

ЧАСТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ «РЕАВИЗ»»

На правах рукописи



Сухопарова Елена Петровна

**Прогнозирование, профилактика и коррекция осложнений раневого процесса
при контурной пластике туловища**

3.1.16. Пластическая хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Зиновьев Евгений Владимирович

Санкт-Петербург – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КОНТУРНО- ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ТУЛОВИЩЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
1.1. Анализ факторов риска развития осложнений при контурной пластике туловища	17
1.2. Системное воспаление и его возможное влияние на риски осложнений при абдоминопластике.....	20
1.3. Методы оценки факторов риска и прогнозирования результатов при планировании эстетических операций на туловище	23
1.4. Анализ основных методов и методик лечения местных осложнений после абдоминопластики	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1. Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании....	39
2.2. Методы исследований и лечения.....	42
2.3. Статистические методы исследования	54
ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ).....	56
3.1. Ретроспективная оценка результатов лечения пациентов с местными осложнениями после контурно-пластических операций.....	56
3.2. Анализ причин развития местных осложнений и неудовлетворительных результатов лечения пациентов после контурной пластики	59
3.3. Анализ причин неудовлетворительных результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами	68
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА ЛАБОРАТОРНЫМИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ.....	75

4.1. Анализ изменений биохимических показателей крови как способ прогноза развития местных осложнений.....	75
4.1.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев показателей крови в плане риска развития местных осложнений после контурной пластики туловища.....	75
4.1.2. Прогнозирование развития послеоперационных осложнений на основе многофакторного анализа показателей периферической крови.....	85
4.2. Анализ элементного состава волос как способ прогнозирования развития местных осложнений в послеоперационном периоде.....	95
4.2.1. Оценка прогностической значимости уровня отдельных микро и макроэлементов в плане риска замедления репаративных процессов и развития послеоперационных осложнений	95
4.2.2. Однофакторное прогнозирование развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде для показателей группы «Микро- и макроэлементы» в волосах исследуемых пациентов.....	103
4.2.3. Корреляционный анализ содержания макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациентов и биохимических факторов риска в крови для развития местных осложнений после пластики туловища	108
4.3. Анализ влияния изменения состава микробиоты кишечника на развитие местных осложнений в послеоперационном периоде.....	112
4.3.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев показателей микробиоты кишечника в плане риска послеоперационных раневых осложнений	112
4.3.2. Сравнительный анализ состава микробиоты кишечника пациентов по группам в зависимости от течения раневого процесса	118
4.3.3. Прогнозирование развития местных осложнений после контурной пластики туловища в зависимости от состава микробиоты кишечника	125
4.4. Анализ гистологической картины подкожной клетчатки для прогноза развития местных осложнений в послеоперационном периоде.....	132

4.4.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев гистологической картины подкожной клетчатки в плане риска послеоперационных раневых осложнений	132
4.4.2. Гистологическая картина изменений в подкожной жировой клетчатке в зависимости от течения раневого процесса.....	133
4.4.3. Результаты иммуногистохимического исследования подкожной клетчатки в зависимости от течения раневого процесса	142
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОНТУРНОЙ ПЛАСТИКЕ ТУЛОВИЩА	148
5.1. Предоперационное планирование у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений при абдоминопластике	148
5.2. Разработка способа эстетической операции на передней брюшной стенке с учетом индивидуальных особенностей тканей пациента	149
ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ КОНТУРНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ.....	162
6.1. Клиническая картина и анализ эффективности физических методов лечения местных осложнений после контурной пластики	162
6.2. Цитологическая, иммуногистохимическая картина и анализ эффективности физического воздействия на местные раневые осложнения.....	166
6.3. Динамика микробного пейзажа у пациентов с местными раневыми осложнениями после контурной пластики	173
6.4. Оценка клинической эффективности сочетания ультразвуковой обработки с наложением аппарата управляемого отрицательного давления при лечении местных раневых осложнений после контурной пластики	177
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	180
ВЫВОДЫ	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	191

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	192
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	193

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

В марте 2025 года Министр здравоохранения Михаил Мурашко указал, что распространенность ожирения в России в 2024 году составила 24,6% среди взрослого населения. В частности, этим заболеванием страдают 20,6% мужчин и 27,4% женщин. Среди причин министр указал распространенный гиподинамический образ жизни, а также диету с преобладанием рафинированных углеводов и животных жиров [297]. По прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожирением при сохранении современной тенденции к 2035 году каждый второй человек в мире будет иметь ожирение или, как минимум, избыточную массу тела [58, 329, 442].

Несмотря на то, что проблема избыточной массой тела лежит не только в области изменения контуров тела, известно, что ряд заболеваний напрямую связан с избыточной массой тела (неалкогольная жировая дистрофия печени, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет некоторые злокачественные новообразования, заболевания опорно-двигательного аппарата, хроническая болезнь почек и психические расстройства [27, 42, 58, 65, 129, 239, 303, 335], пациенты предпочитают обратиться к пластическим хирургам с эстетическим запросом, ошибочно полагая что это проще, чем менять образ жизни, пищевые привычки, лечиться у эндокринолога или бариатрического хирурга [27, 162, 400, 511, 608].

Между тем, в последнее время все чаще стали говорить об использовании в комплексной терапии ожирения вмешательств из арсенала пластической хирургии (липосакция, абдоминопластика) [280, 511, 608]. Целью этих вмешательств обозначают механическое удаление больших объемов жировой клетчатки. Данная тенденция имеет под собой патофизиологические основы [303, 318, 325, 442, 494], так как удаление части гипертрофированной подкожной клетчатки, по мнению некоторых авторов, приводит к снижению уровня сахара крови, оказывает положительное влияние на эффект от медикаментозной терапии

ожирения, а также на мотивацию пациентов к дальнейшему лечению и модификации образа жизни [310, 311, 328].

Однако выполнение вмешательств, сопряженных с массивными отслойками тканей и перемещением больших композитных лоскутов, у лиц с избыточной массой тела имеет ряд особенностей, в частности, возникает пролонгация раневого процесса, формируются персистирующие серомы, лигатурные свищи и длительно незаживающие раны, что требует дополнительных лечебных мероприятий в послеоперационном периоде, удорожает стоимость лечения и нередко приводит к возникновению судебных исков. Статистика осложнений обширных контурно-пластических операций у лиц с избыточной массой тела такова: тромбоз магистральных сосудов (0,1-1,3%), развитие гематом (5,2-7,6%), развитие сером (31,2-51,5%), формирование осумкованных сером (3,4-7,3%), присоединение вторичной инфекции (6,8-11,1%), замедление раневого процесса и формирование длительно незаживающих ран (8,3-11,1%), образование эстетически неприемлемых (гипертрофических и келоидных) рубцов (7,5-12,4%) [162, 234, 243, 310, 328, 608].

