschke // *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*. – 2016. – Vol. 37. – Postburn Hypermetabolism. – № 2. – P. 86-96.

106. Jung P. Capillaroscopy of toes / P. Jung, F. Trautinger // *Journal of the German Society of Dermatology*. – 2013. – Vol. 11. – № 9. – P. 855-866.
107. Michael Giretzlehner, Isabell Ganitzer and Herbert Haller. Technical and Medical Aspects of Burn Size Assessment and Documentation. *Medicina*. 2021. – Vol.57. - № 3. - Текст: электронный.
108. Kuang J. Comparative efficacy and safety of verapamil and triamcinolone in keloid and hypertrophic scar treatment: a meta-analysis / J. Kuang, P. An, W. Li // *Journal of Cosmetic and Laser Therapy: Official Publication of the European Society for Laser Dermatology*. – 2021. – Vol. 23. – № 1-2. – P. 26-34.
109. Lam N. N. The use of propranolol in adult burn patients: Safety and outcome influence / N. N. Lam, P. Q. Khanh, N. H. An. // *Burns*. – 2021. – The use of propranolol in adult burn patients. – Текст : электронный
110. Langemo D. K. Skin fails too: acute, chronic, and end-stage skin failure / D. K. Langemo, G. Brown // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2006. – Vol. 19. – Skin fails too. – № 4. – P. 206-211.
111. Lee R. M. Vascular structural and functional changes: their association with causality in hypertension: models, remodeling and relevance / R. M. Lee, J. G. Dickhout, S. L. Sandow // *Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension*. – 2017. – Vol. 40. – № 4. – P. 311-323.
112. Levine L. A. Peyronie's disease: A contemporary review of non-surgical treatment / L. A. Levine // *Arab Journal of Urology*. – 2013. – Vol. 11. – Peyronie's disease. – № 3. – P. 278-283.
113. Lo Y. Use of calcium channel blockers in dermatology: a narrative review / Y. Lo, L.-Y. Lin, T.-F. Tsai // *Expert Review of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 481-489.
114. Long term mortality in a population-based cohort of adolescents, and young and middle-aged adults with burn injury in Western Australia: A 33-year study / J. M. Duke, J. H. Boyd, S. M. Randall, F. M. Wood // *Accident; Analysis and Prevention*. – 2015. – Vol. 85. – P. 118-124.

115. Long-term persistence of the pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke, G. G. Gauglitz, G. A. Kulp [et al.] // *PloS One*. – 2011. – Vol. 6. – № 7. – Текст: электронный.
116. M R. Non-invasive diagnostics in wound healing: where are we now and where should we go? / R. M, I. M. // *Journal of wound care*. – 2019. – Vol. 28. – Non-invasive diagnostics in wound healing. – № 12. – Текст : электронный.
117. Malphrus E. A Novel Association of Martorell Ulcer With Liddle Syndrome / E. Malphrus, K. Couch, J. W. Chao // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2019. – Vol. 32. – № 11. – P. 1-2.
118. Martinez-Lemus L. A. The dynamic structure of arterioles / L. A. Martinez-Lemus // *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. – 2012. – Vol. 110. – № 1. – P. 5-11.
119. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: a model of ischemic subcutaneous arteriolosclerosis / J. Hafner, S. Nobbe, H. Partsch [et al.] // *Archives of Dermatology*. – 2010. – Vol. 146. – № 9. – P. 961-968.
120. Martorell hypertensive ischemic leg ulcer: an underdiagnosed Entity© / A. Alavi, D. Mayer, J. Hafner, R. G. Sibbald // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2012. – Vol. 25. – № 12. – P. 563-572; quiz 573-574.
121. Martorell's Ulcer: Diagnostic and Therapeutic Challenge / A. P. F. Lima Pinto, N. A. Silva, C. T. Osorio [et al.] // *Case Reports in Dermatology*. – 2015. – Vol. 7. – № 2. – P. 199-206.
122. Marwa N. P. Provision of care to hospitalized pediatric burn patients: a qualitative study among nurses at Muhimbili National Hospital, Dar es Salaam, Tanzania / N. P. Marwa, E. A. M. Tarimo // *BMC nursing*. – 2019. – Vol. 18. – P. 8.
123. McGill J. B. Optimal use of beta-blockers in high-risk hypertension: a guide to dosing equivalence / J. B. McGill // *Vascular Health and Risk Management*. – 2010. – Vol. 6. – P. 363-372.

124. Melanoma and Non-Melanoma Skin Cancer Associated with Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitors, Angiotensin-Receptor Blockers and Thiazides: A Matched Cohort Study / Nardone B, Majewski S, Kim As [et al.]. // Drug safety. – 2017. – Vol. 40. № 3. – Текст : электронный.
125. Meyers D. G. Incidence of cardiac events in burned patients / D. G. Meyers, S. M. Hoestje, R. A. Korentager // Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. – 2003. – Vol. 29. – № 4. – P. 367-368.
126. Microenvironment and microbiology of skin wounds: the role of bacterial biofilms and related factors / A. Scalise, A. Bianchi, C. Tartaglione [et al.] // Seminars in Vascular Surgery. – 2015. – Vol. 28. – № 3-4. – P. 151-159.
127. Mileti E. Management of portal hypertension in children / E. Mileti, P. Rosenthal // Current Gastroenterology Reports. – 2011. – Vol. 13. – № 1. – P. 10-16.
128. Morakinyo A. O. Antireproductive effect of calcium channel blockers on male rats / A. O. Morakinyo, B. O. Iranloye, O. A. Adegoke // Reproductive Medicine and Biology. – 2009. – Vol. 8. – № 3. – P. 97-102.
129. Morton L. M. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds / L. M. Morton, T. J. Phillips // Journal of the American Academy of Dermatology. – 2016. – Vol. 74. – № 4. – P. 589-605; quiz 605-606.
130. Nailfold capillaroscopy in systemic diseases: short overview for internal medicine / A. Dima, I. Berza, D. N. Popescu, M. I. Parvu // Romanian Journal of Internal Medicine = Revue Roumaine De Medecine Interne. – 2021. – Vol. 59. – № 3. – P. 201-217.
131. Nirala N. Noninvasive Diagnostic Methods for Better Screening of Peripheral Arterial Disease / N. Nirala, R. Periyasamy, A. Kumar // Annals of Vascular Surgery. – 2018. – Vol. 52. – P. 263-272.
132. Nobbe S. [Martorell Hypertensive Ischaemic Leg Ulcer] / S. Nobbe, J. Hafner // Zentralblatt Fur Chirurgie. – 2015. – Vol. 140. – № 5. – P. 542-546.

133. Noninvasive assessment of cutaneous wound healing using ultrahigh-resolution optical coherence tomography / M. J. Cobb, Y. Chen, R. A. Underwood [et al.] // *Journal of Biomedical Optics*. – 2006. – Vol. 11. – № 6. – Текст: электронный.
134. Novel Insights on Understanding of Keloid Scar: Article Review / W. Mari, S. G. Alsabri, N. Tabal [et al.] // *The Journal of the American College of Clinical Wound Specialists*. – 2015. – Vol. 7. – № 1-3. – P. 1-7.
135. Okonkwo U. A. Diabetes and Wound Angiogenesis / U. A. Okonkwo, L. A. DiPietro // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 1419.
136. Oliva I. Toe pulse wave analysis in obliterating atherosclerosis / I. Oliva, K. Roztočil // *Angiology*. – 1983. – Vol. 34. – № 9. – P. 610-619.
137. Optical coherence tomography: assessment of coronary artery disease and guide to percutaneous coronary intervention / I. Iftikhar, N. Javed, H. S. Khan [et al.] // *Scottish Medical Journal*. – 2021. – Vol. 66. – № 1. – P. 29-33.
138. Optical Coherence Tomography for Noninvasive Diagnosis and Subtyping of Basal Cell Carcinoma: A Prospective Cohort Study / K. A. E. Sinx, E. van Loo, E. H. J. Tonk [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2020. – Vol. 140. – № 10. – P. 1962-1967.
139. Painful Leg Ulceration in a Poorly Controlled Hypertensive Patient: A Case Report of Martorell Ulcer / H. K. Malhi, A. Didan, S. Ponosh, S. P. Kumarasinghe // *Case Reports in Dermatology*. – 2017. – Vol. 9. – № 1. – P. 95-102.
140. Palamaras I. Calcium antagonists in dermatology: a review of the evidence and research-based studies / I. Palamaras, K. Kyriakis // *Dermatology Online Journal*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 8.
141. Panuncialman J. The science of wound bed preparation / J. Panuncialman, V. Falanga // *Clinics in Plastic Surgery*. – 2007. – Vol. 34. – № 4. – P. 621-632.

142. Sharath Chandra Vikram Paravastu / Beta blockers for peripheral arterial disease / S. C. V. Paravastu, D. A. Mendonca, A. Da Silva // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2013. – № 9. – Текст: электронный.
143. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds / C. Hall, C. Hardin, C. J. Corkins [et al.] // Comprehensive Physiology. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 371-405.
144. Pathophysiologic response to severe burn injury / M. G. Jeschke, D. L. Chinkes, C. C. Finnerty [et al.] // Annals of Surgery. – 2008. – Vol. 248. – № 3. – P. 387-401.
145. Pathophysiological response to burn injury in adults / M. Stanojic, A. Abdullahi, S. Rehou [et al.] // Annals of surgery. – 2018. – Vol. 267. – № 3. – P. 576-584.
146. Pereira C. T. Altering metabolism / C. T. Pereira, K. D. Murphy, D. N. Herndon // The Journal of Burn Care & Rehabilitation. – 2005. – Vol. 26. – № 3. – P. 194-199.
147. Peripheral vasoconstriction induced by β -adrenoceptor blockers: a systematic review and a network meta-analysis / K. Khouri, J. T, B. S [et al.] // British journal of clinical pharmacology. – 2016. – Vol. 82. – № 2. – Текст: электронный.
148. Phototoxicity to diuretics and antidiabetics in the cultured keratinocyte cell line HaCaT: evaluation by clonogenic assay and single cell gel electrophoresis Comet assay) / E. Selvaag, A. B. Petersen, R. Gniadecki [et al.] // Photodermatology, Photoimmunology & Photomedicine. – 2002. – Vol. 18. – № 2. – P. 90-95.
149. Potential prognostic factors for delayed healing of common, non-traumatic skin ulcers: A scoping review / D. A. Jenkins, S. Mohamed, J. K. Taylor [et al.] // International Wound Journal. – 2019. – Vol. 16. – № 3. – P. 800-812.
150. Prabha N. Beta-blockers in dermatology / N. Prabha, N. Chhabra, R. Arora // Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. – 2017. – Vol. 83. – № 3. – P. 399-407.

151. Presenting hypertension, burn injury, and mortality in combat casualties / A. J. Davidson, S.-A. E. Ferencz, J. A. Sosnov [et al.] // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2018. – Vol. 44. – № 2. – P. 298-304.
152. Pressure ulcers in intensive care patients: a review of risks and prevention / J. A. Keller, J. Wille, B. van Ramshorst, C. van der Werken // *Intensive Care Medicine*. – 2002. – Vol. 28. – № 10. – P. 1379-1388.
153. Prevalence and Predictors of Posttraumatic Stress Symptomatology Among Burn Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Giannoni-Pastor, F. J. Eiroa-Orosa, S. G. Fidel Kinori [et al.] // *Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association*. – 2016. – Vol. 37. – № 1. – P. 79-89.
154. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults / A. Ali, D. N. Herndon, A. Mamachen [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19. – P. 217.
155. Propranolol: Effectiveness and Failure in Infantile Cutaneous Hemangiomas / A. D. Praticò, F. Caraci, P. Pavone [et al.] // *Drug Safety - Case Reports*. – 2015. – Vol. 2. – Propranolol. – № 1. – P. 6.
156. Propranolol potentiates the anti-angiogenic effects and anti-tumor efficacy of chemotherapy agents: implication in breast cancer treatment / Pasquier E, Ciccolini J, Carre M [et al.] // *Oncotarget*. – 2011. – Vol. 2. – Текст: электронный.
157. Propranolol-exacerbated mesenteric ischemia in a patient with hyperthyroidism / A. S. Köksal, O. Uskudar, S. Köklü [et al.] // *The Annals of Pharmacotherapy*. – 2005. – Vol. 39. – № 3. – P. 559-562.
158. Pulse Waves in the Lower Extremities as a Diagnostic Tool of Peripheral Arterial Disease and Predictor of Mortality in Elderly Chinese / Sheng Cs, Li Y, Huang Qf [et al.] // *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. – 2016. – Vol. 67. – № 3. – Текст: электронный.
159. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review / C. Smolle, J. Cambiaso-Daniel, A. A. Forbes [et al.] // *Burns: Journal of the*

International Society for Burn Injuries. – 2017. – Vol. 43. – Recent trends in burn epidemiology worldwide. – № 2. – P. 249-257.

160. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020 / A. Hughes, S. K. Almeland, T. Leclerc [et al.] // Burns. – 2021. – Vol. 47. – № 2. – P. 349-370.

161. Retinal and choroidal vascular structures are affected in axial spondyloarthritis: an optical coherence tomography study / A. B, A. F, I. Mu [et al.] // International ophthalmology. – 2020. – Vol. 40. – № 8. – Текст: электронный.

162. Retrospective analysis on thermal injuries in children-Demographic, etiological and clinical data of German and Austrian pediatric hospitals 2006-2015-Approaching the new German burn registry / L. C. Tegtmeyer, G. R. Herrstadt, S. L. Maier [et al.] // Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. – 2018. – Vol. 44. – № 1. – P. 150-157.

163. Right-left correlation of the sympathetically induced fluctuations of photoplethysmographic signal in diabetic and non-diabetic subjects / A. Buchs, Y. Slovik, M. Rapoport [et al.] // Medical & Biological Engineering & Computing. – 2005. – Vol. 43. – № 2. – P. 252-257.

164. Ripa A. L. Regeneration of Dermis: Scarring and Cells Involved / A. L. Ripa, E. P. Kalabusheva, E. A. Vorotelyak // Cells. – 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 607.

165. Risk factors for actinic keratosis in eight European centres: a case-control study / T. A, U. M, A. Z [et al.] // The British journal of dermatology. – 2012. – Vol. 167 Suppl 2. – Текст: электронный.

166. Risk of subsequent cutaneous malignancy in patients with prior keratinocyte carcinoma: a systematic review and meta-analysis / S. C. Flohil, R. J. T. van der Leest, L. R. Arends [et al.] // European Journal of Cancer. – 2013. – Vol. 49. – № 10. – P. 2365-2375.

167. Role of Vascular Adaptation in Determining Systolic Blood Pressure in Young Adults / Shikai Yu, Jessica E. Middlemiss, Chiara Nardin [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2020. – Vol. 9. – № 7. – Текст: электронный.
168. Safety and effectiveness of propranolol in severely burned patients: systematic review and meta-analysis / R. Manzano-Nunez, H. A. García-Perdomo, P. Ferrada [et al.] // *World journal of emergency surgery*. – 2017. – Vol. 12. – P. 11.
169. Safiri S. Presenting hypertension, burn injury, and mortality in combat casualties: Methodological issues / S. Safiri, E. Ayubi // *Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries*. – 2018. – Vol. 44. – № 5. – P. 1372-1373.
170. Saki N. Comparing the Efficacy of Intralesional Triamcinolone Acetonide With Verapamil in Treatment of Keloids: A Randomized Controlled Trial / Saki N, M. R, Nozari F. // *Dermatology practical & conceptual*. – 2019. – Vol. 9. – Текст: электронный.
171. Sasor S. E. Upper Extremity Burns in the Developing World: A Neglected Epidemic / S. E. Sasor, K. C. Chung // *Hand Clinics*. – 2019. – Vol. 35. – Upper Extremity Burns in the Developing World. – № 4. – P. 457-466.
172. Schnier B. R. Hypertensive ischemic ulcer. A review of 40 cases / B. R. Schnier, S. G. Sheps, J. L. Juergens // *The American Journal of Cardiology*. – 1966. – Vol. 17. – № 4. – P. 560-565.
173. Shah R. G. Biomechanical analysis of decellularized dermis and skin: Initial in vivo observations using optical cohesion tomography and vibrational analysis / R. G. Shah, D. DeVore, F. H. Silver // *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*. – 2018. – Vol. 106. – № 5. – P. 1421-1427.
174. Shahin S. M. Pressure ulcer prevalence and incidence in intensive care patients: a literature review / E. S. M. Shahin, T. Dassen, R. J. G. Halfens // *Nursing in Critical Care*. – 2008. – Vol. 13. – № 2. – P. 71-79.