Очевидно, что предсуществующий соматический статус пациента оказывает большое влияние на дальнейший прогноз оперативных вмешательств, что требует оптимизации помощи таким пациентам на всех этапах лечения. В связи с этим на кафедре пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова было спланировано и проведено исследование, направленное на комплексное изучение патофизиологии репаративных процессов у лиц с избыточной массой тела и прогнозирование результатов пластических операций, а также оптимизацию методики контурной пластики передней брюшной стенки у данной категории пациентов и формирование алгоритмов работы с развившимися осложнениями.

Степень разработанности темы исследования

Обзор литературы демонстрирует довольно большое количество исследований в области контурной пластики туловища, но вопросы

прогнозирования, профилактики и хирургической коррекции осложнений раневого процесса у лиц с избыточной массой тела в отечественной науке изучена недостаточно. Большинство научных сообщений по данной теме имеет эмпирический характер и не могут быть представлены в виде системы критериев, на основе которых возможен прогноз выполнения пластического вмешательства. Отсутствуют четкие данные о патологических процессах происходящих в организме пациентов с избыточной массой тела и их влиянии на раневой процесс, и течение послеоперационного периода. Продолжается поиск причин и патогенетических механизмов замедления раневого процесса и развития осложнений в послеоперационном периоде у данной группы пациентов.

Разработка и апробация таких оценочных критериев должна помочь как пластическим хирургам, так и медицинским специалистам прочих хирургических специальностей в реализации комплексной оценки состояния здоровья пациента на предоперационном этапе и выполнении адекватного планирования хирургического вмешательства.

Кроме этого, существует потребность в индивидуализации подхода к проведению эстетических вмешательств для снижения числа осложнений и повышения удовлетворенности пациентов с учетом принципов современной медицины (предиктивной, профилактической, персонализированной, партисипативной и позитивной медицины).

Цель и задачи исследования

Цель исследования: создание системы прогнозирования, профилактики и коррекции осложнений, возникающих при проведении контурной пластики туловища у пациентов эстетического профиля на основе комплексного изучения маркеров течения раневого процесса и усовершенствования хирургической тактики.

Задачи исследования:

1. Выявить причины и установить клинико-патогенетические взаимосвязи нарушения течения раневого процесса и избыточной массы тела у пациентов, перенесших контурно-пластические операции.
2. Оценить взаимосвязь клинических и лабораторно-инструментальных показателей, влияющих на замедление течения раневого процесса и развитие местных осложнений после вмешательств по эстетическим показаниям.
3. Разработать алгоритм предоперационного обследования пациентов с избыточной массой тела, планирующих контурно-пластическое вмешательство.
4. Усовершенствовать технику контурной пластики передней брюшной стенки с учетом морфологических особенностей тканей пациента.
5. Разработать научно-обоснованный алгоритм ведения пациентов с местными осложнениями после контурно – пластических операций.
6. Снизить риск осложнений в контурной пластике туловища за счет внедрения системы прогнозирования, основанной на клинико-лабораторных маркерах, и совершенствования хирургических протоколов.

Научная новизна

Впервые проведен анализ результатов хирургического лечения контурных деформаций передней брюшной стенки с учетом разработанной мультипараметрической оценки факторов риска, приводящих к замедлению течения раневого процесса у пациентов, перенесших контурно-пластические вмешательства и научно обоснованы возможные осложнения при хирургии контуров туловища.

Впервые персонифицирована и научно обоснована хирургическая тактика контурной пластики туловища и статистически доказана ее эффективность.

Впервые разработан и предложен оригинальный хирургический способ операции контурной пластики туловища и повышена ее безопасность.

Разработан алгоритм комплексного предоперационного обследования пациентов, позволяющий целенаправленно на этапе планирования эстетических операций выявить пациентов с высоким риском развития местных осложнений после контурной пластики туловища.

Впервые изучены корреляционные связи частоты развития осложнений после контурно-пластических вмешательств с особенностями гистологической структуры тканей до операции, на основании этого предложен алгоритм предоперационного прогнозирования непосредственных результатов пластических операций (Свидетельство о гос. регистрации программы для ЭВМ № 2026610551 Рос. Федерация. Программный модуль для автоматизированной оценки рисков развития местных раневых осложнений после контурной пластики туловища на основе клинико-лабораторных данных / Сухопарова Е.П., Зайцева А.Ю., Мазинг М.С., Глебов С.Н., Хрусталева И.Э.; правообладатель ФГБУН Ин-т аналитического приборостроения РАН. – № 2026610551 ; заявл. 24.12.2025 ; опубл. 14.01.2026).

Впервые показана целесообразность и эффективность сочетания физических способов лечения местных осложнений в комплексной программе работы с осложнениями после пластических операций. Уточнены показания и противопоказания к каждому методу.

Впервые научно обоснован алгоритм хирургического лечения местных осложнений после контурной пластики туловища на всех этапах раневого процесса.

Впервые научно обоснована система персонифицированных хирургических подходов в эстетической пластической хирургии контуров туловища на основе современных технологий комплексной оценки факторов риска и объективной диагностики индивидуальных морфологических признаков тканей пациентов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Дифференцированная тактика проведения контурной пластики туловища улучшает течение послеоперационного периода и конечные результаты операции

у пациентов с высоким риском развития послеоперационных осложнений. Пациентам с высоким риском послеоперационных осложнений с индексом НОМА IR более 2.5 рекомендуется проводить операцию по модифицированной методике. Оригинальный способ выполнения предоперационной разметки при абдоминопластике рекомендуется применять хирургам для совершенствования контурной пластики туловища и предотвращения послеоперационных осложнений у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений. Использование в клинической практике разработанной системы алгоритмов и внедрение их в клиническую практику пластического хирурга позволяет повысить эстетическую удовлетворенность и безопасность пациента после проведения контурной пластики туловища.

При планировании контурной операции в области туловища на этапе предоперационной подготовки целесообразно применение расширенного алгоритма предоперационного обследования с определением уровня инсулина в периферической крови натощак и расчетом НОМА IR индекса. Это позволяет прогнозировать осложнения контурной пластики туловища, оценить факторы риска, влияющие на развитие местных осложнений, и является инновационной методикой в клинической практике пластического хирурга.

Оценку уровня инсулина в крови пациента и расчет НОМА IR индекса необходимо внести в предоперационный план обследования как обязательный клиничко-лабораторный метод исследования.

Методология и методы исследования

В работе проведен комплексный анализ факторов риска местных послеоперационных осложнений после контурной пластики туловища. Проанализированы статистические данные как ретроспективного анализа, так и проспективного анализа. Гистоморфологически доказана связь повышения уровня инсулина в периферической крови с риском возникновения послеоперационных осложнений. Создана база данных основных факторов риска возникновений

послеоперационных осложнений, на основании которой был разработан алгоритм предоперационного обследования пациентов перед проведением контурной пластики туловища. Усовершенствована хирургическая методика выполнения операции абдоминопластики. Создана система прогнозирования и профилактики местных осложнений, после проведения контурной пластики туловища на основе изменения 12 показателей периферической крови (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026610551, Российская Федерация. Программный модуль для автоматизированной оценки рисков развития местных раневых осложнений после контурной пластики туловища на основе клинико-лабораторных данных / Е.П. Сухопарова, А.Ю. Зайцева, М.С. Мазинг, С.Н. Глебов, И.Э. Хрусталева. Правообладатель: федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук. – 2026610551, заявл. 24.12.2025; опубл. 14.01.2026) и усовершенствования хирургической тактики. Разработан и научно обоснован алгоритм лечения местных осложнений после абдоминопластики с помощью местного физического воздействия. Анализ полученных в исследовании результатов проведен с помощью статистического пакета Statistica 12.0 («StatSoft»). Для сравнения центральных параметров групп были использованы непараметрические методы статистической обработки (критерий Манна-Уитни). Различия между группами с помощью критерия χ^2 с коррекцией Йэйтса с составлением таблиц сопряженности и вычислением отношения шансов (ОШ). Для проведения факторного анализа использован статистический пакет Deductor Academic.

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты хирургического лечения контурных деформаций в области туловища сопровождаются развитием осложнений в 36% случаев.

2. Состояние подкожной клетчатки пациентов является одним из ведущих предикторов риска послеоперационных осложнений после контурной пластики туловища.

3. Объективным способом оценки состояния подкожной клетчатки является определение уровня инсулина в периферической крови и расчет НОМА IR индекса, проведенный в предоперационном периоде, позволяющий диагностировать наличие хронического воспаления клетчатки, что обосновано гистоморфологическим исследованием.

4. Разработанный алгоритм предоперационного обследования является объективным инструментом пластического хирурга в прогнозировании и профилактике осложнений при проведении контурной пластики туловища.

5. Выбор хирургической тактики контурной пластики туловища должен осуществляться с учетом морфологических особенностей подкожной клетчатки, что достоверно повышает качество жизни и удовлетворенность пациентов результатами хирургического вмешательства.

6. Предложенный хирургический способ при контурной пластике туловища с учетом индивидуального состояния подкожной клетчатки «Способ предоперационной разметки при операции абдоминопластика» объективно повышает безопасность выполнения вмешательства.

7. Предложенный способ местного лечения с использованием физических методов (ультразвуковая очистка ран с последующим наложением на рану аппарата управляемого отрицательного давления) является оптимальным алгоритмом для лечения местных осложнений после проведения контурной пластики туловища.

8. Разработанная система прогнозирования и профилактики послеоперационных осложнений при выполнении контурной пластики туловища с учетом комплексного анализа факторов риска и оценки индивидуальных особенностей гистоморфологии тканей пациента позволяет персонализировать абдоминопластику, выбрать оптимальный хирургический способ и профилактировать осложнения.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.16. Пластическая хирургия пункту 1 «Углубленное изучение этиологии, патогенеза и распространенности хирургических заболеваний и состояний, требующих применения методов и приемов пластической хирургии», пункту 11 «Разработка и усовершенствование методов диагностики и хирургической коррекции анатомических трансформаций покровных и подлежащих мягко-тканых структур, связанных с возрастными и прочими инволютивными процессами, а также индивидуальных особенностей внешности с эстетической целью» и пункту 17 «Создание и развитие междисциплинарных направлений, связей и исследований между пластической хирургией и смежными специальностями: хирургией, торакальной хирургией, травматологией и ортопедией, урологией, акушерством и гинекологией, офтальмологией, челюстно-лицевой хирургией, оториноларингологией, регенераторной медициной и косметологией.» направлений исследований.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертация соответствует принципам и стандартам доказательной медицины. Достоверность проведенного исследования определяется достаточной репрезентативностью выборки пациентов, включенных в ретроспективный анализ и проспективное исследование, использованными в работе методами диагностики и анализа полученных результатов с применением современных методов статистической обработки данных.

Основные положения работы и ее результаты доложены Всероссийских и Международных научно-практических конференциях: VIII национальный конгресс «Пластическая хирургия, Эстетическая медицина и Косметология» (Санкт-Петербург, 2018); X научно-практическая конференция «Чистая Рана: инновационные технологии. Десятилетний опыт» (Санкт-Петербург, 2019); Научно-практическая конференция «Мультидисциплинарный подход к лечению

ожирения» (Санкт-Петербург, 2021); XXIII. Spring Academy VDAEPC (Берлин, Германия, 2023); ISAPS Olympiad Athens World Congress (Афины, Греция, 2023); III Санкт-Петербургский междисциплинарный Конгресс с международным участием «Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания» (Санкт-Петербург, 2025).

Внедрение результатов исследования

Результаты выполненных исследований используются в практической работе клинических баз кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова (ООО «Адамант Медицинская Клиника», договор № 234-КБ от 05.06.2019; а также в отделениях хирургических клиник ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова).

Личный вклад автора

Личное участие автора выразилось в самостоятельной разработке концепции исследования, сборе и анализе литературы, методологическом дизайне исследования, самостоятельном ведении всех пациентов, принимавших участие в исследовании, выполнении операций, перевязок, проведении биопсий подкожной клетчатки, интерпретации полученных данных и обобщении материалов, написании научных статей, подготовке и выступлению с докладами на профильных Российских и международных конференциях.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликована 21 научная работа, в том числе 6 научных статей в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты

диссертаций на соискание ученой степени доктора наук; 6 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, Chemical Abstracts; 2 иные публикации по теме диссертации, 1 патент, 1 свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, 5 публикаций – материалы конференций и конгрессов.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, шести глав, шести выводов, пяти практических рекомендаций и указателя литературы. Объем рукописи составляет 257 страниц компьютерного текста (включая 76 таблиц и 60 рисунков). Список литературы содержит 307 отечественных и 326 иностранных источника.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ КОНТУРНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ НА ТУЛОВИЩЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Анализ факторов риска развития осложнений при контурной пластике туловища

Избыточная масса тела признана эпидемией, которая охватывает более 500 миллионов людей во всем мире [83, 141, 184, 307 453, 663]. По данным Всемирной Организации Здравоохранения с 1980 по 2023 год количество людей с ожирением в общемировой популяции удвоилось. Всемирная федерация ожирения в 2023 году опубликовала атлас, согласно которому при сохранении современной тенденции роста к 2035 году более половины людей будут больны ожирением [453]. В России избыточную массу тела имеют 45,6% мужчин и 51,7% женщин [307].