175. Sharma R. K. Topical amiloride delays healing of deep thermal wounds in albino rabbits / R. K. Sharma, B. Gupta, B. Gupta // *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2014. – Vol. 58. – № 3. – P. 251-261.
176. Signaling mechanism underlying the promotion of keratinocyte migration by angiotensin II / H. Sakai, K. Matsuura, Y. Tanaka [et al.] // *Molecular Pharmacology*. – 2015. – Vol. 87. – № 2. – P. 277-285.
177. Silver F. H. «Virtual Biopsies» of Normal Skin and Thermal and Chemical Burn Wounds / F. H. Silver, R. Shah // *Advances in Skin & Wound Care*. – 2020. – Vol. 33. – № 6. – P. 307-312.
178. Silver F. The «Virtual Biopsy» of Cancerous Lesions in 3D: Non-Invasive Differentiation between Melanoma and Other Lesions Using Vibrational Optical Coherence Tomography - PubMed / F. Silver. – Текст : электронный.
179. Simplified blood pressure measurement approaches and implications for hypertension screening: the Atherosclerosis Risk in Communities study / Y. Lu, O. Tang, T. M. Brady [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2021. – Vol. 39. – № 3. – P. 447-452.
180. Sison J. Asian management of hypertension: Current status, home blood pressure, and specific concerns in Philippines (a country report) / J. Sison, R. Divinagracia, J. Nailes // *Journal of Clinical Hypertension*. – 2020. – Vol. 22. – № 3. – P. 504-507.
181. Skin Burns: Review of Molecular Mechanisms and Therapeutic Approaches / L. Roshangar, J. Soleimani Rad, R. Kheirjou [et al.] // *Wounds: A Compendium of Clinical Research and Practice*. – 2019. – Vol. 31. – № 12. – P. 308-315.
182. Spigulis J. Optical noninvasive monitoring of skin blood pulsations / J. Spigulis // *Applied Optics*. – 2005. – Vol. 44. – № 10. – P. 1850-1857.
183. Srinivasan A. V. Propranolol: A 50-Year Historical Perspective / A. V. Srinivasan // *Annals of Indian Academy of Neurology*. – 2019. – Vol. 22. – Propranolol. – № 1. – P. 21-26.

184. Stem cells and growth factors in wound healing / M. Piękła, P. Langa, P. Kosikowska, P. Trzonkowski // *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*. – 2015. – Vol. 69. – P. 874-885.
185. Stylianou N. A review of the international Burn Injury Database (iBID) for England and Wales: descriptive analysis of burn injuries 2003-2011 / N. Stylianou, I. Buchan, K. W. Dunn // *BMJ open*. – 2015. – Vol. 5. – № 2. – Текст: электронный.
186. Sun S. Mechanisms of adrenergic β -antagonist for wounds and its application prospect in diabetic foot ulcers / S. Sun, J. Ma, X. Ran // *Chinese Journal of Reparative and Reconstructive Surgery*. – 2020. – Vol. 34. – № 12. – P. 1630-1634.
187. Sung Y. H. Factors affecting the healing of pressure ulcers in a Korean acute care hospital / Y. H. Sung, K. H. Park // *Journal of Wound, Ostomy, and Continence Nursing: Official Publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. – 2011. – Vol. 38. – № 1. – P. 38-45.
188. Systematic review of the effect of propranolol on hypermetabolism in burn injuries / T. Núñez-Villaveirán, M. Sánchez, P. Millán, A. García-de-Lorenzo // *Medicina Intensiva*. – 2015. – Vol. 39. – № 2. – P. 101-113.
189. The differential effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers with respect to foot ulcer and limb amputation in those with diabetes / D. J. Margolis, O. Hoffstad, S. Thom [et al.] // *Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society*. – 2010. – Vol. 18. – № 5. – P. 445-451.
190. The effect of an angiotensin converting enzyme inhibitor on intestinal wound healing / I. Ys, B. N, K. C [et al.] // *The Journal of surgical research*. – 2005. – Vol. 128. – № 1. – Текст: электронный.
191. The Effect of Pre-existing Seizure Disorders on Mortality and Hospital Length of Stay Following Burn Injury / K. Atwell, C. Bartley, B. Cairns, A.

Charles // Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association. – 2019. – Vol. 40. – № 6. – P. 979-982.

192. The effectiveness and safety of beta antagonist in burned patients: A systematic review and meta-analysis / J. Ma, D. Hu, Z. Feng [et al.] // International Wound Journal. – 2020. – Vol. 17. – № 6. – P. 1881-1892.

193. The external microenvironment of healing skin wounds / C. R. Kruse, K. Nuutila, C. C. Y. Lee [et al.] // Wound Repair and Regeneration: Official Publication of the Wound Healing Society and the European Tissue Repair Society. – 2015. – Vol. 23. – № 4. – P. 456-464.

194. The metabolic stress response to burn trauma: current understanding and therapies / C. Porter, R. G. Tompkins, C. C. Finnerty [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – The metabolic stress response to burn trauma. – № 10052. – P. 1417-1426.

195. The non-healing wound / F. Pfeffer, E. von Dobschuetz, H. Riediger [et al.] // MMW Fortschritte der Medizin. – 2004. – Vol. 146. – № 44. – P. 45-48.

196. The Role of the Pharmacist in the Treatment of Patients with Infantile Hemangioma Using Propranolol / S. Castaneda, S. Melendez-Lopez, E. Garcia [et al.] // Advances in Therapy. – 2016. – Vol. 33. – № 10. – P. 1831-1839.

197. The therapeutic efficacy of propranolol in children with recurrent primary epistaxis / B. Bjelakovic, M. Bojanovic, S. Lukic [et al.] // Drug Design, Development and Therapy. – 2013. – Vol. 7. – P. 127-129.

198. Therapeutic strategies for enhancing angiogenesis in wound healing / A. P. Veith, K. Henderson, A. Spencer [et al.] // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2019. – Vol. 146. – P. 97-125.

199. Thiazide and loop diuretics / D. A. Sica, B. Carter, W. Cushman, L. Hamm // Journal of Clinical Hypertension. – 2011. – Vol. 13. – № 9. – P. 639-643.

200. Topical amiloride ointment accelerates healing of mechanical skin ulcers in albino rabbits and patients / B. Gupta, P. Arora, V. S. Singh, S. K. Bhargava //

Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology. – 2006. – Vol. 28. – № 2. – P. 101-107.

201. Transdermal Nicotine Application Attenuates Cardiac Dysfunction after Severe Thermal Injury / L. Claassen, S. Papst, K. Reimers [et al.] // BioMed Research International. – 2015. – Vol. 2015. – Текст: электронный.

202. Use of antihypertensive drugs and risk of keratinocyte carcinoma: A meta-analysis of observational studies / H. Tang, S. Fu, S. Zhai [et al.] // Pharmacoeconomics and Drug Safety. – 2018. – Vol. 27. – № 3. – P. 279-288.

203. Use of antihypertensive drugs and risk of skin cancer / S. a. J. Schmidt, M. Schmidt, F. Mehnert [et al.] // Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology: JEADV. – 2015. – Vol. 29. – № 8. – P. 1545-1554.

204. Use of Optical Coherence Tomography (OCT) in Aesthetic Skin Assessment-A Short Review / M. Kislevitz, Y. Akgul, C. Wamsley [et al.] // Lasers in Surgery and Medicine. – 2020. – Vol. 52. – № 8. – P. 699-704.

205. Verapamil in conjunction with pressure therapy in the treatment of pathologic scar due burn injury / G. Ramos-Gallardo, A. Miranda-Altamirano, R. Valdes-López [et al.] // Revista Medica Del Instituto Mexicano Del Seguro Social. – 2016. – Vol. 54. – № 4. – P. 454-457.

206. Verapamil-containing silicone gel reduces scar hypertrophy / J. Choi, Y. N. Han, E. Y. Rha [et al.] // International Wound Journal. – 2021. – Vol. 18. – № 5. – P. 647-656.

207. Visualizing and quantifying cutaneous microvascular reactivity in humans by use of optical coherence tomography: impaired dilator function in diabetes / R. Argarini, R. A. McLaughlin, S. Z. Joseph [et al.] // American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism. – 2020. – Vol. 319. – № 5. – P. 923-931.

208. Washington C. Management of ischemic colitis / C. Washington, J. C. Carmichael // Clinics in Colon and Rectal Surgery. – 2012. – Vol. 25. – № 4. – P. 228-235.

209. Weledji E. P. Treatment of the diabetic foot - to amputate or not? / E. P. Weledji, P. Fokam // BMC surgery. – 2014. – Vol. 14. – P. 83.
210. WHO. Burns. – URL: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/burns> (дата обращения: 01.06.2022). – Текст : электронный.
211. Wilkinson H. N. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes / H. N. Wilkinson, M. J. Hardman // Open Biology. – 2020. – Vol. 10. – Wound healing. – № 9. – P. 200-223.
212. Wirsing P. G. Martorell's Ulcer Successfully Treated by Wireless Microcurrent Stimulation Technology / P. G. Wirsing, M. Konstantakaki, K. A. Poulas // Advances in Skin & Wound Care. – 2019. – Vol. 32. – № 2. – P. 81-84.
213. Wound healing in rat cornea: the role of electric currents / B. Reid, B. Song, C. D. McCaig, M. Zhao // FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology. – 2005. – Vol. 19. – № 3. – P. 379-386.
214. XBP-1s is linked to suppressed gluconeogenesis in the Ebb phase of burn injury / N. C. Brooks, A. H. Marshall, N. Qa'aty [et al.] // Molecular Medicine. – 2013. – Vol. 19. – P. 72-78.
215. Xue M. Extracellular Matrix Reorganization During Wound Healing and Its Impact on Abnormal Scarring / M. Xue, C. J. Jackson // Advances in Wound Care. – 2015. – Vol. 4. – № 3. – P. 119-136.
216. β -blocker therapy for infantile hemangioma / S. P. Koh, P. Leadbitter, F. Smithers, S. T. Tan // Expert Review of Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 13. – № 8. – P. 899-915.

ПРИЛОЖЕНИЕ А.

Руководство пользователя программного обеспечения для определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов

ДОНЕЦКАЯ НАРОДНАЯ РЕСПУБЛИКА
Министерство образования и науки
Государственный комитет по науке и технологиям
Государственное учреждение «Научно-исследовательский и
проектно-конструкторский институт по автоматизации горных машин
«Автоматгормаш имени В.А. Антипова»
(ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова»)

УДК.004.685.2:004.932.2

0119D000063

Инв.№0/26

УТВЕРЖДАЮ

И.о. директора

_____ А.Ю. Довгань

« ___ » _____

Разработать программное обеспечение для работы на ПК определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов (создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов)

РУКОВОДСТВО ПОЛЬЗОВАТЕЛЯ

Донецк 2020

1 Запуск и главное окно информационной системы.

Для запуска информационной системы используйте ярлык «Рабочее место врача» на рабочем столе Windows. После запуска системы откроется главное окно системы МИС (рисунок 1).

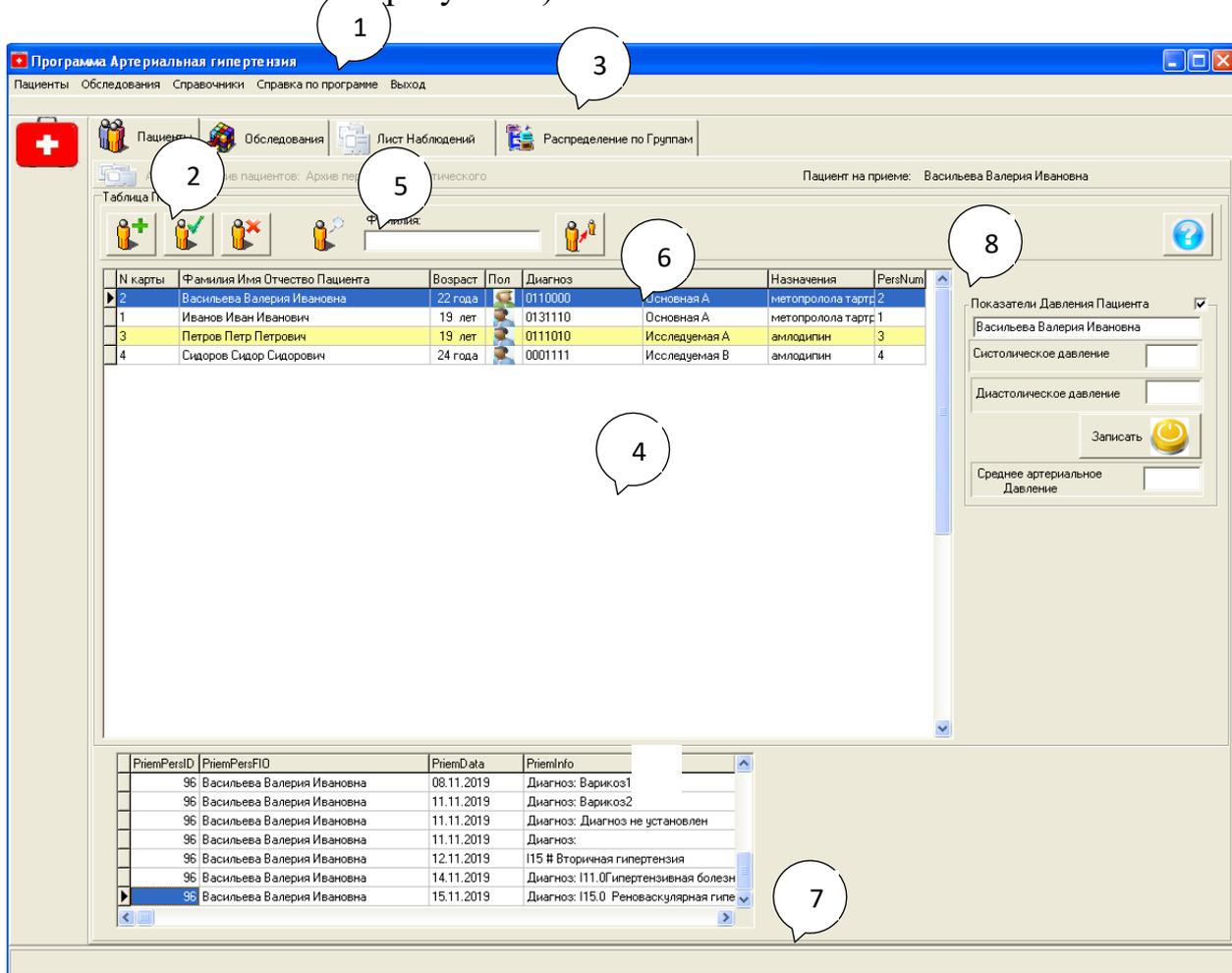


Рисунок 1 - Главное окно Вкладка «Пациенты».

Главное окно системы разделено на области.

1- Главное меню – содержит базовые команды для открытия окон пользователя, справочников, шаблонов и окон справки.

2 – Панель инструментов содержит ряд функциональных кнопок для работы с текущим окном пользователя или справочником.

3 - Панель управления окнами – список вкладок для выбора режима работы.

Список вкладок:

- Пациенты;
- Обследования;
- Лист наблюдений;
- Распределение по группам.

4 - Рабочая область - в зависимости от выбранного режима работы в центре окна выводится таблица пациентов, таблица обследований, листы назначений и т.д.

5 - Панель фильтрации используется для фильтрации (выборки) данных по заданному параметру.

6 - Таблица пациентов, используется для отображения информации о пациентах, занесенных в базу данных.

7- Полоса состояния – ряд панелей с краткими пояснениями состояния выполнения программы в Windows.

8 - Панель «Показатель давления пациента» используется для записи показателя давления.

Главное меню может содержать несколько вложенных уровней пунктов меню (рисунок 2).

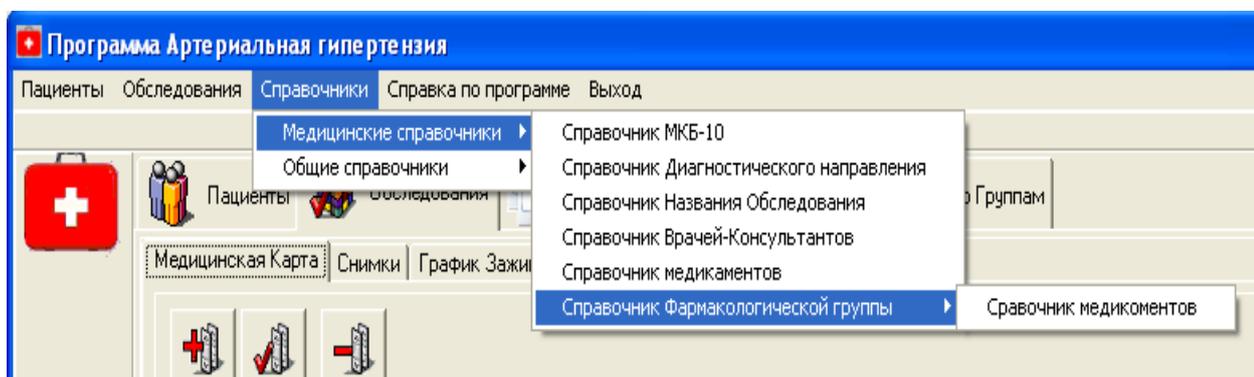


Рисунок 2 – Главное меню

Рабочие окна системы соответствуют названиям вкладок и содержат информацию о пациенте (пациентах) в виде таблиц данных.