Наряду с ростом распространенности избыточной массой тела (индекс массы тела более 24,9) растет и количество связанных с ним заболеваний, включая сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистую патологию, гипертоническую болезнь, неалкогольную жировую болезнь печени, некоторые виды злокачественных заболеваний, депрессию [2, 59, 69, 83, 145, 329]. При этом, пациенту с избыточной массой тела психологически проще обратиться к пластическому хирургу с эстетическим запросом, чем лечить свое состояние с помощью модификации образа жизни, рационального питания, адекватной физической нагрузки или бариатрической хирургии. Такой подход, несомненно, является «порочным», но в виду коммерческой направленности специальности часто встречается в рутинной практике пластических хирургов.

По данным ряда авторов статистика осложнений после контурно-пластических операций в области туловища такова: [141, 169, 175, 268, 322, 333, 339]: тромбэмболические осложнения 0,1-1,3%; развитие гематом 5,2-7,6%; развитие сером 31,2-51,5%; присоединение инфекции 6,8-11,1%; замедление

раневого процесса и формирование длительно незаживающих ран 8,3-11,1%; формирование осумкованных сером 3,4-7,3%; образование эстетически неприемлемых рубцов (гипертрофических и келоидных) 7,5-12,4%.

Вышеуказанная статистика осложнений ставит перед нами вопрос о необходимости углубленного изучения патофизиологии раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела и модификации рутинных методов контурно-пластических вмешательств.

В патофизиологии избыточной массы тела существуют две модели: эндокринная и модель энергетического баланса. История их возникновения восходит к началу XX в. эндокринная модель, предложенная еще в 1908 г. немецким врачом Von Bergmann. Эта модель долгое время успешно применялась на практике, в то время как модель энергетического баланса подвергалась жесткой критике [336]. Однако после Второй мировой войны распространение научных идей, изложенных на немецком языке, постепенно сошло на нет, и к 1960-м гг., когда было выявлена ключевая роль инсулина в жировом обмене, уже преобладала модель энергетического баланса, а эндокринная гипотеза была «забыта». К этому времени в англоязычной научной среде наличие избыточной массы тела воспринималось преимущественно как нарушение пищевого поведения. С повестки дня ушла концепция избытка углеводистой пищи, возможной роли избыточной выработки инсулина и связанной с этим инсулинорезистентности как основного предрасполагающего к этому фактора. Наименее благоприятный тип отложения жира – абдоминальный, этот тип сопровождается комплексом гормональных и метаболических изменений, к которым относится развитие инсулинорезистентности, повышение уровня С-реактивного белка и развитие субклинического хронического воспаления подкожно-жировой клетчатки [313, 340, 359, 361, 432, 581].

Ряд авторов определили основные компоненты метаболических расстройств, которые обычно связаны с наличием избыточной массы тела, и назвали их метаболическим синдромом. Метаболический синдром может быть определен как сочетание абдоминального отложения жира, нарушения

углеводного и жирового обмена, инсулинорезистентность [18, 19, 22, 23, 78, 83, 418].

В 1998 г. решением рабочей группы Всемирной организации здравоохранения дано определение «метаболическому синдрому» как комплексу метаболических и гемодинамических нарушений, основным клиническим проявлением которого является резистентность к инсулину с гиперинсулинемией, снижением толерантности к углеводам и возможным развитием сахарного диабета 2 типа, дислипидемией (гипертриглицеридемией, снижением липопротеинов высокой плотности), нарушением гемостаза (склонность к тромбообразованию), артериальной гипертонией, а также патогенетически объединяющим все висцеральным ожирением.

В настоящее время для диагностики метаболического синдрома используются новые критерии, принятые Международной диабетической ассоциацией в апреле 2005 г. Они подразумевают более «жесткие» показатели по ожирению и уровню гипергликемии натощак: абдоминальное ожирение (окружность талии – мужчины >94 см, женщины >80 см); уровень триглицеридов >1,7 ммоль/л (150 мг/дл); уровень липопротеидов высокой плотности – мужчины <1,0 ммоль/л, женщины <1,2 ммоль/л; артериальное давление >130/85 мм рт. ст.; гликемия >5,6 ммоль/л или нарушение толерантности к глюкозе.

Однако результаты фундаментальных лабораторных и клинических исследований указывают на то, что механизмы развития избыточной массы тела являются намного более сложными, чем просто избыточное поступление калорий в организм человека; важную роль в патогенезе заболевания играют генетические факторы, нарушение качественного состава пищи, нарушение обмена жирорастворимых витаминов, а также состояние кишечной микробиоты [12, 63, 210, 210, 241, 253, 274, 330, 356, 363, 365, 371, 432, 435, 453, 537, 566]. Многими исследователями было продемонстрировано, что микробиота страдающих избыточной массой тела людей и животных характеризуется существенным снижением разнообразия и имеет значимые отличия в соотношении отдельных видов [63, 199, 280, 324, 388, 395, 436, 457, 459, 512, 566]. В достаточно обширном

обзоре ряда исследователей показана вариативная роль микробного состава кишечника в патогенетических механизмах, ответственных за лишний вес и за воспаление системной, печеночной и жировой ткани. Кроме того, отражены аспекты модификации микробного состава пищеварительного тракта при диетическом воздействии и их влияние на патогенез набора веса, метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 [12, 63, 210, 210, 241, 253, 274, 330, 356, 363, 365, 371, 432, 435, 453, 537, 566].

1.2. Системное воспаление и его возможное влияние на риски осложнений при абдоминопластике

Отдельным образом в последнее время в литературе стали выделять наличие субклинического хронического системного воспаления как один из предикторов развития местных осложнений при выполнении пластических операций. При наличии избыточной массы тела в сыворотке крови повышается уровень свободных жирных кислот, которые активируют провоспалительный ответ [13, 23, 36, 107, 179, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 349, 349, 362, 432, 521]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как свободные жирные кислоты активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях. H. Shi et al. [594] обнаружили, что свободные жирные кислоты активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть, лишний вес вызывает повышение уровня свободных жирных кислот, а они, в свою очередь, активируют TLR4 и индуцируют метаболическое воспаление, одним из проявлений которого может считаться замедленный процесс заживления и развитие длительно незаживающих ран.

Расширяются наши знания о том, что хроническое воспаление низкой степени активности является основной причиной развития инсулинорезистентности. P.D. Cani et al. [359] выдвинули гипотезу, согласно которой липополисахариды грамотрицательных кишечных бактерий действуют как триггеры этого воспаления, способствуя развитию метаболического синдрома

на фоне богатой жирами и углеводами «западной» диеты. Энтероциты, бокаловидные и эндокринные клетки посредством толл-подобных рецепторов являются посредниками между организмом человека и его собственной кишечной микрофлорой. После стимуляции толл-рецепторов выделяются провоспалительные молекулы, которые могут быть причиной развития воспаления жировой ткани при ожирении.