Таблица пациентов состоит из записей. Активная запись выделена цветом и обозначена черным треугольником слева в первом столбце таблицы.

Имя и фамилия пациента выводятся сверху на закладке.

Слева вверху закладки находится кнопка вызова справочной информации о работе системы .

Для просмотра архива пациентов и их обследований программе доступно два основных вида отображения информации: таблица пациентов и таблица обследований.

2 Вкладка «Пациенты»

На вкладке «Пациенты» расположена Таблица пациентов (рисунок 1). Таблица пациентов предназначена для регистрации пациентов и результатов их обследований.

Пациентов следует регистрировать в системе для того, чтобы в дальнейшем можно было проследить процесс лечения и динамику заживления раневой поверхности.

Если пациент уже есть в архиве, его можно выбрать, используя фильтр по фамилии.

В таблице пациентов отображается список пациентов с указанием номера карты, фамилии, имени, отчества, пола, возраста, диагноза и врачебных назначений.

Меню, расположенное над таблицей, позволяет:



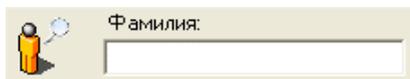
- зарегистрировать нового пациента;



- редактировать карточку пациента;



- удалить карточку пациента;



- провести поиск карточки пациента по первым буквам фамилии.

При первом обращении- пациента надо зарегистрировать.

Для регистрации нового пациента нажмите кнопку «Зарегистрировать нового пациента».

В открывшемся диалоговом окне заполните поля с данными: фамилия, имя, отчество, дата рождения и номер амбулаторной карты пациента (Рисунок 3).

Рисунок 3 - Пациент (новая запись)

В поля «Фамилия», «Имя», «Отчество» допускается введение только русских букв. Длина строки ввода ограничена. В случае недопустимого значения, символ будет проигнорирован.

Поле «Дата» можно заполнить с клавиатуры или с помощью календаря.

В поле «Номер карты» допустимо введение только цифр. Система проверяет на допустимость использования номера карты, введенной пользователем и, в случае, если такой номер уже существует, выводит окно с сообщением о недопустимости этого номера.

В диалоговом окне «Пациент» после заполнения всех полей надо нажать клавишу  для подтверждения занесения данных или клавишу  для отмены операции, после чего диалоговое окно будет закрыто.

Для редактирования карточки пациента выберите запись в списке пациентов, выделите ее, нажав левую кнопку мыши, и нажмите кнопку «Редактировать карточку пациента».

В открывшемся окне (Рисунок 4) внесите изменения в амбулаторную карту.

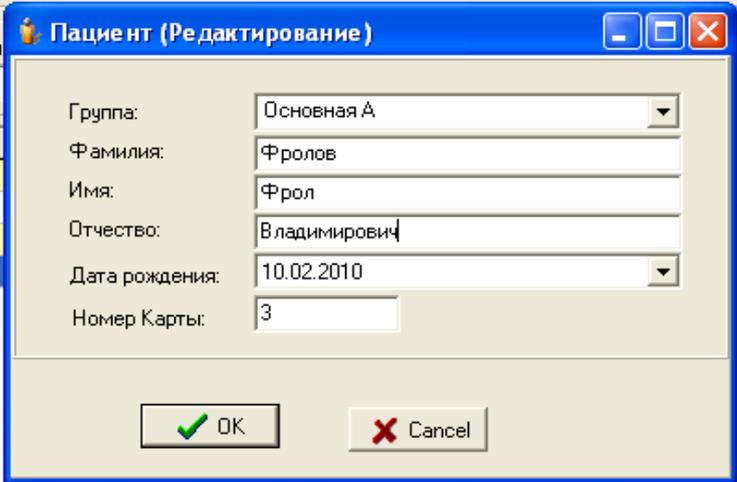


Рисунок 4 - Пациент (Редактирование)

В диалоговом окне «Пациент (редактирование)» после заполнения всех полей надо нажать клавишу  для подтверждения занесения данных или клавишу  для отмены операции, после чего диалоговое окно будет закрыто.

Чтобы удалить амбулаторную карту пациента, выделите запись в списке пациентов, выделите ее, нажав левую кнопку мыши, и нажмите кнопку «Удалить карточку пациента».

В открывшемся диалоговом окне с уведомлением об удалении карточки пациента (Рисунок 5) подтвердите или отмените удаление карты.

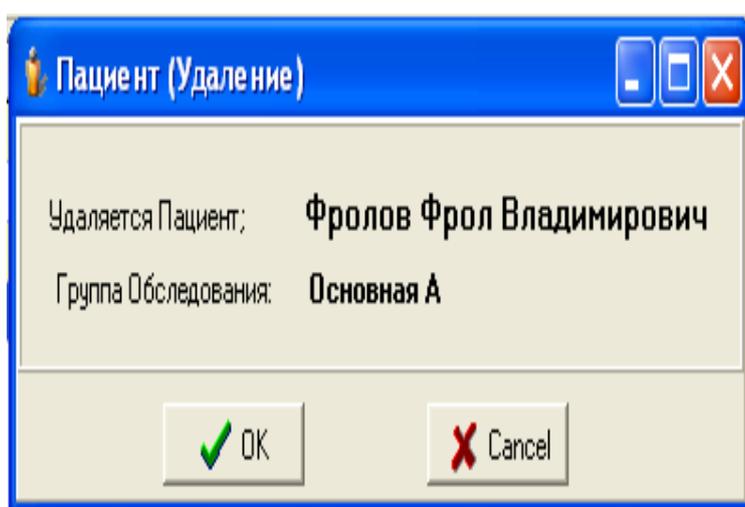
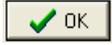


Рисунок 5 - Пациент (Удаление)

В диалоговом окне «Пациент (удаление)» нажмите клавишу  для подтверждения занесения данных или клавишу  для отмены операции, после чего диалоговое окно будет закрыто.

Над таблицей пациентов или обследований расположена область фильтрации. Фильтрация является удобным инструментом поиска пациентов или обследований.

Для поиска пациента по фамилии не требуется введение фамилии полностью, достаточно ввести первые буквы в поле «Фамилия», подходящие варианты будут отображены в списке пациентов. В таблице останутся только те пациенты, фамилии которых начинаются с заданной последовательности букв, введенных в поле поиска.

В процессе ввода букв при поиске имени список отображенных вариантов может стать пустым, это означает, что пациента нет в базе данных.

Чтобы отменить фильтрацию достаточно очистить поле фильтрации, после чего в таблице будут отображены все пациенты.

Измерение давления.

В правой части располагается окно для записи давления пациента. По умолчанию это окно открыто.

В поля «Систолическое давление» и «Диастолическое давление» введите с клавиатуры показатели давления пациента.

Кнопка **Записать**  сохранит значения среднего артериального давления и время снятия показателей давления в карточке пациента. В поле «Среднее артериальное давление» будет указано рассчитанное по формуле значение давления.

Из режима «Пациенты» (Рисунок 1) можно перейти к обследованиям конкретного пациента на вкладку «Обследования».

Это возможно осуществить несколькими способами:

- выделите пациента в списке и нажмите клавишу «Enter»;
- дважды щелкните по выбранной строке левой кнопкой мыши.

После этого откроется вкладка «Обследования».

3 Вкладка Обследования

На вкладке «Обследования» находится таблица обследований выбранного пациента (Рисунок 6).

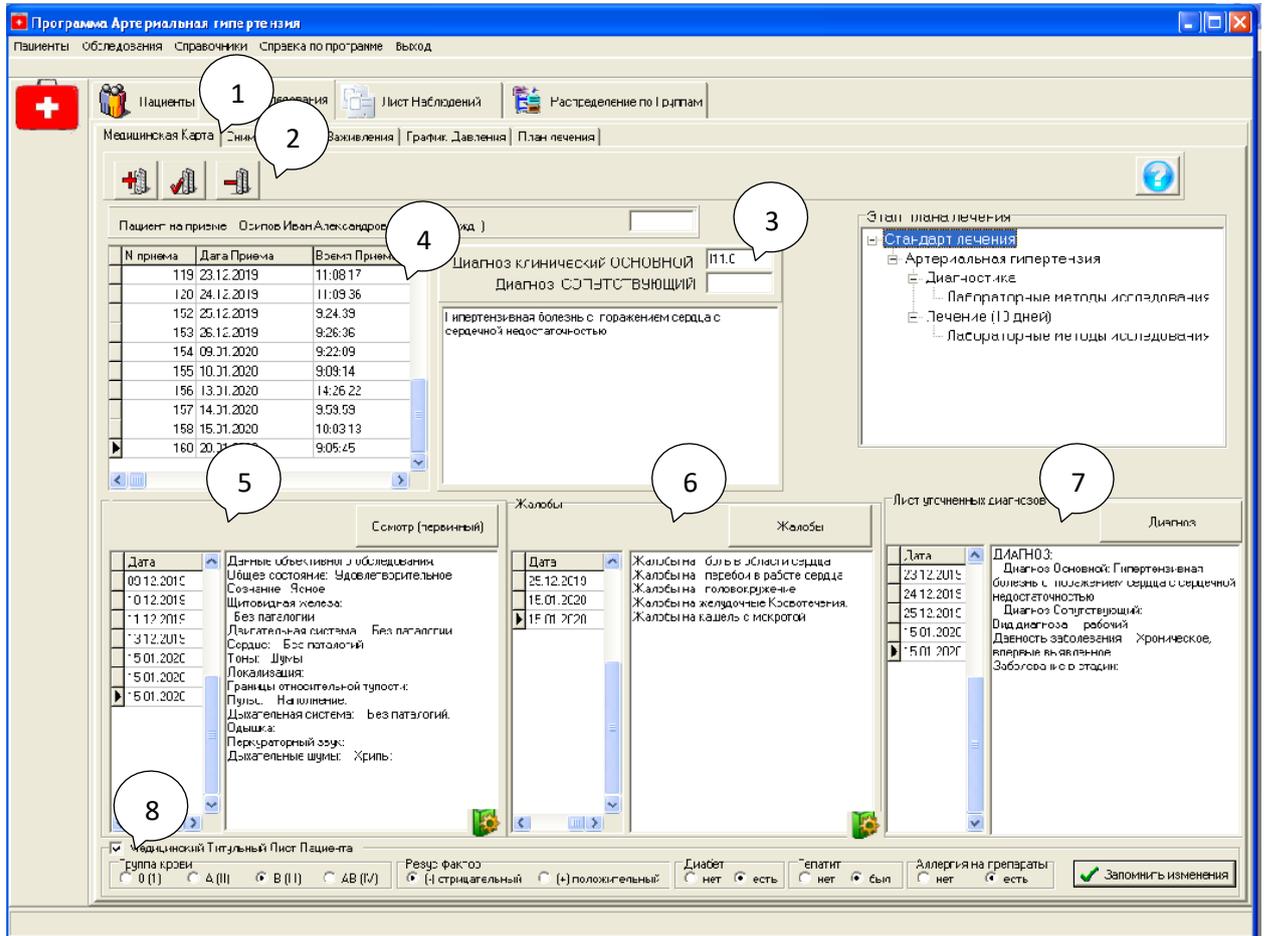


Рисунок 6 - Вкладка «Обследования»

Вкладка «Обследования» разделена на области.

1 – Панель вкладок, относящихся к обследованиям пациента.

Содержит список вкладок:

- Медицинская карта пациента;
- Снимки;
- График заживления;
- График давления;
- План лечения.

2 - Панель инструментов содержит кнопки для регистрации, редактирования или удаления информации об обследовании пациента.

3 - Панель сообщения о диагнозе пациента.

4 - Таблица обследования, используется для отображения информации об обследованиях пациента, занесенных в базу данных.

5 - Панель «Осмотр».

6 - Панель «Жалобы».

7 – Панель «Лист уточненных диагнозов».

8 - Панель «Медицинский титульный лист».

3.1 Вкладка «Медицинская карта пациента»

Вкладка «Медицинская карта пациента» состоит из нескольких таблиц, которые содержат информацию об обследованиях пациента и предназначены для описания симптомов и динамики развития заболевания, а также результатов общего осмотра пациента.

В таблице обследований содержится перечень зарегистрированных посещений пациента с указанием даты и времени приема. Фамилия, Имя и Отчество пациента отображаются над таблицей.

Панели справа и внизу содержат медицинскую информацию о жалобах пациента, результатах осмотров и диагнозе.

Таблица обследований открыта в режиме просмотра всех посещений пациента.

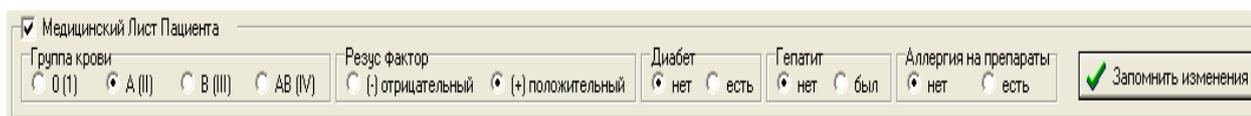
Для просмотра информации о конкретном посещении пациента выберите строку с нужной датой посещения и дважды щелкните по выбранной строке левой кнопкой мыши.

На панелях «Диагноз клинический основной» и «Диагноз сопутствующий» будет выдана информация о диагнозах пациента, зафиксированных на выбранную дату и указан код диагноза по МКБ-10.

Для регистрации посещения пациента нажмите кнопку «Зарегистрировать посещение» . В таблицу посещений добавится новая строка с текущей датой и текущим временем, по умолчанию копируются данные поля «Диагноз» из записи предыдущего осмотра.

Посещение добавляется в таблицу обследований и в случае, если проводится осмотр, регистрируются жалобы или уточняется диагноз.

В случае, если необходимо редактировать данные, представленные на панели «Медицинский Лист Пациента», необходимо нажать галочку на панели внизу, после чего откроются группы элементов: «Группа крови», «Резус-фактор», и т.д. (Рисунок 7).



Медицинский Лист Пациента

Группа крови: O (I) A (II) B (III) AB (IV)

Резус фактор: (-) отрицательный (+) положительный

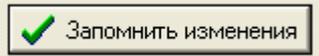
Диабет: нет есть

Гепатит: нет был

Аллергия на препараты: нет есть

Запомнить изменения

Рисунок 7 – Панель Медицинский Лист Пациента

После внесения изменений необходимо нажать клавишу **Запомнить изменения** в медицинском листе .

На панелях осмотр, жалобы и диагноз расположены таблицы с данными других посещений и поле, где можно просмотреть информацию о предыдущих посещениях пациента выбрав дату посещения в колонке с датой. Данные в поле доступны для редактирования.

Кнопка  предназначена для ввода информации о текущем состоянии пациента. После нажатия на кнопку откроется экранная форма **Осмотр Пациента Данные объективного обследования** (Рисунок 8).

Рисунок 8 - Использование справочника при заполнении поля «Осмотр»

Поле заполняется с клавиатуры или с помощью контекстного справочника «Сердце» и «Кожа», расположенного на панели «Справочники» .

На панели «Общее состояние» выберите переключатели, соответствующие состоянию пациента.

Из списков «Щитовидная железа» и «Двигательная система» выберите варианты ответов. Значение в поле каждого списка можно занести из выпадающего списка, нажав кнопку с треугольником в правом углу поля ввода или ввести любой другой текст с клавиатуры в редактируемое поле списка.

Окно справочника находится в правой части экранной формы. В нем активизируется словарная статья (Осмотр Пациента), соответствующая заполняемому полю (Сердце, Кожа).

Для ввода любого элемента справочника в поле экранной формы необходимо:

- выделить нужный термин, учитывая, что при построении фразы будут добавлено название раздела (выделено желтым цветом),
- установить галочку напротив текста.

При этом в поле появится текст, состоящий из заголовка, подраздела {Сердце:} {Тоны:} и самого термина {ясные, чистые, ритмичные}.

Для удаления текста достаточно снять галочку в строке справочника.

Для подтверждения занесения данных нажмите клавишу Ok или клавишу Cancel для отмены операции, после чего форма «Осмотр пациента» будет закрыта.