Воспалительная реакция при наличии избыточной массы тела имеет свои особенности, иммунный ответ снижается как со стороны врожденного, так и приобретенного иммунитета. Некоторые авторы отмечают, что при наборе массы наблюдается развитие асептического воспаления жировой ткани и местная инфильтрация жировой клетчатки различными клетками: моноцитами и макрофагами. Так, высокий уровень моноцитов находится в прямо пропорциональной зависимости от величины подкожно-жировой клетчатки, а также жировой массы тела. Моноциты, попадая в ткани, дифференцируются в макрофаги. Первый тип макрофагов (M1 фенотип) выступают в качестве провоспалительных, экспрессирующих индуцибельную синтазу оксида азота и провоспалительные цитокины (IL-6 и TNF- α). Второй тип (M2 фенотип) экспрессирует аргиназу (Arg1) и противовоспалительный цитокин IL-10. У людей с нормальной массой тела преобладают макрофаги M2 фенотипа, в то время как у тучных – M1. У тучных людей C-C рецептор хемокина 2 (CCR2) преимущественно отвечает за специфический хемотаксис моноцитов в жировую ткань. Естественный лиганд для этих рецепторов, хемокин CCL2, хорошо известный как MCP-1, играет важную роль в инфильтрации макрофагами жировой ткани. Кроме того, в этом процессе задействованы хемокины CXCL12 и CXCL14. Также в миграции макрофагов участвуют хемокин CCL5 (известный как RANTES) и его рецептор CCR. При воспалении жировой ткани кроме миграции макрофагов наблюдается также их пролиферация в ткани. Макрофаги в жировой ткани являются источником воспалительных цитокинов у тучных людей, среди них плеiotропное влияние в обмене веществ оказывает IL-6. P.L. Minciullo et al. (2016), обнаружили, что в пробирке в результате поглощения макрофагами части

адипоцитов произошла активация NF-κB и секреция IL-6 [510]. Они также описали макрофагальную инфильтрацию жировой ткани в результате индукции IL-6. IL-6 может стимулировать синтез С-реактивного белка в печени, который связан с активацией системы комплимента, фагоцитоза, синтеза цитокинов [505, 510, 511, 540, 565, 629].

Увеличенные адипоциты секретируют большое количество цитокинов, особенно TNF-α, и лептина. TNF-α нарушает взаимодействие инсулина с рецептором, а также влияет на внутриклеточные переносчики глюкозы (GLUT-4) как в адипоцитах, так и в мышечной ткани. Лептин, являясь продуктом ob-гена, секретируется исключительно адипоцитами. У большинства людей с избыточной массой имеется гиперлептинемия. Предполагается, что лептин в печени может тормозить действие инсулина, влияя на активность PEPCK-фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза, а также оказывает в жировых клетках аутокринное действие и тормозит стимулированный инсулином транспорт глюкозы.

Feuerer показал, что ожирение сопровождается повышением уровня маркеров воспаления в жировой ткани и повышением в крови уровня провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF-α, IL-17, IFN-γ). В отличие от ожиревших особей, в жировой ткани тощих мышей обнаруживаются лишь популяции иммуносупрессивных Treg-клеток, которые препятствуют развитию воспаления подкожной клетчатки и может приводить к хронизации раневого процесса [358, 419, 601].

На фоне метаболической эндотоксемии повышается уровень провоспалительных цитокинов в крови через CD-14-зависимый механизм. CD-14 обеспечивает связывание липополисахаридов с поверхностью иммунных клеток и является триггером секреции провоспалительных цитокинов [358, 556, 576, 601].

При наличии избыточной массы тела в сыворотке крови повышен уровень свободных жирных кислот, которые активируют провоспалительный ответ [594]. Однако до недавнего времени было неизвестно, как свободные жирные кислоты активируют внутриклеточный воспалительный сигнал в разных тканях [358, 565,

576, 594] обнаружили, что свободные жирные кислоты активируют TLR4 в адипоцитах и макрофагах. То есть набор массы тела вызывает повышение уровня свободных жирных кислот, а это, в свою очередь, активирует TLR4 и индуцирует метаболическое воспаление, что может служить патофизиологическими предпосылками к замедлению протекания раневого процесса в послеоперационном периоде и обуславливает развитие ранних и поздних послеоперационных осложнений.

В настоящее время вопросы патогенеза раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела интенсивно изучаются. Использование в практической медицине новых сведений, полученных экспериментальной медициной и патофизиологией в последние годы, позволяет надеяться на улучшение результатов лечения таких пациентов [359, 416, 460, 467, 549, 587, 595, 596].

1.3. Методы оценки факторов риска и прогнозирования результатов при планировании эстетических операций на туловище

Типовые патофизиологические процессы, приводящие к возникновению послеоперационных осложнений, замедлению течения раневого процесса и формированию длительно незаживающих ран у пациентов с избыточной массой тела, могут быть обусловлены нарушениями микроциркуляции крови различного генеза и хроническим воспалением [401, 449, 505, 510, 521, 540].

А.А. Глухов и М.В. Аралова (2019) предлагает выделять два типа патологического заживления при хронизации процесса: избыточное накопление соединительной ткани и формирование патологического рубца; возникновение длительно незаживающих ран при длительном или постоянном неблагоприятном воздействии [410, 48, 180, 266]. При этом Enoch (2011) считает, что в хронической ране происходит сбой одной из фаз раневого процесса, при этом происходит одновременная реализация всех трех фаз, в то время как в случае острых ран четко определяются все три фазы [405].

Harding (2012) и Schultz (2015), считают, что сбой репаративных процессов происходит в фазе воспаления и в фазе регенерации [409, 564]. По мнению Gibson (2009) и Enoch (2011) хронизации раневого процесса способствуют наличие некротических масс в ране, нарушение продукции провоспалительных цитокинов, факторов роста, клеточных и внеклеточных составляющих, металлопротеиназ, протеаз, а также появление активных форм кислорода и перекисное окисление липидов клеточных мембран [332, 344, 384, 405, 422].

В ряде исследований *in vitro* (Grinnell, 2009; Lauer, 2010) было показано, что увеличение концентрации металлопротеиназ способствует разрушению факторов роста: трансформирующего, эпидермального, фактора роста фибробластов [358, 382, 410, 422, 433, 564].

В.И. Хрупкин (2009) отмечает, что в воспалительном инфильтрате длительно незаживающих ран преобладают клетки моноцитарно-макрофагального ряда, происходит повышение концентрации плазматических клеток, Т- и В-лимфоцитов при нарушении соотношения Т-хелперов и Т-супрессоров. В длительно незаживающих ранах снижена экспрессия дермальными фибробластами м-РНК проколлагенов I и III типов в результате изменения их фенотипа. Отмечается снижение пролиферативной активности фибробластов и, как следствие, снижение синтеза компонентов внеклеточного матрикса. Угнетение синтеза проколлагена может быть связано с накоплением в дерме частично разрушенных коллагеновых волокон и фибронектина, что подтверждается данными Bucalo et al. (2006) и Grinnell et al. (2010) [7, 10, 19, 20, 23, 30, 65, 71, 128, 170, 202, 468, 494, 511, 564, 582].

Цитокины являются одними из основных медиаторов, регулирующих раневой процесс. Недостаточная продукция цитокинов может привести к замедлению и хронизации раневого процесса, избыточная продукция – к формированию гипертрофического рубца [392, 481, 494, 560, 565, 582]. По данным ряда авторов содержание провоспалительных цитокинов начинает снижаться по мере развития грануляционной ткани. Кроме этого, есть данные, что цитокины, содержащиеся в раневом экссудате хронических ран, блокируют миграцию и трансформацию фибробластов [10, 48, 180, 266, 337, 358, 382, 592].

Этими же авторами показано, что к снижению скорости заживления могут приводить уменьшение экспрессии тромбоцитарного фактора роста и рецепторов к нему, ростового фактора, повышение уровня экспрессии фактора некроза опухоли- α , снижение уровня экспрессии тромбоцитарного фактора роста- β и их рецепторов. Это ведет к уменьшению синтеза компонентов внеклеточного матрикса, нарушается образование α -гладкомышечного актина, ухудшается трансформация фибробластов в миофибробласты и, как следствие, ухудшается контракция раны [65, 71, 170, 337, 358, 382, 592].

С другой стороны, в зонах длительно незаживающих ран на фоне повышенного синтеза цитокинов отмечается также и повышение их утилизации, что влечет за собой нарушение функционирования внутриклеточных ферментных систем и систем, ответственных за синтез и ремоделирование внеклеточного матрикса [376]. К молекулам внеклеточного матрикса проявляют субстрат-специфическую активность матриксные металлопротеиназы, являясь эндопептидами, они принимают участие в ремоделировании внеклеточного матрикса, обеспечивают миграцию клеток. Регуляция экспрессии матриксных металлопротеиназ на этапе транскрипции осуществляется с помощью промоторов (AP-1/AP-2, PEA-3) и ингибиторов, на посттранскрипционном этапе при участии плазминоген/плазминовой системы и матриксных металлопротеиназ происходит активация ММП из неактивной формы – proММП. На функциональную активность ММП влияют многие цитокины, факторы роста, адгезивные молекулы (интегрины и катгерины), некоторые компоненты внеклеточного матрикса [371, 479, 553, 556].

По данным А.А. Глухова и М.В. Араловой (2017) в длительно незаживающих ранах происходит десинхронизация систем, ответственных за формирование внеклеточного матрикса, в результате увеличивается количество фибронектина, изменяется соотношение протеогликанов, происходит накопление олигопептида тенасцина во всех слоях раны, который связывается с коллагеном I типа, что ведет к снижению уровня интерстициального коллагена [10, 48, 180, 184, 266].

По данным В.И. Хрупкина (2009) адгезивный белок тенасцин, распространенный в матриксе эмбриональных тканей, проявляет антиадгезивные свойства и препятствует ремоделированию матрикса. Причинами накопления тенасцина в ране являются недостаточная активность сериновых протеиназ, в норме обеспечивающих его деградацию, нарушение экспрессии тромбоцитарного фактора роста- β и интерлейкина 1. К нарушению организации и ремоделирования внеклеточного матрикса, замедлению реэпителизации приводит отклонение экспрессии тромбоспондина, который является эндогенным регулятором ангиогенеза и обеспечивает клеточную миграцию [130, 286].

Течение воспалительной реакции при хронизации раневого процесса также меняется. В частности, снижается активность макрофагов [170, 428, 494, 495, 524, 542]. Кроме этого, нарушается функция лимфоцитов. При хронических ранах снижен уровень CD4+/CD8+.

Установлено, что существуют особенности в клеточном составе длительно незаживающих ран. Меняются морфологические характеристики фибробластов, которые по данным ряда авторов увеличиваются в размере и приобретают полигональную форму, в то время как в неосложненной ране фибробласты небольшие и веретенообразные по форме. Снижается также пролиферативная активность фибробластов [417, 483, 484, 513, 531].

Обращает на себя внимание снижение интенсивности реэпителизации при длительно незаживающих ранах, это напрямую связано со снижением скорости миграции и пролиферации кератиноцитов [61, 135, 313, 371, 423, 461]. Основу регуляции миграционной способности кератиноцитов составляют матриксный состав и активность цитокинов, продуцируемых макрофагами и фибробластами. Считается, что при неосложненном раневом процессе мигрирующие кератиноциты экспрессируют $\alpha 5\beta 1$ -интегрин [61, 135, 313, 371, 423, 461]. Однако при хроническом раневом процессе его уровень снижен, определяются немигрирующие фенотипы кератиноцитов. Индукция синтеза фактора некроза опухолей- α *in vitro* содействует экспрессии кератиноцитами хронических ран

$\alpha 5\beta 1$ -интегрина, стимулируя образование миграционного фенотипа клеток [289, 423, 461].

При хроническом раневом процессе по сравнению с острыми ранами снижена митотическая активность клеток [61, 283, 313, 337, 592]. Считается, что фибробласты хронических ран могут быть устойчивы к воздействию факторов роста, таких, как фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста [61, 128, 283]. Экспериментально показано, что у фибробластов, выделенных при трофической язве на фоне хронической венозной недостаточности, отмечается низкая подвижность и миграционная активность по сравнению с фибробластами здоровой ткани [61, 592].

При длительно незаживающих ранах внеклеточный матрикс отличается по своему составу по сравнению с неосложненной раной: снижается концентрация фибронектина [452], а также изменяется количественный и качественный состав протеогликанов внеклеточного матрикса [16, 61, 202, 283, 286, 382, 422, 490, 564, 567]. В ряде экспериментальных работ показано снижение способности фибробластов хронических ран к синтезу коллагена I типа *in vivo* [422, 567].

Н. Trengove, M. Bielefeldt-Ohmann, C. Stacey (2000) показали, что полиморфноядерные лейкоциты у пациентов с трофическими язвами венозной этиологии синтезируют больше активных форм кислорода по сравнению со здоровыми [601]. По данным Е.М. Фоминых (2017), недостаток и/или избыток активных форм кислорода, продуцируемых фагоцитами, может привести к неблагоприятному течению и хронизации раневого процесса [273].