Отредактировать введенный текст можно на панели «Осмотр» или нажав кнопку в окне «Редактор» (Рисунок 9)

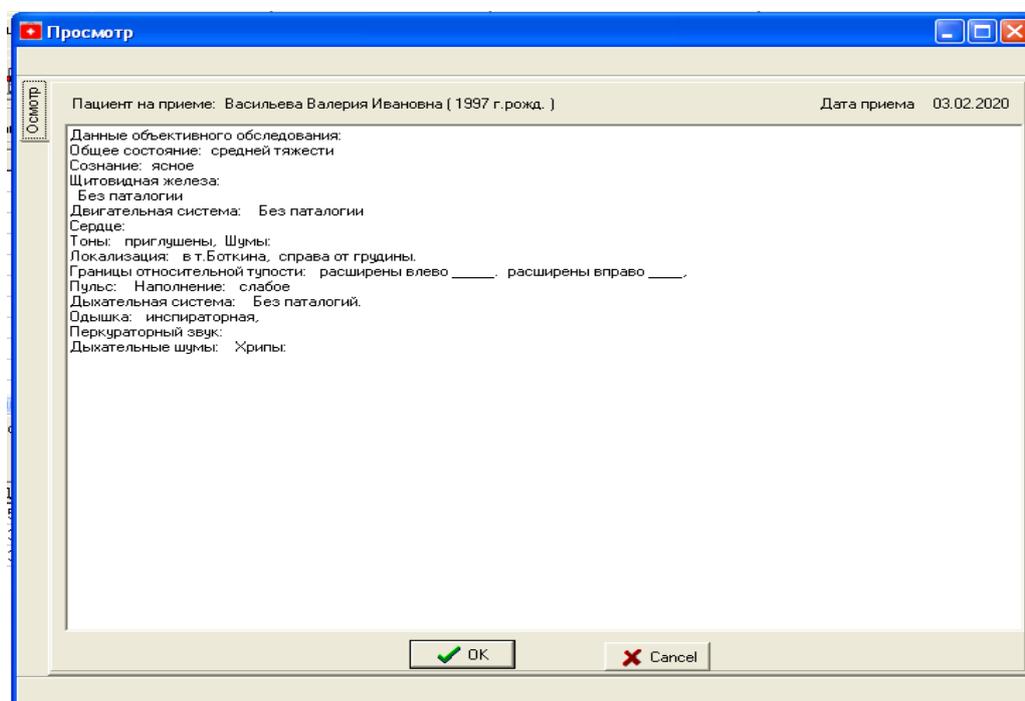


Рисунок 9

Для подтверждения занесения данных нажмите клавишу Ok или клавишу Cancel для отмены операции, после чего форма «Редактор осмотра пациента» будет закрыта.

Кнопка  предназначена для ввода информации о жалобах пациента. После нажатия на кнопку откроется экранная форма «Осмотр пациента» (Жалобы) (Рисунок 10).

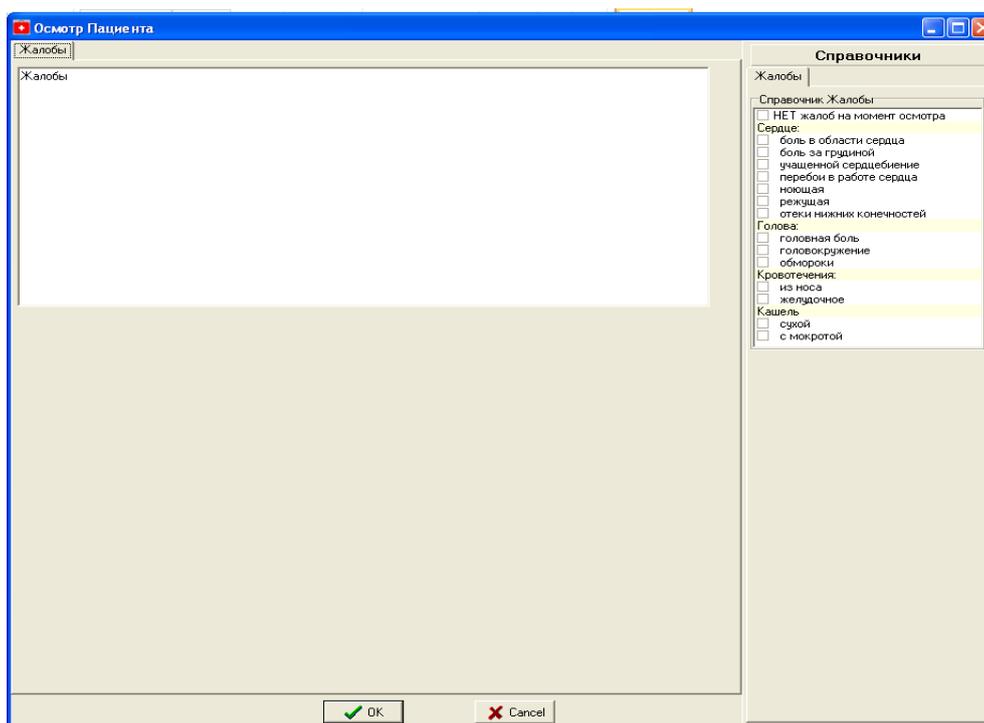


Рисунок 10

Для подтверждения занесения данных нажмите клавишу Ok или клавишу Cancel для отмены операции, после чего форма «Осмотр пациента» (Жалобы) будет закрыта.

Отредактировать введенный текст можно на панели «Жалобы» или нажав кнопку  в окне Редактор.

Кнопка  предназначена для ввода информации о диагнозе пациента. После нажатия на кнопку откроется экранная форма «Осмотр Пациента» (Диагноз) (Рисунок 11).

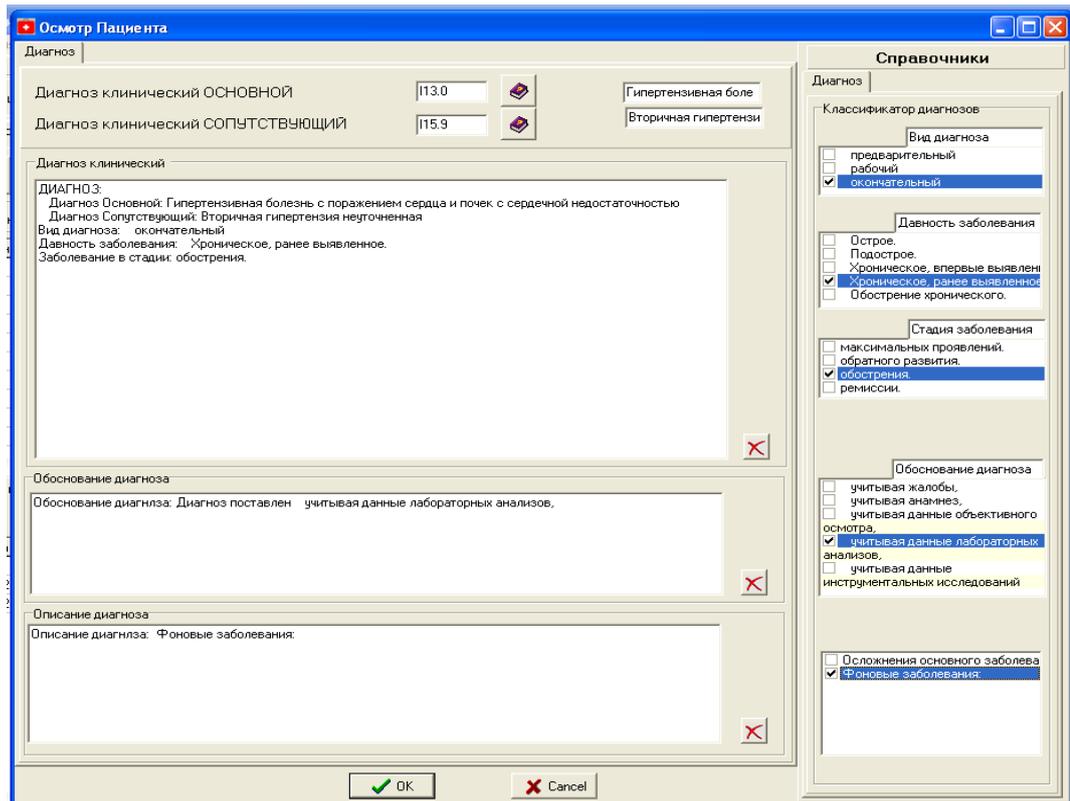


Рисунок 11

Поля заполняются с клавиатуры или с помощью контекстных справочников “Диагноз клинический”, “Обоснование диагноза”, “Описание диагноза”, расположенных на панели «Справочники».

Диагноз в классификации КМБ-10 представлен кодом и названием.

Для выбора диагноза по коду КМБ нажмите кнопку «Вызов справочника КМБ-10» . Откроется окно «Справочник КМБ-10» (Рисунок 12).

The screenshot shows a software window titled 'frmDictionary'. At the top, there are navigation buttons and a 'Записей:' field with the value '00'. Below this is a menu bar with 'Кабинет', 'Обследование', 'МКБ-10', 'СпецДоктор', and 'ФармГруппа'. The main area contains a table with three columns: 'MkbKod', 'MkbGruppa', and 'MkbNamePolnoe'. The table lists various types of hypertension (I10-I15.9) with their corresponding full names in Russian. At the bottom right, there are 'OK' and 'Cancel' buttons.

MkbKod	MkbGruppa	MkbName	MkbNamePolnoe
I10	Болезни системы кровообра	Эссенциальная [первичная] гипертония	Эссенциальная [первичная] гипертония
I11.0	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением сердца с сердечной недостаточностью	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца с [застойной]
I11.9	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением сердца без сердечной недостаточности	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца без [застойной]
I12.0	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением почек с почечной недостаточностью	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек с почечной
I12.9	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением почек без почечной недостаточности	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек без почечной
I13.0	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением сердца и почек с сердечной недостаточностью	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с
I13.1	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением почек с почечной недостаточностью	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением почек с почечной
I13.2	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением сердца и почек с сердечной и почечной недостаточностью	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек с
I13.9	Болезни системы кровообра	Гипертоническая болезнь с поражением сердца и почек неуточненная	Гипертоническая [гипертоническая] болезнь с преимущественным поражением сердца и почек н
I15.0	Болезни системы кровообра	Реноваскулярная гипертония	Реноваскулярная гипертония
I15.1	Болезни системы кровообра	Гипертония вторичная по отношению к другим поражениям почек	Гипертония вторичная по отношению к другим поражениям почек
I15.2	Болезни системы кровообра	Гипертония вторичная по отношению к эндокринным нарушениям	Гипертония вторичная по отношению к эндокринным нарушениям
I15.8	Болезни системы кровообра	Другая вторичная гипертония	Другая вторичная гипертония
I15.9	Болезни системы кровообра	Вторичная гипертония неуточненная	Вторичная гипертония неуточненная

Рисунок 12 - Таблица Справочника МКБ-10

Выберите строку с нужным диагнозом и дважды щелкните по выбранной строке левой кнопкой мыши или нажмите клавишу  в окне справочника. Окно справочника закроется и выбранный диагноз и его код будут выданы на экранную форму «Осмотр Пациента» (Диагноз).

После выбора диагноза и заполнения полей на форме «Осмотр Пациента» (Диагноз) необходимо нажать клавишу **Ок**, после чего изменения будут внесены в базу данных.

3.2 Вкладка «Снимки»

На вкладке «Снимки» представлен перечень всех файлов с фотографиями раневой поверхности выбранного пациента (Рисунок 13).

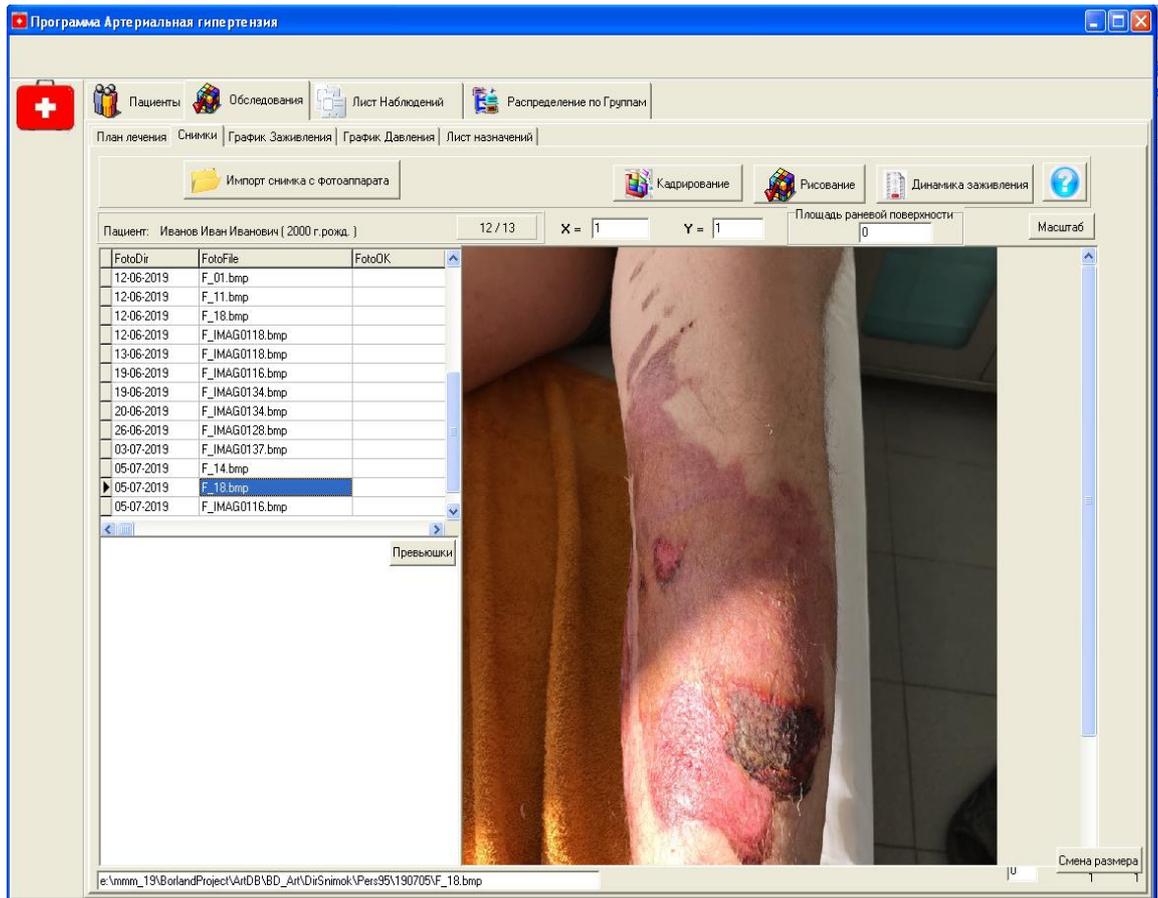


Рисунок 13 - Таблица обследований пациента, вкладка «Снимки»

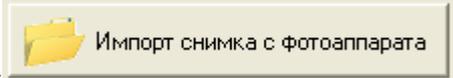
Снимки упорядочены по времени записи их в базу данных.

Над перечнем файлов указана фамилия пациента и год рождения. Рядом указано общее количество снимков за весь период и номер выбранного снимка.

Для просмотра можно выбрать любой файл из перечня двойным кликом мышки.

Кнопки расположенная в верхней части вкладки «Снимки» позволяют:

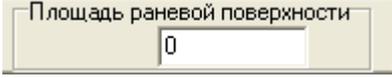
- импортировать снимок с фотоаппарата в базу данных (поддерживается формат BMP, JPEG и JPG) ;
- кадрировать снимок;
- рисовать на изображении.

Для работы со снимками выбранного пациента нажмите кнопку «Импорт снимка с фотоаппарата»  на панели инструментов.

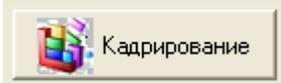
В перечне снимков добавится новая строка с именем указанного файла и с текущей датой. Выбранный снимок появится как обычная фотография в окне слева, т.е. изображение на всё окно.

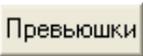
Масштаб просмотра показан в строке сверху окна изображения

X = Y = .

Расчитанная площадь раневой поверхности показана в строке над изображением  .

Теперь надо сопоставить размер выбранного снимка с реальными размерами. Возникает проблема из-за того, что пропорции изображения не соответствуют пропорциям фотографии.

Поэтому при масштабировании необходимо сначала откадрировать изображение – кнопка панели инструментов  .

Если на одну дату в перечне представлено несколько изображений, то кликнув на кнопке  , можно получить все изображения в уменьшенном формате в виде перечня изображений и перечня имен файлов на данную дату (Рисунок 14).

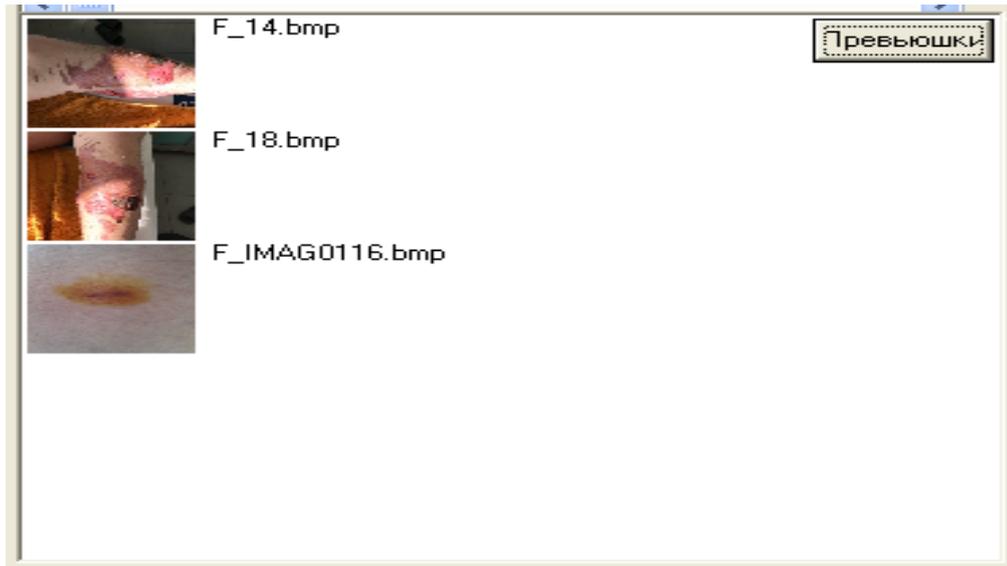


Рисунок 14 - Перечень изображений

Чтобы удалить изображение из перечня нажмите правую клавишу мыши на выбранной строке и в выпадающем меню нажмите «Удалить снимок».

3.2.1 Форма «Кадрирование»

Нажмите кнопку «Кадрирование»



на панели



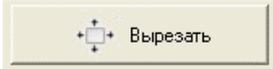
инструментов вкладки «Снимки».

На мониторе отобразится модальное окно «Кадрирование изображения» (Рисунок 15). Особенность модального окна в том, что Вы не сможете продолжать работу с программой, не закрыв это окно.

Нажмите на изображении в верхнем левом углу будущего прямоугольника для кадрирования и поведите мышкой в нижний правый угол. При перемещении курсора изменяется область выделения. Приблизительный контур показан прерывистыми точками («шагающие муравьи»).

Отпустив кнопку мыши, Вы получите выделенную черным прямоугольную рамку.

Заполните окна «Значение X» и «Значение Y» фактическими значениями ширины и высоты выбранной области. «Значение X» - этот параметр фиксирует ширину выделения. «Значение Y» - этот параметр фиксирует высоту выделения (значения вводятся в миллиметрах).

Нажмите кнопку «Вырезать» . Изображение откадрируется и выделенная область отобразится на панели справа.

Если область кадрирования выбрана не верно, для восстановления изображения нажмите кнопку «Очистить» . Изображение примет начальный вид.

Для того, чтобы запомнить выбранную область нажмите кнопку «Запомнить» .

Для выхода из режима кадрирования, закройте окно.

Имея откадрированный участок изображения раневой поверхности дальнейшие действия по выделению областей проводим в модульном окне «Рисование».

3.2.2 Форма «Рисование»

Нажмите кнопку «Рисование»  на панели инструментов на вкладке «Снимки». На мониторе отобразится модальное окно «Рисование» (Рисунок 16) и кадрированное изображение.



Рисунок 16 - Форма «Рисование»

На полученном изображении выделите область раневой поверхности, площадь которой надо отслеживать в процессе заживления раны.

Нажмите на изображении, где предполагается начало линии. Появится одна точка. Теперь передвигая мышку можно рисовать контур.

Обведите выбранную область замкнутым контуром.

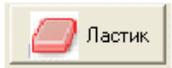
Обводку контура можно проводить двумя инструментами: непрерывной линией из точек – кнопка «Карандаш»  и непрерывными прямыми линиями – кнопка «Ломаная» .

Для задания контура точками нажмите кнопку «Карандаш» и ведите мышку с зажатой правой кнопкой.

Для задания контура линиями нажмите кнопку «Линия». Мышкой с зажатой правой кнопкой проведите линию. Для получения ломаной линии не отпуская левой кнопки, нажмите правую кнопку мышки, линия изменит направление.

Добавление и вычитание из выделенного контура.

Если надо добавить новое выделение к существующему выделенному контуру нажмите кнопку «Добавить» на панели «Выделение контура» – выделение будет обведено синим контуром. Чтобы убрать выбранную область из существующего контура выделенной области, нажмите кнопку «Вычесть» на панели «Выделение контура» - цвет линий изменится на красный. Для удаления части области достаточно разомкнуть ее контур красной линией.

Для того, чтобы убрать с изображения ненужные и ошибочно проведенные линии контура, используется кнопку «Ластик» , которая вытирает и выделенные (синие) и редактируемые (красные) линии.

После выделения контура нажмите кнопку «Вычислить площадь контура». Указатель мышки примет вид песочных часов – расчет площади занимает некоторое время. Итоговое значение появится в окошке над изображением.

После создания и редактирования замкнутого контура необходимо выйти из режима редактирования (с сохранением изменения или без сохранения) – нажмите кнопку «Запомнить площадь».

3.2.3 Форма «Масштаб»

Кнопка «Масштаб» на вкладке «Снимки» предназначена для вызова формы «Масштабирование изображения» (Рисунок 17). Форма предназначена для определения коэффициента масштабирования фотографии и истинного размера раневой поверхности.



Рисунок 17 - Форма Масштабирование изображения

Используя ползунок можно увеличивать и уменьшать изображение, сопоставляя деления на линейке, приложенной рядом с раневой

поверхностью и линейкой в верхней части формы, которая соответствует истинным размерам в сантиметрах.

При движении ползунка рассчитывается коэффициент сжатия/увеличения изображения в процентах.

Для выхода из режима масштабирования, закройте окно.

3.3 Вкладка «График Заживления»

Вкладка содержит график заживления раневой поверхности. В верхней части вкладки указан пациент, чьи данные рассматриваются. Ниже приведен график заживления раневой поверхности пациента (Рисунок 18).

График можно двигать, смещать и масштабировать. В желтых квадратах указаны значения площади.

Под графиком в табличной форме показана информация о дате и времени съема информации. Причем скорректировать показатели площади заживления ран нельзя.

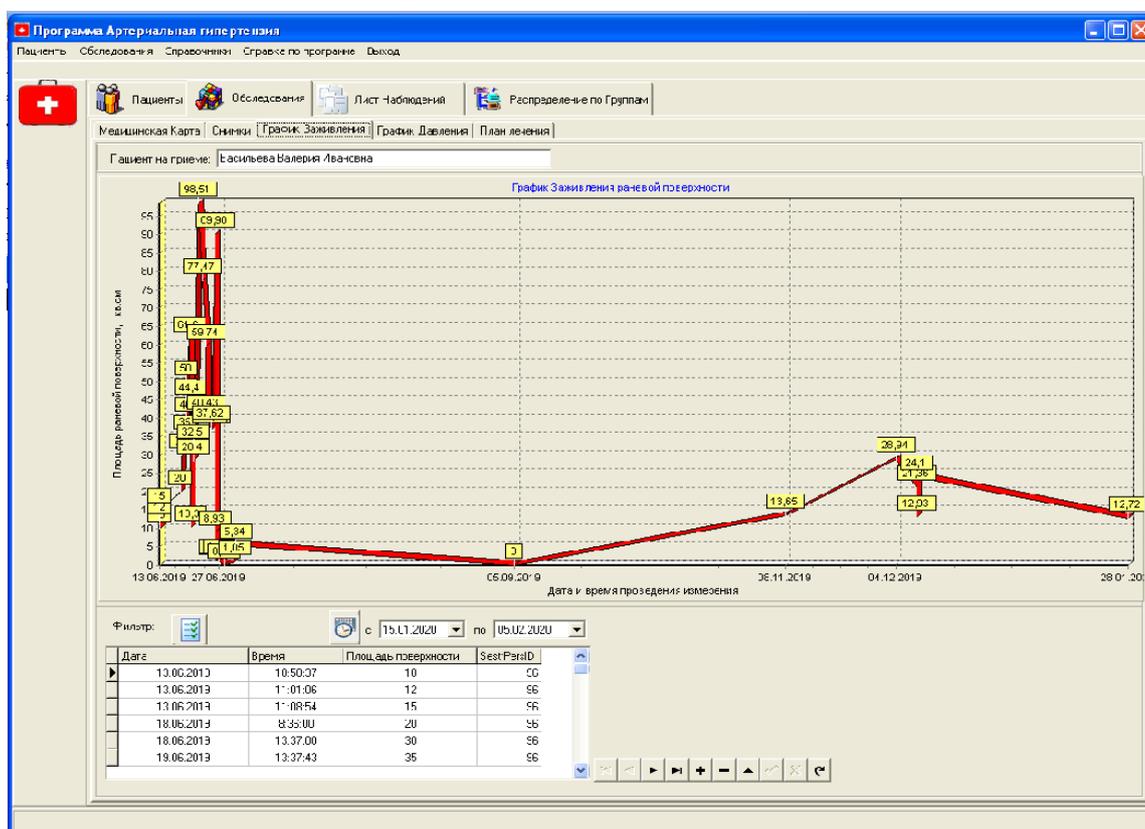


Рисунок 18 - График заживления раневой поверхности

Меню, расположенное под графиком, позволяет:

 - фильтровать список пациентов;

 с 15.01.2020 по 05.02.2020 - фильтровать список пациентов по дате проведения идентификации снимка.

3.4 Вкладка «График Давления»

В верхней части вкладки указан пациент, чьи данные рассматриваются. Ниже приведен график давления пациента (Рисунок 19).

График можно двигать, смещать и масштабировать. В желтых квадратах указаны значения давления.

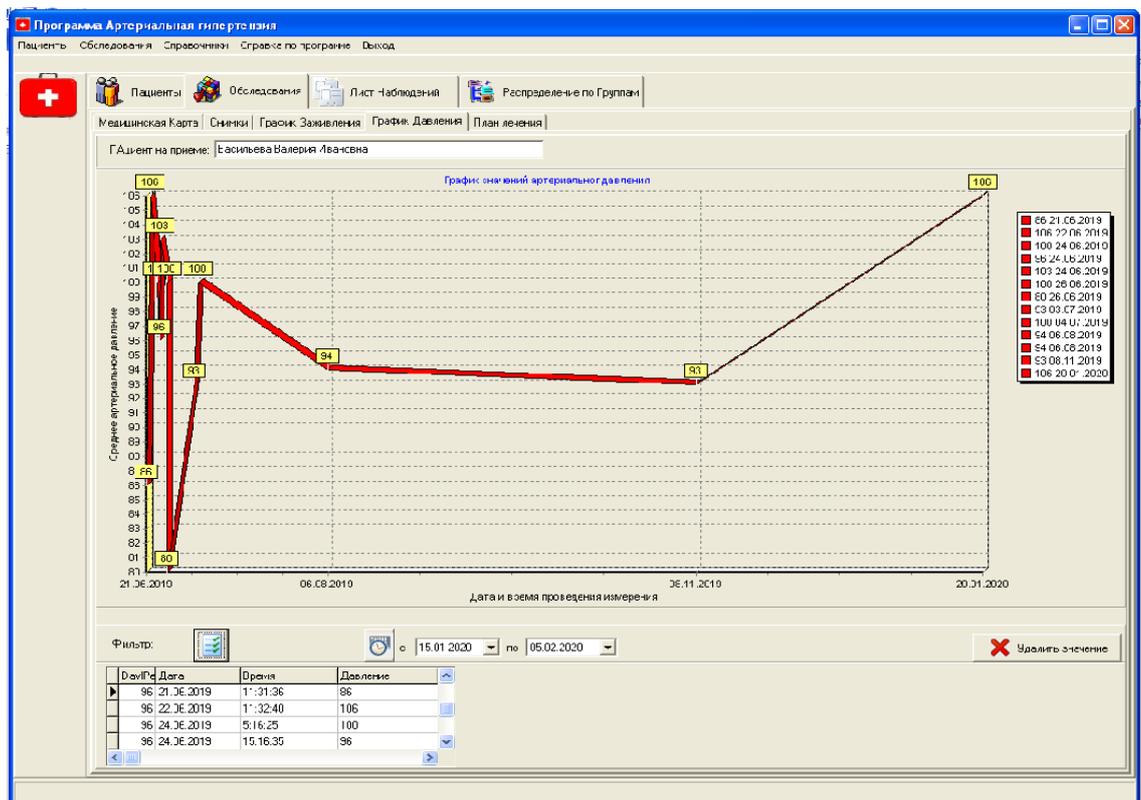


Рисунок 19 - График давления пациента

Под графиком в табличной форме показана информация о дате и времени съема информации. Скорректировать показатели давления нельзя.

Меню, расположенное под графиком, позволяет:



- фильтровать список пациентов;



- фильтровать список пациентов по дате проведения процедуры определения давления пациента



- удалить информацию о давлении и перестроить график.

3.5 Вкладка «План лечения»

Вкладка «План лечения» (Рисунок 20) содержит три страницы:

- направления на обследования и консультации,
- назначения медикаментов,
- назначения наблюдений.

Страница «Направления на обследования и консультации» состоит из таблицы, содержащей информацию о назначениях пациента и двух панелей для создания диагностических назначений и для создания направлений на консультацию к профильным специалистам.

Страница «Направления на обследования и консультации» служит для просмотра результатов анализов по направлениям, сделанным врачом в рамках текущей записи.

Результаты анализов отображаются в таблице Лист диагностических направлений, если врач создал новое направление на анализ определенного типа в текущей записи или на данное направление были заполнены результаты выполненных исследований.

В таблице «Лист диагностических направлений Пациента» содержится номер направления, дата направления, вид направления, название направления, его статус (выполнено, выполняется, отменено) и результат выполнения (информация о проблеме). Фамилия, имя и отчество пациента отображаются вверху окна.

В таблицу «Лист диагностических направлений» можно ввести название исследования, которого нет в списках исследований и отметить его как созданное, выполненное или отмененное.

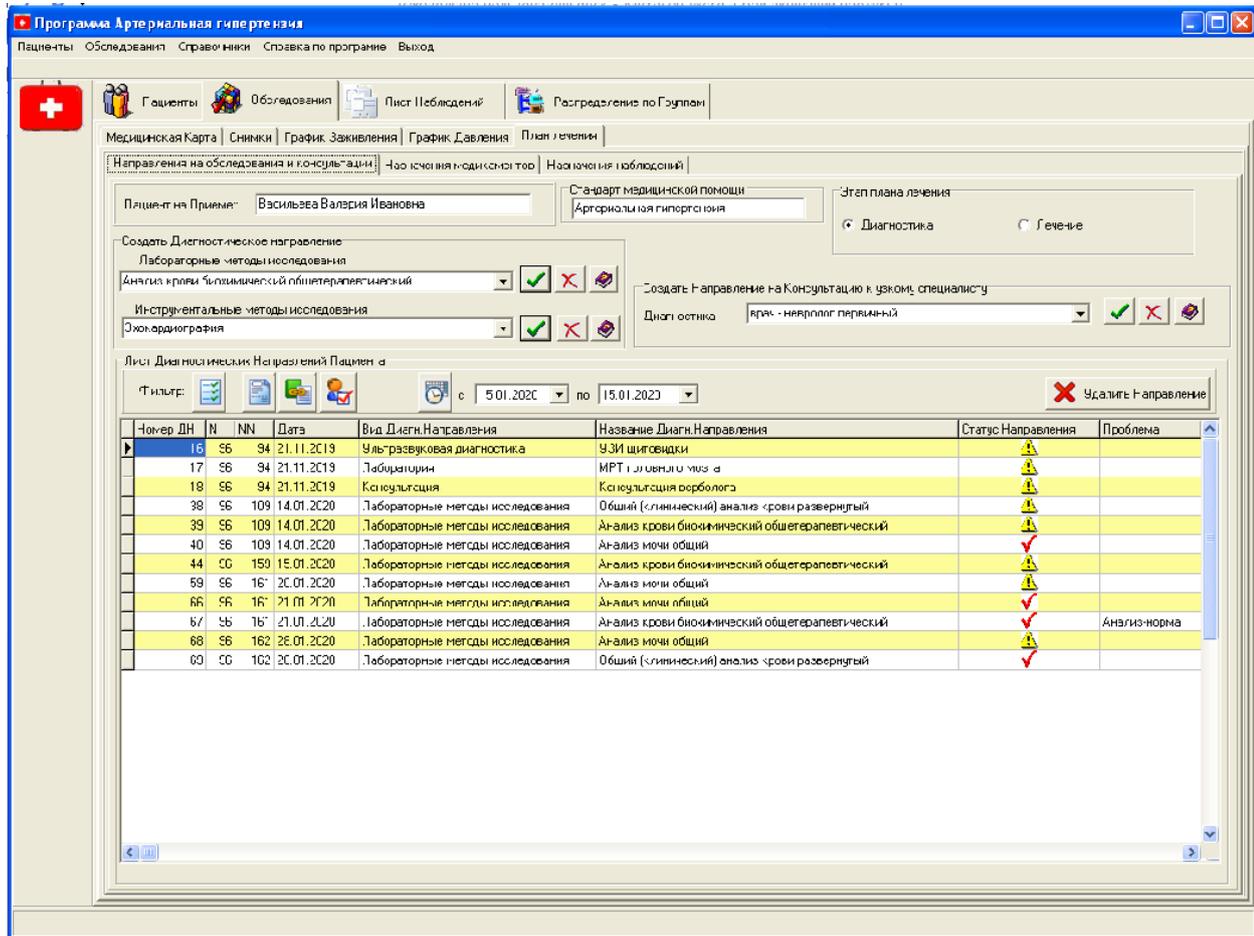


Рисунок 20 - Вкладка Направления на обследования и консультации

Направления – это записи врачей, которые ожидают ответных записей от других специалистов. Направления сгруппированы в три группы по виду исследований: лабораторные исследования, инструментальные исследования и консультации специалистов.