Известно, что оксид азота вступает в реакцию с гидроксильными свободными радикалами с образованием пероксиднитрата – реактогенного свободного радикала, который вызывает разрушение тканей и индуцирует апоптоз [456, 467].

М.Н. Howlader и P.D. Smith (2002) отметили повышенный уровень в плазме пациентов с трофическими язвами венозной этиологии. Есть данные о повышении уровня продукции оксида азота у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и инсулинорезистентностью [456].

Инфекцию, существующую в длительно незаживающих ранах, описывают как контаминацию, колонизацию, локальную и инвазивную раневую инфекцию. Контаминация – это присутствие в ране неделящихся бактерий, колонизация – это присутствие активно делящихся бактерий. Наличие некротических тканей или струпа в длительно незаживающих ранах приводит к бактериальной колонизации [80, 82, 87, 90, 91, 97, 107, 111, 139, 142, 337, 417, 612, 626].

Под локальной инфекцией понимают растущую бактериальную нагрузку раны, в то время как инвазивная раневая инфекция характеризуется активным делением микроорганизмов, их инвазию в окружающие рану мягкие ткани, а также хронизацию раневого процесса [143, 146, 152, 154, 163, 164, 326, 406, 602, 615].

Снижение регенераторных процессов в длительно незаживающих ранах ряд авторов объясняет высокой бактериальной нагрузкой на рану (более 10^5 колониеобразующих единиц на грамм ткани), высокой патогенностью присутствующих бактерий, появлением резистентных форм бактерий, формированием биопленок и наличием системной сопутствующей патологии (иммунодефицит, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы). Имеющиеся в ране бактерии, как правило, синтезируют эндотоксины, а макроорганизм – провоспалительные медиаторы: интерлейкин-1, фактор некроза опухолей- α , простагландин E2 и тромбоксан [165, 168, 172, 174, 179, 181, 182, 326].

Сводные эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что длительно незаживающие раны чаще образуются у лиц пожилого и старческого возраста, что может объясняться изменениями в клеточных и молекулярных характеристиках кожи в этот период [130, 313, 371]. Показано, что с возрастом в эпидермисе снижается активность кератиноцитов и происходит уменьшение численности клеточной популяции в дерме [16, 61, 283, 283, 434].

Те же авторы считают, что с возрастом сглаживаются дермально-эпителиальные соединения, снижается пролиферативная способность эпидермальных клеток, что приводит к атрофическим проявлениям и хронизации

раневого процесса. С возрастом отмечаются уменьшение количества фибробластов в дерме, снижение подвижности и интенсивности пролиферативного ответа на стимулирующие факторы роста. Вышеперечисленные факторы способствуют нарушению состава внеклеточного матрикса, в котором происходит накопление фибронектина и изменение его природной формы, что неблагоприятно отражается на качестве клеточной адгезии, в результате кожа пожилых людей истончается, а процессы регенерации замедляются [16, 61, 128, 283, 283, 434].

Кроме этого, в пожилом и старческом возрасте снижается плотность коллагена, снижается синтез коллагена I типа и одновременно увеличивается синтез коллагена III типа, снижается синтез эластина, происходят качественные изменения протеогликанов внеклеточного матрикса. Следствием всего перечисленного выше является снижение толерантности кожи к механическому воздействию и нарушение процессов регенерации [16, 61, 128, 202, 283, 283, 434].

Условиями неосложненного заживления раны является точная координация связи (прямой межклеточный контакт) между различными типами клеток, что нарушено в случае длительно незаживающих ран. Щелевые контакты позволяют цитоплазме двух соседних клеток напрямую общаться, обмениваться ионами, вторичными рецепторами, малыми молекулами метаболитов, что играет одну из важных ролей в течении и хронизации раневого процесса. Полагают, что коннексоны эпидермиса оказывают большое влияние на репаративный процесс, они играют решающую роль в росте и дифференцировке кератиноцитов, процессах регенерации ран. Самым распространенным щелевым контактом эпидермиса является Сх43. Этот полипептид локализуется в микроциркуляторном русле кожи, фибробластах, придатках кожи, базальном слое эпидермиса. В верхних, более дифференцированных слоях эпидермиса, обнаружен только Сх26. Предполагают, что на ранних сроках раневого процесса (фаза гемостаза и начало фазы воспаления 24-48 часов) уровень Сх43 в кератиноцитах по краю раны снижается, а экспрессия Сх26 увеличивается, т.к. клетки преобразовываются в миграционный фенотип, используя ламеллоподии для перемещения и закрытия раневой поверхности [16, 61, 128, 147, 283, 283, 434].

При исследовании патологии раневого процесса *in vitro* было показано, что блокирование экспрессии Cx43 у фибробластов сопровождалось ускорением регенерации с увеличением синтеза мРНК для ТФР- β 1 и коллагена α -1, ростом общего содержания коллагена в ране. Эта же группа исследователей применила *in vivo* антисенсорный олигодезоксинуклеотид, что привело к ускорению ангиогенеза и формированию грануляционной ткани, более интенсивной дифференцировке миофибробластов, было показано, что уменьшение синтеза коннексина Cx43 локальным применением антисенсорного олигодезоксинуклеотида способствует ускорению процессов миграции клеток и пролиферации, снижению интенсивности воспаления и нормализации хода раневого процесса [16, 61, 128, 147, 283, 283, 434].

Данные результаты подтверждаются исследованиями А. Trovato-Salinaro et al. (2006) которые показали значение низкой экспрессии Cx43 в процессах прямого межклеточного взаимодействия в ходе осложненного раневого процесса [320].

Разные группы исследователей изучали скорость экспрессии коннексинов Cx26, Cx30 и Cx43 при ранах острых, хронических и заживающих ускоренно – после трансплантации культуры кератиноцитов. Было выявлено снижение уровня экспрессии Cx43 по краю раны в начале процесса регенерации и после трансплантации культуры кератиноцитов. В длительно незаживающих ранах Cx43 присутствовал во всех участках раны. Cx26/Cx30 были обнаружены по всей раневой поверхности в большинстве длительно незаживающих ран [428, 494, 495, 542]. Эти исследования подчеркивают важную роль регуляции экспрессии Cx43 в ходе неосложненного раневого процесса.

Описанная выше многофакторность раневого процесса указывает на то, что к хронизации может приводить как утрата одной из фаз, так и сбой всего каскада раневого процесса. Очевидно, что еще не в полной мере исследована физиология хронизации раневого процесса, нет четкости в понимании предпосылок к ухудшению заживления, нет патофизиологического обоснования применяемого лечения.