На панели «Создать Диагностическое направление» (Рисунок 21) выберите группу «Лабораторные методы исследования», «Инструментальные методы исследования» и «Создать направление на Консультацию». Значение в эти поля можно выбрать из выпадающего

списка, с помощью справочников или создать пользовательское значение, используя клавиатуру (Рисунок 21).

Создать Диагностическое направление

Лабораторные методы исследования

Анализ крови биохимический общетерапевтический

Инструментальные методы исследования

Эхокардиография

Создать Направление на Консультацию к узкому специалисту

Лечение: врач - невролог повторный

Рисунок 21

Добавить или удалить направление можно с помощью кнопок на панелях:

-  - кнопка Выбрать направление из выпадающего списка;
-  - кнопка Очистить поле ввода направления;
-  - кнопка Вызов Справочника.

На этой странице используется три вида справочников Справочник Лабораторные методы исследования (Рисунок 22), Справочник Инструментальные методы исследования (Рисунок 23) и Справочник Консультации специалистов (Рисунок 24).

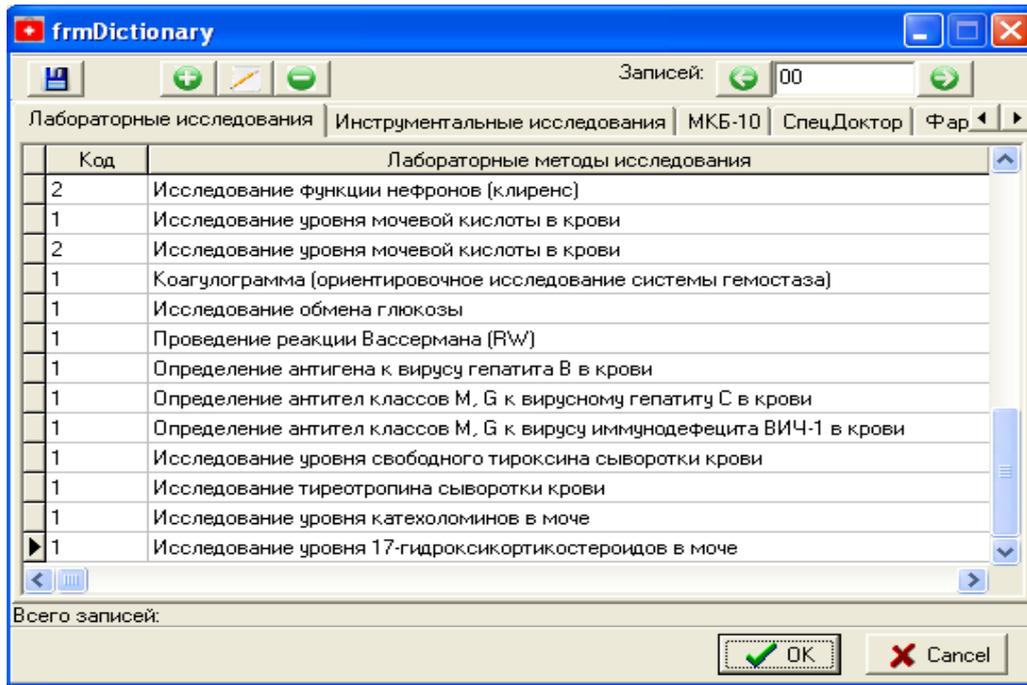


Рисунок 22 - Справочник Лабораторные методы исследования

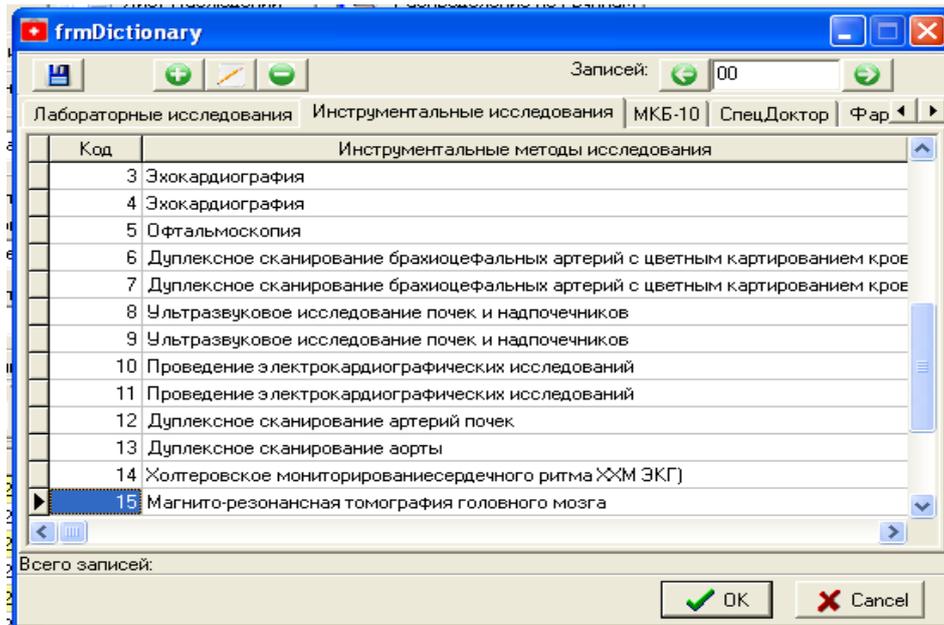


Рисунок 23 - Справочник Инструментальные методы исследования

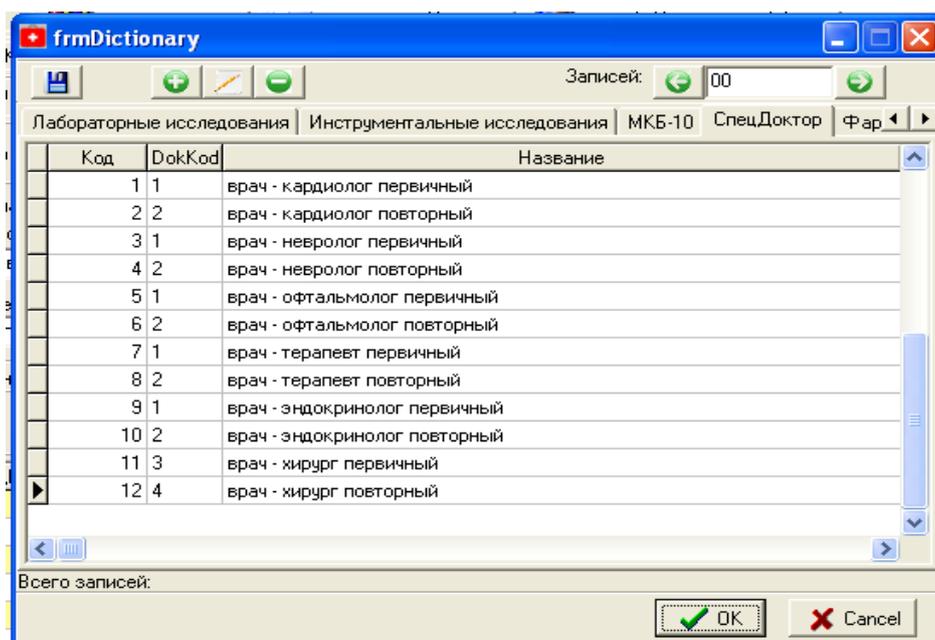


Рисунок 24 - Справочник Консультации специалистов

После выбора нужной строки дважды щелкните по строке левой кнопкой мыши или нажмите клавишу  в окне справочника. Окно справочника закроется и поле ввода данных будет заполнено выбранным значением из справочника.

Значение этого поля можно задать произвольно. Для этого надо нажать кнопку очищения , и в пустое поле ввести пользовательское значение вида обследования.

После заполнения полей панели «Создать диагностическое назначение» необходимо нажать клавишу , после чего изменения будут внесены в базу данных и в таблице Лист диагностических направлений пациента добавится новая запись с датой, видом направления, названием направления, статус направления будет отмечен как  Создано.

Меню, расположенное на панели, позволяет:

 - фильтр сбросить;

 - фильтр – только лабораторные исследования ;

 - фильтр – только инструментальные исследования;

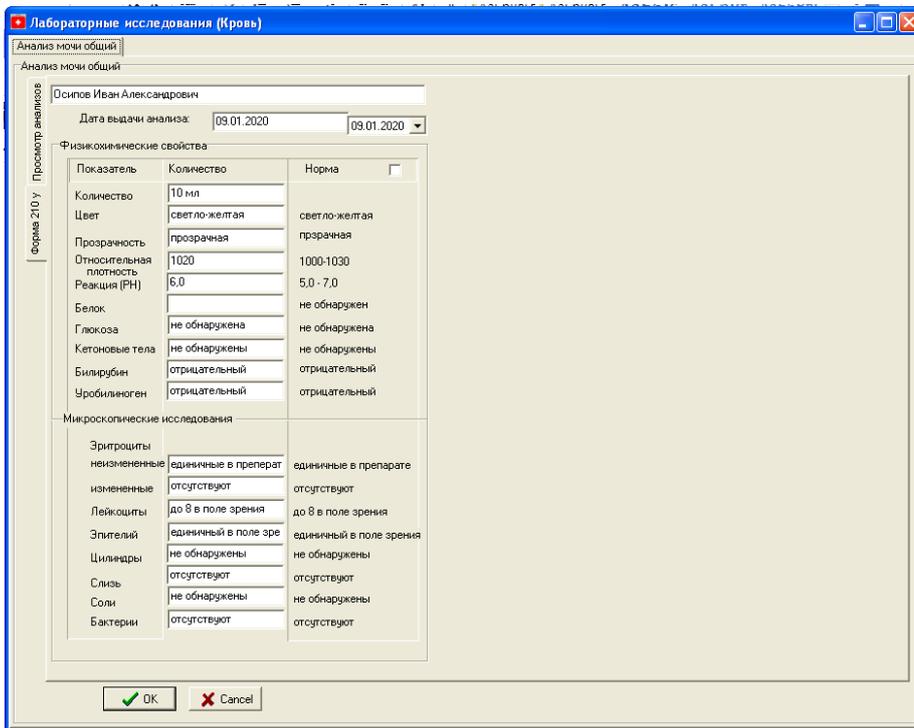
 - фильтр – только консультации специалистов;

 с 15.11.2020 по 05.02.2020 - фильтр – все исследования в диапазоне;

 Удалить направление - удалить направление.

Лабораторные методы исследования можно просмотреть в экранной форме, которая вызывается двойным кликом на соответствующей строке таблицы «Лист Диагностических направлений пациента».

Кликнув на уже выполненном направлении Анализ мочи общий на экранной форме Лабораторные исследования (Кровь) Анализ мочи общий форма 210у можно просмотреть результаты анализа (Рисунок 25).



Лабораторные исследования (Кровь)

Анализ мочи общий

Анализ мочи общий

Осипов Иван Александрович

Дата выдачи анализа: 09.01.2020

Физикохимические свойства

Показатель	Количество	Норма
Количество	10 мл	
Цвет	светло-желтая	светло-желтая
Прозрачность	прозрачная	прозрачная
Относительная плотность	1020	1000-1030
Реакция (РН)	6,0	5,0 - 7,0
Белок	не обнаружен	не обнаружен
Глюкоза	не обнаружена	не обнаружена
Кетоновые тела	не обнаружены	не обнаружены
Билирубин	отрицательный	отрицательный
Уробилиноген	отрицательный	отрицательный

Микроскопические исследования

Эритроциты неизменные	единичные в препарате	единичные в препарате
изменные	отсутствуют	отсутствуют
Лейкоциты	до 8 в поле зрения	до 8 в поле зрения
Эпителий	единичный в поле зр	единичный в поле зрения
Цилиндры	не обнаружены	не обнаружены
Слизь	отсутствуют	отсутствуют
Соли	не обнаружены	не обнаружены
Бактерии	отсутствуют	отсутствуют

OK Cancel

Рисунок 25

При переходе на страницу «Просмотр анализов» (слева вертикально) можно просмотреть все анализы данного пациента (Рисунок 26).

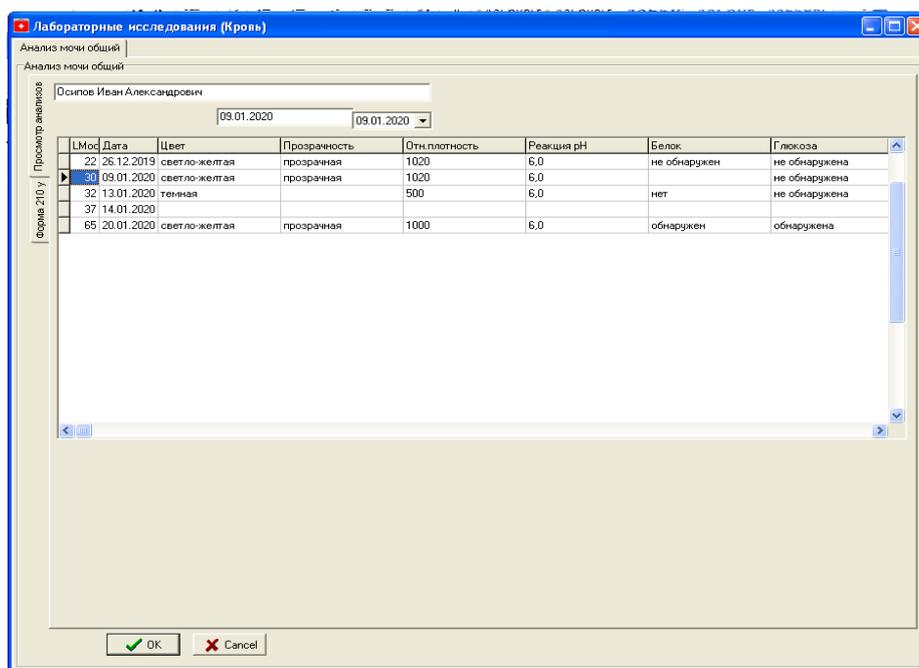
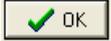


Рисунок 26

Для ввода результатов в форму 210у кликаем дважды на созданном направлении Анализ мочи общий и заполняем пустую экранную форму (Рисунок 25) значениями анализов.

При отмеченной клетке Норма все строчки заполняются автоматически, введенные значения доступны для редактирования.

После заполнения результатов анализа нажмите клавишу . Экранная форма Лабораторные исследования (Кровь) закроется и данные анализа будут сохранены в базе данных, статус выполнения анализа поменяется на значение выполнено .

Кликнув на уже выполненном направлении Анализ крови биохимический общетерапевтический на экранной форме Лабораторные исследования (Кровь) Анализ крови биохимический форма 228у можно просмотреть результаты анализа (Рисунок 27).

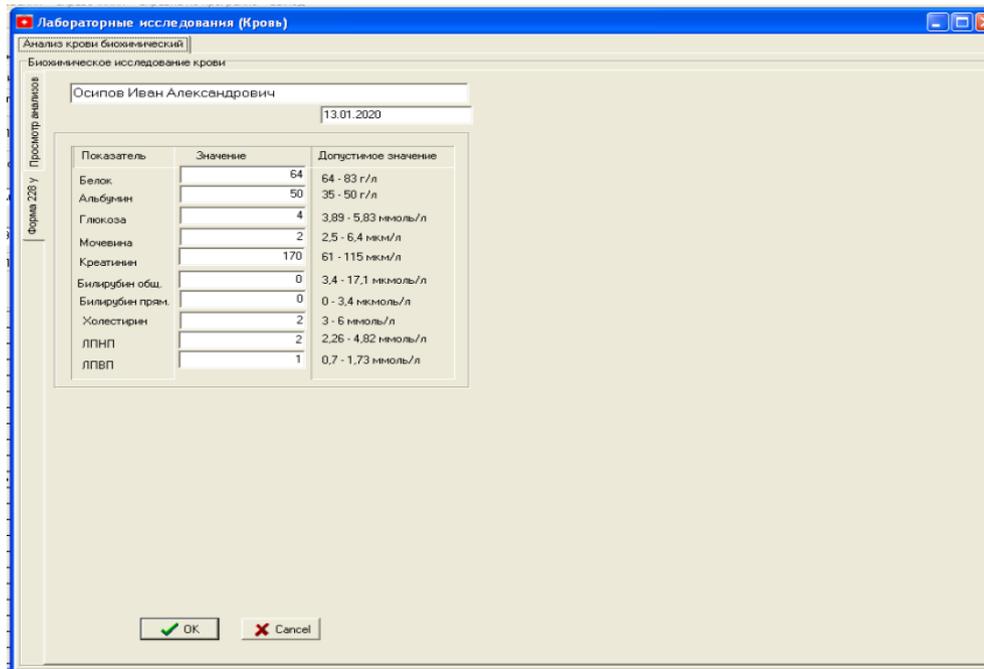


Рисунок 27

При переходе на страницу «Просмотр анализов» (слева вертикально) можно просмотреть все анализы данного пациента (Рисунок 28).

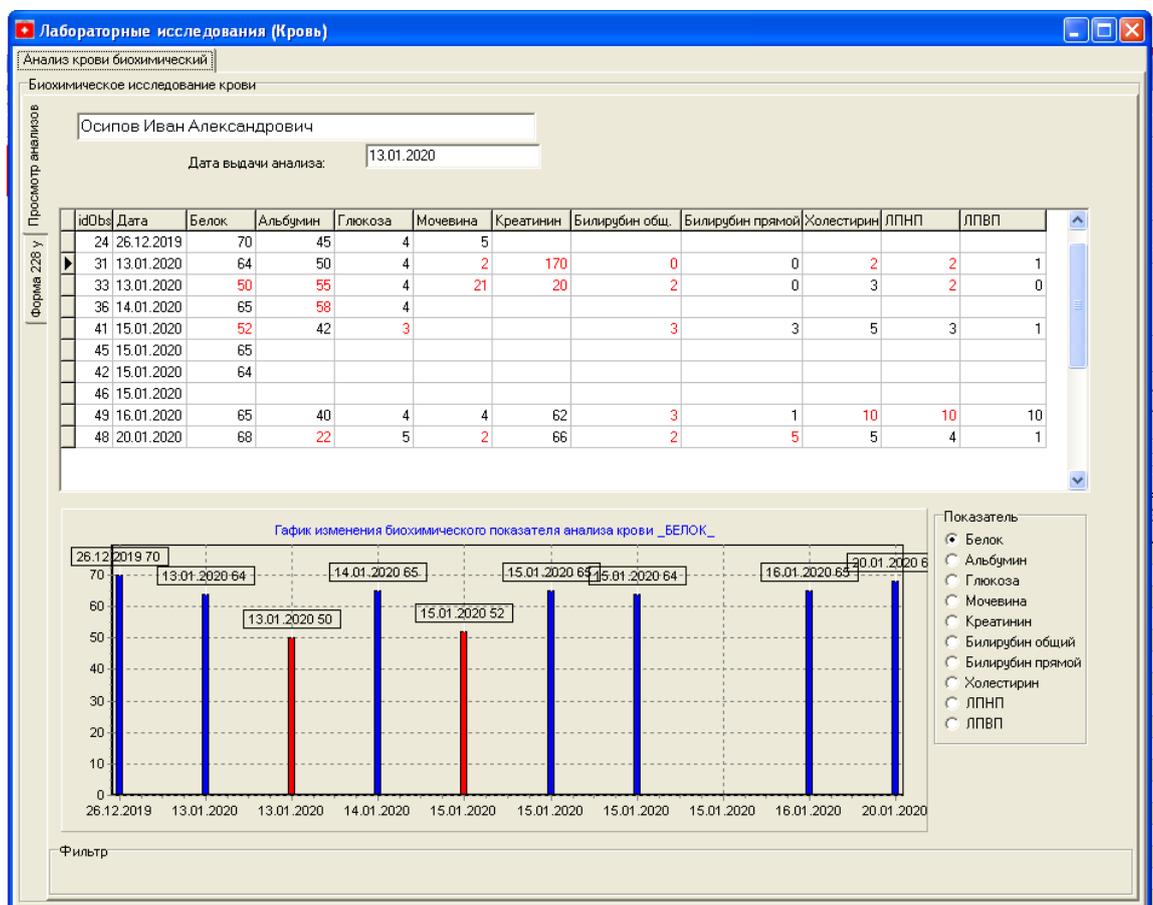


Рисунок 28

В таблице приведены все анализы крови биохимические данного пациента. Красным цветом выделены значения, которые выходят за пределы нормы. Программа учитывает различие допустимых норм в зависимости от пола пациента.

Ниже приведен график изменения биохимического показателя анализа крови. Для выбора параметра исследования выберите показатель в группе переключателей справа (панель Показатели).

Для ввода результатов в форму 228у кликаем дважды на созданном направлении Анализ крови биохимический и заполняем пустую экранную форму (Рисунок 27) значениями анализов.

После заполнения результатов анализа нажмите клавишу . Экранная форма «Лабораторные исследования» (Кровь) закроется и данные анализа будут сохранены в базе данных, статус выполнения анализа в таблице «Лист диагностических направлений Пациента» поменяется на значение выполнено .

Кликнув на уже выполненном направлении Общий (клинический) анализ крови развернутый на экранной форме Лабораторные исследования (Кровь) Общий (клинический) анализ крови развернутый форма 224у можно просмотреть результаты анализа (Рисунок 29).

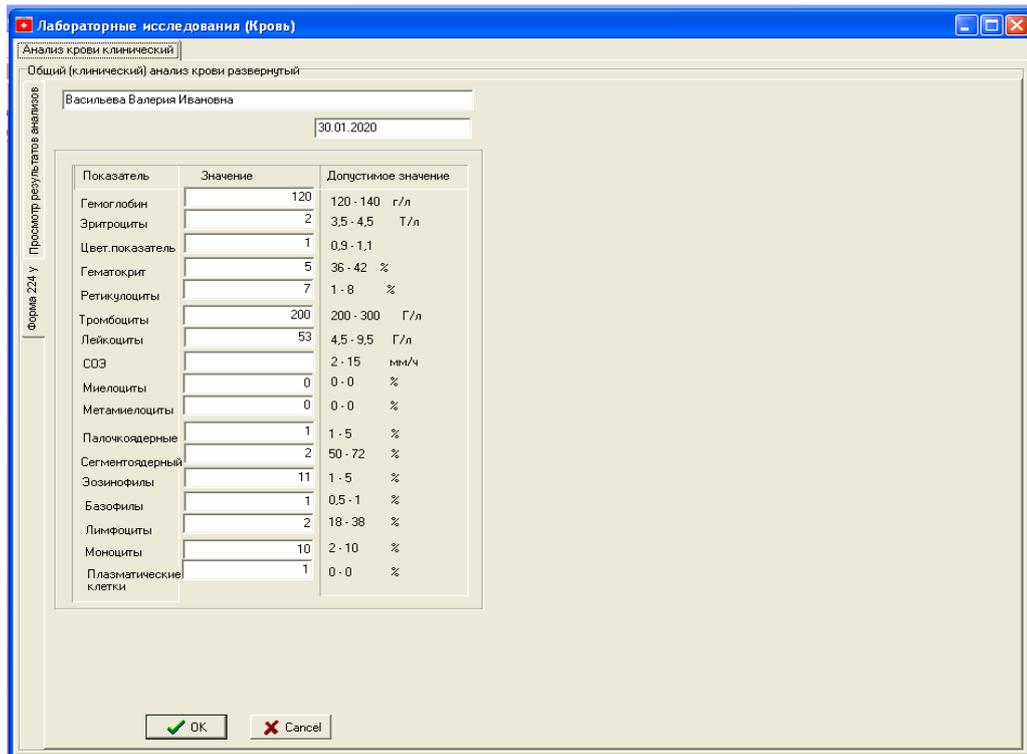


Рисунок 29

При переходе на страницу Просмотр анализов (слева вертикально) можно просмотреть все анализы данного пациента (Рисунок 30).

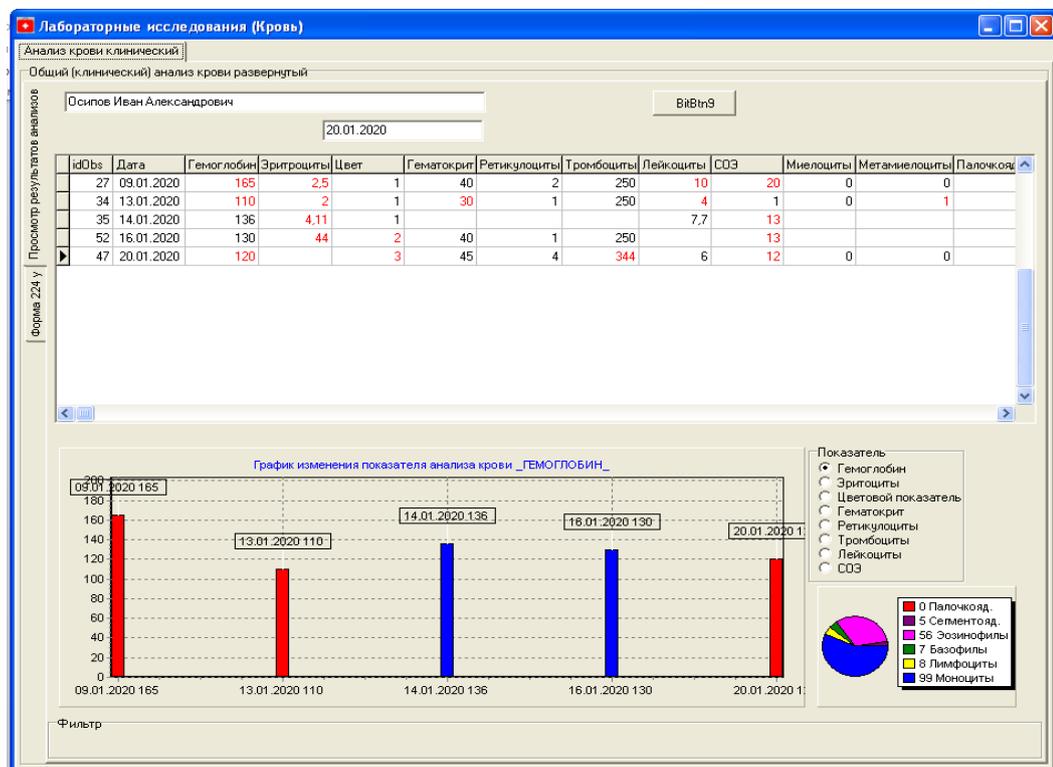


Рисунок 30

В таблице приведены все анализы общего (клинического) анализа крови развернутого данного пациента. Красным цветом выделены значения, которые выходят за пределы нормы. Программа учитывает различие допустимых норм в зависимости от пола пациента.

Ниже приведен график изменения показателя анализа крови. Для выбора параметра исследования выберите показатель в группе переключателей справа (панель Показатели).

Процентное содержание показателей анализа крови приведено на круговой диаграмме.

Для ввода результатов в форму 224у кликаем дважды на созданном направлении Общй (клинический) анализ крови развернутый и заполняем пустую экранную форму (Рисунок 29) значениями анализов.

После заполнения результатов анализа нажмите клавишу . Экранная форма Лабораторные исследования (Кровь) закроется и данные анализа будут сохранены в базе данных, статус выполнения анализа в таблице «Лист диагностических направлений Пациента» поменяется на значение выполнено .

Страница «Назначения медикаментов» (Рисунок 31) состоит из таблицы, содержащей информацию о назначенных пациенту лекарственных препаратах и панелей для выбора фармакологической группы, названия препарат, схемы приема препарата и дозировки. Фамилия, Имя и Отчество пациента отображаются вверху окна (Рисунок 31).

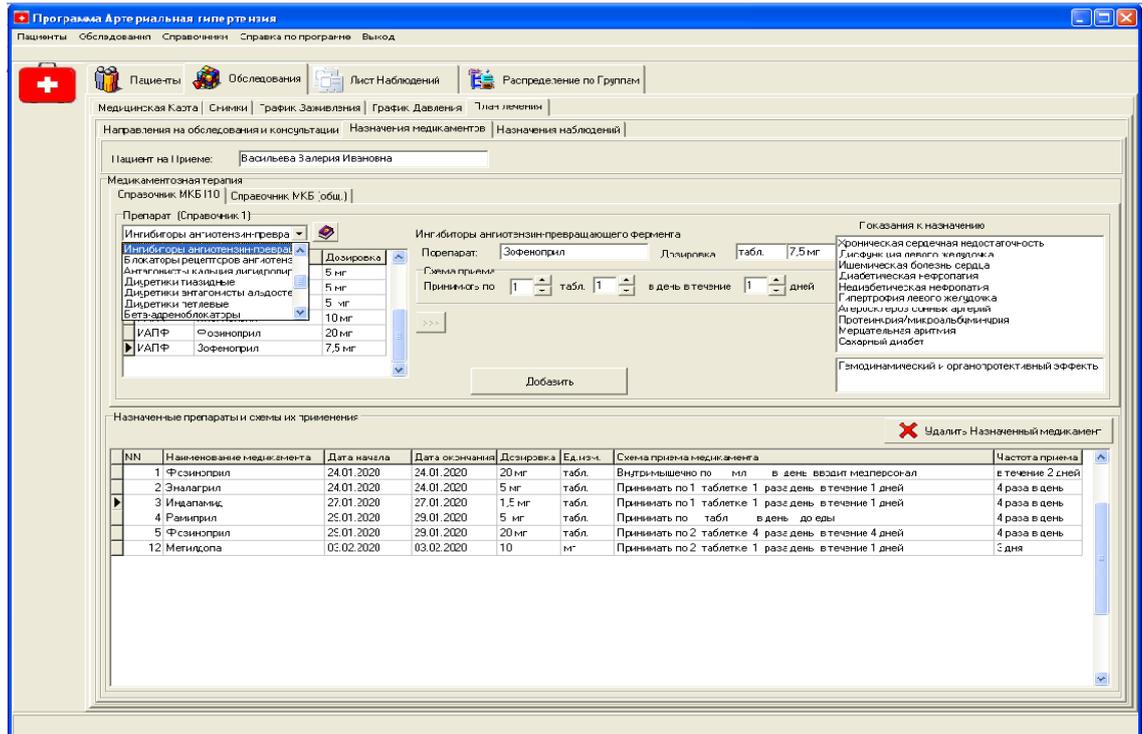


Рисунок 31

При выборе из выпадающего списка фармакотерапевтической группы в таблице ниже списка будут показаны препараты этой группы, их код и дозировка в которой они выпускаются. Дозировку можно выбрать из выпадающего списка в столбце «Дозировка».

Справочник фармакотерапевтических групп содержит код группы, анатомо-терапевтическохимическую классификацию и предполагаемый эффект от применения (Рисунок 32). Справочник составлен из лекарственных препаратов, улучшающих прогноз лечения пациента.

The screenshot shows the 'frmDictionary' application window. The title bar includes 'frmDictionary' and standard window controls. Below the title bar is a menu bar with 'Кабинет', 'Обследование', 'МКБ-10', 'СпецДоктор', and 'ФармГруппа'. A 'Записей' (Records) field shows '00'. The main area contains a table with the following data:

FamGID	FamGKod	FamGName	FamGEffekt
1	ИАПФ	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	Гемодинамический и органопротективный эффекты
2	БРА	Блокаторы рецепторов ангиотензина	Гемодинамический и органопротективный эффекты
3	АК	Антагонисты кальция дигидропиридиновые	Расширение периферических и коронарных сосудов, уменьшение постнагрузки на сердце и потребности в кислороде
4	Диуретики Т	Диуретики тiazидные	Объемная разгрузка сердца
5	Диуретики А	Диуретики антагонисты альдостерона	Объемная разгрузка сердца
6	Диуретики П	Диуретики петлевые	Объемная разгрузка сердца
7	β-АБ	Бета-адреноблокаторы	Уменьшение потребности миокарда в кислороде, снижение ЧСС, безопасность при беременности
8	α-АБ	Диуретики тiazидные	Снижение ОПСС, уменьшение симпатического влияния на ССС
9	АИР	Агонисты имидазолиновых рецепторов	Угнетение активности сосудодвигательного центра, уменьшение симпатического влияния на ССС, седативный эффект
10	Антиагреганты	Антиагреганты	Для улучшения реологических свойств крови
11	Статины	Статины	Гиполипидемическое средство, с целью улучшения эндотелиальной функции сосудов

At the bottom of the window, there is a 'Всего записей:' (Total records:) field and 'OK' and 'Cancel' buttons.

Рисунок 32

Назначенный препарат можно выбрать из двух справочников, представленных на панели Медикаментозное лечение: Справочник МКБ 10 и Справочник МКБ общий.

Справочник МКБ 10 содержит перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятности применения) (Рисунок 33).

The screenshot shows the 'frmDictionary' application window with the 'Инструментальные исследования' (Instrumental studies) menu item selected. The table displays the following data:

LekMID	LekMKod	LekMKlass	LekMName	LekMMG1	LekMForma
1	A12CX	Другие минеральные в/Калия и магния аспарагинат		500	мл
2	B05XA	Растворы электролитов/Нария хлорид		100	мл
3	C02AB	Метилдопа	Метилдопа	1000	мл
4	C02AC	Агонисты метазолинов/Клонидин		0,075	мл
5	C02AC	Агонисты метазолинов/Моксонидин		0,4	мл
6	C02CA	Альфа - адреноблокатор/Урапидол		25	мл
7	C02CA	Альфа - адреноблокатор/Доксазозин		4	мл
8	C03AA	Тiazиды	Гидрохлоротиазид	12,5	мл
9	C03BA	Сульфонамиды	Индапамид	1,5	мл
10	C03CA	Сульфонамиды	Торасемид	5	мл
11	C03CA	Сульфонамиды	Фуросемид	20	мл
12	C03DA	Антагонисты альдостер/Спиронолактон		50	мл
13	C03DA	Антагонисты альдостер/Эплеренон		50	мл
14	C07AB	Селективные бета-адр/Бисопролол		5	мл
15	C07AB	Селективные бета-адр/Метопролол		50	мл
16	C07AB	Селективные бета-адр/Небиволол		5	мл
17	C07AG	Альфа- и бета-адреноб/Карведилол		25	мл
18	C07BB	Селективные бета-адр/Бисопролол + Гидрохлоротиазид		8,75	мл
19	C08CA	Производные дигидроп/Амлодипин		7,5	мл
20	C08CA	Производные дигидроп/Лацидипин		6	мл
21	C08CA	Производные дигидроп/Леркандипин		10	мл
22	C08CA	Производные дигидроп/Нифедипин		10	мл
23	C08CA	Производные дигидроп/Фелодипин		5	мл
24	C08DA	Производные фенилал/Верапамил		120	мл
25	C08DB	Производные бензогеа/Дилтиазем		90	мл
26	C09AA	Ингибиторы АПФ	Каптоприл	25	мл
27	C09AA	Ингибиторы АПФ	Лизиноприл	10	мл
28	C09AA	Ингибиторы АПФ	Периндоприл	5	мл

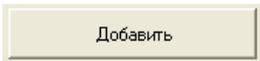
At the bottom of the window, there is a 'Всего записей:' (Total records:) field and 'OK' and 'Cancel' buttons.

Рисунок 33

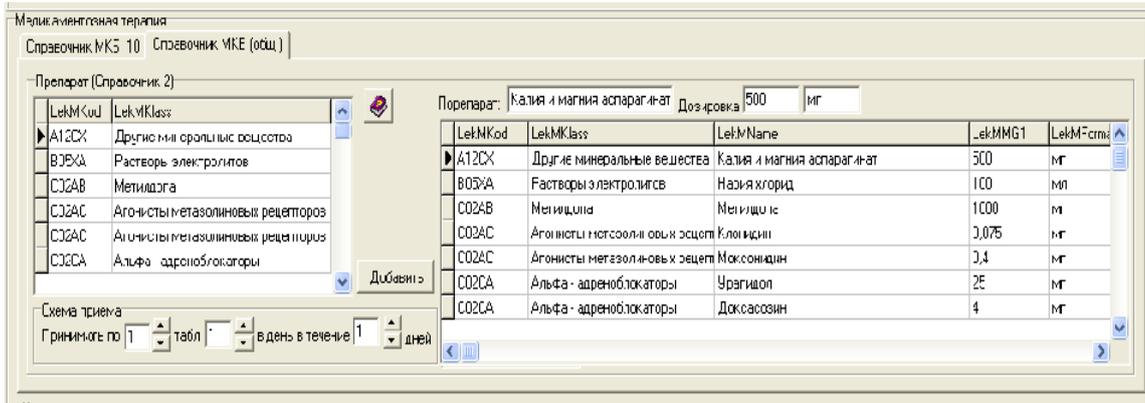
Справочник МКБ I10 содержит код фармакотерапевтической группы, анатомо-терапевтическохимическую классификацию, международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, торговую дозировку и единицы измерения.

Справа на экранной форме будет отображена информация о показаниях к применению и предполагаемый эффект от применения.

На панели «Схема приема назначенного лекарственного средства» необходимо ввести числовые параметры схемы приема (количество медикаментов, кратность приемов и т.д.).

Кнопка  сохранения медикаментозного назначения в таблице Назначенные препараты и схемы их применения.

Панели «Медикаментозная терапия» при выборе «Справочника МКБ общего» (Рисунок 34) состоит из таблицы, содержащей информацию о назначенных пациенту лекарственных препаратов и панелей для выбора фармакологической группы, названия препарата, схемы приема препарата и дозировки.



Медикаментозная терапия
Справочник МКБ I10 Справочник МКБ (общ.)

Препарат (Справочник 2)

LekMKod	LekMKlass
A12CX	Другие соли калия и магния
B03XA	Растворы электролитов
C02AB	Метилдопа
C02AC	Агонисты метазолиновых рецепторов
C02AC	Антагонисты метазолиновых рецепторов
C02CA	Альфа-адреноблокаторы

Добавить

Схема приема
Принимать по 1 табл. в день в течение 1 дней

Препарат: Калия и магния аспарагинат Дозировка: 500 мг

LekMKod	LekMKlass	LekMName	LekMMG1	LekMForma
A12CX	Другие минеральные вещества	Калия и магния аспарагинат	500	мг
B03XA	Растворы электролитов	Натрия хлорид	100	мл
C02AB	Метилдопа	Метилдопа	1000	мг
C02AC	Агонисты метазолиновых рецепторов	Клонидин	0,075	мг
C02AC	Антагонисты метазолиновых рецепторов	Моксонидин	0,4	мг
C02CA	Альфа-адреноблокаторы	Урагидол	25	мг
C02CA	Альфа-адреноблокаторы	Доксазозин	4	мг

Рисунок 34

Справочник МКБ общий содержит перечень основных лекарственных средств (Рисунок 35).

LekMID	LekMKod	LekMKlass	LekMName	LekMMG1	Le
1	A12CX	Другие минеральные в	Калия и магния аспарагинат	500	мг
2	B05XA	Растворы электролитов	Нария хлорид	100	мг
3	C02AB	Метилдопа	Метилдопа	1000	мг
4	C02AC	Агонисты метазолинов	Клонидин	0,075	мг
5	C02AC	Агонисты метазолинов	Моксонидин	0,4	мг
6	C02CA	Альфа - адреноблокатор	Урапидол	25	мг
7	C02CA	Альфа - адреноблокатор	Доксасозин	4	мг
8	C03AA	Тиазиды	Гидрохлоротиазид	12,5	мг
9	C03BA	Сульфонамиды	Индапамид	1,5	мг
10	C03CA	Сульфонамиды	Торасемид	5	мг
11	C03CA	Сульфонамиды	Фуросемид	20	мг

Справочник МКБ общий содержит код фармакотерапевтической группы, анатомо-терапевтическо-химическую классификацию, международное непатентованное или химическое наименование лекарственного препарата, среднюю суточную дозу и единицы измерения.

На панели «Схема приема назначенного лекарственного средства» необходимо ввести числовые параметры схемы приема (количество медикаментов, количество приемов и т.д.).

Кнопка сохранит медикаментозного назначения в таблице Назначенные препараты и схемы их применения.

После выбора группа дважды щелкните по строке левой кнопкой мыши или нажмите клавишу  в окне справочника. Окно справочника закроется, поля на панели «Фармокологическая группа» будут заполнены названием группы и обоснованием применения препаратов именно этой группы медикаментов.

4 Вкладка Лист Наблюдений

Вкладка «Лист наблюдений».

В окне представлены две таблицы, содержащие информацию по динамике заживления раневой поверхности пациентов и показатели кровяного давления пациентов (Рисунок 25).

Записи отфильтрованы по датам и времени.

Программа Артериальная гипертензия

Пациенты | Обследования | Лист Наблюдений | Распределение по Группам

Сведения о Пациентах на XXXX.2019

SestID	Фамилия Пациента	Пол	Возраст	Дата	Время	Площадь раневой поверхности
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	13.06.2019	15:45:43	5
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	18.06.2019	8:36:00	4
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	20.06.2019	10:20:47	3
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	26.06.2019	14:03:57	1,5
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	26.06.2019	14:47:49	0,44
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	13.06.2019	10:58:37	10
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	13.06.2019	11:01:06	12
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	13.06.2019	11:08:54	15
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	18.06.2019	8:36:00	20
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	18.06.2019	13:37:00	30
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	19.06.2019	13:37:43	35
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	19.06.2019	16:17:45	40
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	19.06.2019	16:18:35	45
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	19.06.2019	16:19:16	50
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	20.06.2019	10:18:17	61,6
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	20.06.2019	16:03:52	10,3

DavPac	Фамилия Пациента	Пол	Возраст	Дата	Время	Систол. Давление	Дистол. Давление	MAP
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	18.06.2019	10:00:00	100	100	100
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	20.06.2019	10:00:00	110	70	83
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	21.06.2019	21:32:00	120	80	93
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	25.06.2019	14:58:46	136	80	98
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	25.06.2019	15:30:00	150	100	116
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	26.06.2019	14:02:51	220	100	140
95	Иванов Иван Иванович	м	18 лет	26.06.2019	14:02:53	220	100	140
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	21.06.2019	11:31:36	100	80	86
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	21.06.2019	11:32:40	120	100	106
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	24.06.2019	5:16:25	120	90	100
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	24.06.2019	15:16:35	130	80	96
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	24.06.2019	22:17:08	150	80	103
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	26.06.2019	14:02:38	140	80	100
96	Васильева Валерия Ивановна	ж	22 года	26.06.2019	14:07:19	120	60	80
97	Кошкин Федор Игоревич	м	23 года	21.06.2019	11:32:07	120	60	80
97	Кошкин Федор Игоревич	м	23 года	25.06.2019	14:58:54	200	80	120

Рисунок 25 - Лист наблюдений

Красный чемоданчик, расположенный слева вверху содержит краткую информацию о программе (версия, название и т.д.) (Рисунок 26).

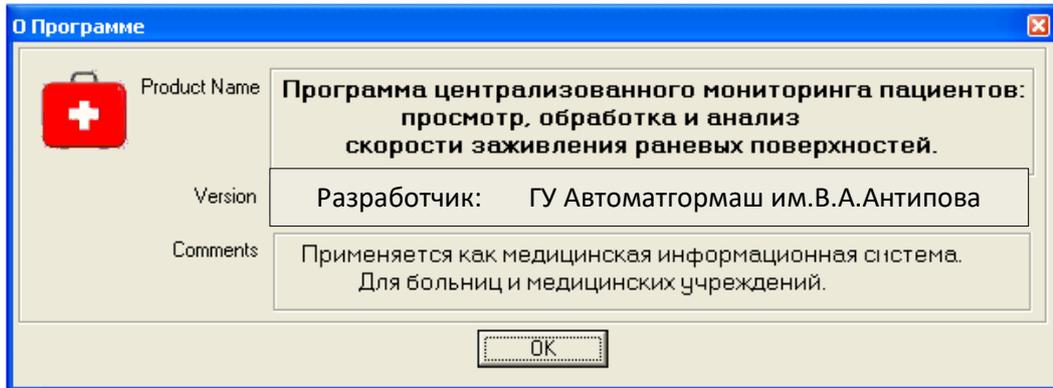


Рисунок 26 - Форма Информация о программе

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Протокол приёмочных медико-технических испытаний опытного образца
программного обеспечения

УТВЕРЖДАЮ

Директор института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака
Министерства здравоохранения ДНР,
докт. мед. наук, проф.



Э.Я. Фисталь

« 9 » июня 2020 г.

ПРОТОКОЛ

приёмочных медико-технических испытаний опытного образца программного обеспечения по теме «Разработать программное обеспечение для работы на ПК определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов (создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов)»

г. Донецк

« ___ » _____ 2020 г.

Приёмочная комиссия в составе:

- Ватутин Н.Т. – зав. отделением кардиологии и кардиохирургии «ИНВХ им. В.К. Гусака», докт. мед. наук, проф. – председатель;
- Соболев Д.В. – доцента кафедры комбуствологии и пластической хирургии ГОО ВПО «ДонНМУ им. Горького», канд. мед. наук;
- Арефьев В.В. – зав. ожогового отделения «ИНВХ им. В.К. Гусака», канд. мед. наук;
- Курносое В.Г. – первого заместителя директора по научной работе ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова», док. тех. наук, проф.;
- Вустяк Н.Ф. – заведующего научно-исследовательским отделом систем управления ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова»;

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Акт приёмочных медико-технических испытаний опытного образца
программного обеспечения

УТВЕРЖДАЮ

Директор института неотложной и
восстановительной хирургии
им. В.К. Гусака Министерства
здравоохранения ДНР,
докт. мед. наук, проф.



Э.Я. Фисталь

« 2 » июня 2020 г.

Акт

приёмочных медико-технических испытаний опытного образца программного обеспечения по теме «Разработать программное обеспечение для работы на ПК определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов (создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов)»

г. Донецк

2020 г.

Приёмочная комиссия в составе:

- Ватутин Н.Т. – зав. отделением кардиологии и кардиохирургии «ИНВХ им. В.К. Гусака», докт. мед. наук, проф. – председатель;
- Соболев Д.В. – доцента кафедры комбуствологии и пластической хирургии ГОО ВПО «ДонНМУ им. Горького», канд. мед. наук;
- Арефьев В.В. – зав. ожогового отделения «ИНВХ им. В.К. Гусака», канд. мед. наук;
- Курнос В.Г. – первого заместителя директора по научной работе ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова», докт. тех. наук, проф.;

- Вустяк Н.Ф. – заведующего научно-исследовательским отделом систем управления ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова»;
- Батырева И.Н. – ГКП научно-исследовательского отдела систем управления ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова»;
- назначенная приказом № 535/01-02 от 19.03.2020 г. по «ИНВХ им. В.К. Гусака», на основании протокола № 534/01-10 от 19.03.2020 г. выбора места медико – технических испытаний программного обеспечения по теме «Разработать программное обеспечение для работы на ПК определения скорости заживления ран под воздействием применения различных антигипертензивных препаратов (создание в базе данных групп с применением бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов)», считает предъявленное программное обеспечение (далее система МИС) выдержавшим приёмочные испытания, соответствует техническому заданию и предлагает:
1. Считать приёмочные испытания системы МИС выполненными в полном объёме.
 2. Утвердить результаты испытаний системы МИС, подтверждающие соответствие техническим характеристикам и параметрам, функциональным требованиям, назначению и другим параметрам, которые изложены в техническом задании на разработку системы МИС.
 3. Выполнить корректировку документации системы МИС по результатам испытаний.
 4. Рекомендовать разработанную систему МИС к серийному применению.
 5. Считать целесообразным дальнейшую разработку системы МИС, для чего рекомендовать:
 - 5.1. Передать программу и программную документацию «ИНВХ им. В.К. Гусака» в составе:
 - дистрибутив системы МИС;

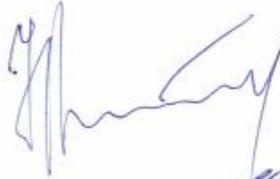
- тестовая база данных;
- руководство пользователя.

5.2. ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова» оказывать техническую помощь «ИНВХ им. В.К. Гусака» в поддержании системы МИС в рабочем состоянии в течение 1 года опытной эксплуатации.

5.3. Рекомендовать ГУ «Автоматгормаш им. В.А. Антипова» совместно с «ИНВХ им. В.К. Гусака» разработать аналогичную систему МИС в сетевом исполнении.

Протокол приёмочных испытаний от «01» июня 2020 г. прилагается.

Председатель комиссии



Ватутин Н.Т.

Члены комиссии:



Соболев Д.В.



Арефьев В.В.



Курносков В.Г.



Вустяк Н.Ф.



Батырева И.Н.