1.4. Анализ основных методов и методик лечения местных осложнений после абдоминопластики

Изучение эффективности антибиотикопрофилактики (системной и локальной) при ведении пациентов с различной патологией покровных тканей занимает особое место в исследованиях современных авторов [17, 19, 37, 49, 76, 111, 112, 134, 203]. Неадекватное назначение системных антибактериальных препаратов приводит к нарушениям в нормальной микрофлоре человека и способствует появлению полирезистентных штаммов внутрибольничной инфекции [49, 176, 184, 187, 194, 260, 268, 273, 306, 535, 536]. Тема системной антибиотикопрофилактики сложна, интересна, но выходит за границы данной работы. Поэтому остановимся на локальных способах профилактики и лечения раневой инфекции.

Существуют различные подходы к профилактике и лечению инфекции в ране. В настоящее время предпочтение отдается формам, содержащим ионы серебра [184, 187, 194, 260, 268, 273, 610]. Основной проблемой было обеспечение адекватного высвобождения ионов серебра в рану для поддержания эффективного уровня концентрации. С этой целью успешно применяются нанокристаллические раневые покрытия с серебром [184, 187, 194, 260, 268, 273, 610].

Другой широко используемой группой для профилактики инфекции в ране являются йодосодержащие препараты. Применение кадексомер-йода в условиях ограниченных ран имеет доказанную клиническую и экономическую эффективность [49, 194, 195, 207, 206].

На рынке существует множество форм топических антибиотиков. Они остаются популярными в среде практикующих врачей, несмотря на наличие данных, свидетельствующих о недоказанной клинической эффективности и возможном развитии побочных эффектов (образование биопленок, развитие резистентности к препарату, контактный дерматит и пр.) [165, 201, 260, 480, 606].

Описано противовоспалительное и анаболическое действие препаратов пиридинового ряда (метилурацил, пентоксил, ксимедон). Они нормализуют

нуклеиновый обмен, стимулируют клеточные и гуморальные факторы иммунитета [165, 201, 260].

Для очищения, стимуляции эпителизации и подготовки раны к пластическому закрытию дефекта применяются следующие способы обработки: хирургический, аутолитический, ферментный, химический, биологический и физический [49, 176, 184, 187, 194, 260, 268, 273, 306, 535, 536, 610].

Цель хирургической обработки – перевести хроническую рану в острую, сократить время до начала эпителизации, уменьшить экссудацию, снизить риск инфекционных осложнений. Хирургическая обработка подразумевает удаление некротических тканей, фибриновой пленки, иссечение краев раны [49, 176, 184, 187, 194, 260, 268, 273, 306, 535, 536].

Острая очистка раны подразумевает быстрое эффективное и селективное воздействие, так как ведет к формированию хорошо кровоснабжаемой, чистой раневой поверхности, на которой возможен быстрый рост грануляций, однако по сравнению с консервативными способами очистки раны, острая очистка может быть болезненна, показана не всем пациентам, а также дорога, так как требует специальных условий перевязочной или манипуляционной и адекватного обезболивания [17, 19, 37, 49, 76, 217, 411].

Аутолитическая очистка достигается за счет собственных протеолитических ферментов, накапливающихся под прозрачными пленочными повязками, гидрогелями, гидроколлоидами. Этот метод (ведение ран во влажной среде) может применяться среди всех групп пациентов, он экономически оправдан и хорошо переносится, однако долог, что создает условия для дополнительного инфицирования [17, 40, 44, 70, 80, 91, 100, 107, 142, 165, 177, 181, 387, 411, 588].

Ферментная очистка ран предполагает использование ферментов различного происхождения и мочевины для скорейшего расщепления белков некротических тканей. Здесь есть необходимость в наложении повязок второго уровня, что делает этот метод довольно дорогим, а, кроме того, ряд авторов отмечают усиление воспаления в ране и развитие аллергических реакций [17, 40, 44, 70, 80, 91, 100, 107, 428].

Под химической очисткой раны подразумевают применение бактерицидных и бактериостатических агентов, что может иметь цитотоксическое действие на здоровую грануляционную ткань, кроме того, данный метод не эффективен, если в ране присутствует гной или кровяные сгустки [17, 40, 44, 70, 80, 91, 100, 107, 142, 165, 177, 181, 360, 640].

Биологическое очищение раны обычно включает обсеменение раны стерильными личинками зеленой мясной мухи (*Lucilia sericata*). В процессе жизнедеятельности которых происходит выработка ферментов протеиназ, разрушающих некротические массы. Кроме этого, личинки поглощают раневой детрит и стимулируют рост грануляционной ткани. Этот метод дешев, быстр и эффективен, но может вызывать у пациента болевые ощущения, противопоказан при угрозе кровотечения из раны и неприятен психологически [496, 536].

К физическим методам очистки относят применение монофиламентного полиэстерового покрытия, плазменную опосредованную биполярную радиочастотную абляцию, лазерную абляцию, применение аппарата управляемого отрицательного давления, гидрохирургическую обработку ран, обработку ран ультразвуком [17, 40, 44, 70, 80, 91, 100, 107, 142, 165, 177, 181].

Монофиламентное полиэстеровое покрытие (*monofilament polyester fibre pad Activa Healthcare Ltd, Burton-upon-Trent, Staffordshire, UK*) является относительно новым продуктом для очищения ран. Покрытие выполнено из монофиламентных полиэстеровых волокон, один квадратный сантиметр покрытия содержит более 18 миллионов волокон. Продукт уникален, так как не только удаляет рыхлую некротическую ткань, но также абсорбирует и удерживает отделяемое волокнами. Химически материал инертен, стабилен, механически силен, что предотвращает утечку отделяемого из раны в процессе очистки. Полученные результаты коррелируют с данными эффективной очистки хронических ран с верифицированными биопленками [17, 40, 44, 70, 80, 91, 100, 107, 142, 165, 177, 181 308, 478, 491, 561, 569, 620].

Биполярная радиочастотная абляция является относительно новым способом, который применяют для лечения хронических ран. Данная технология

включает в себя применение биполярного радиочастотного тока между двумя электродами в физиологическом растворе, что создает ионную диссоциацию. В результате воздействия плазмы происходит разрыв связи между молекулами в тканях при относительно низких температурах (40-70 градусов) и, таким образом, некротизированные ткани удаляют из раны с минимальным повреждением здоровых тканей. При этом, в отличие от гидрохирургии, при радиочастотной абляции исключается капельная диссеминация инфекции. В экспериментах на животных удалось доказать, что метод биполярной радиочастотной абляции ран имеет бактерицидный эффект. Кроме того, данная методика хорошо зарекомендовала себя в амбулаторных условиях [430, 509].

Возможность лечения хронических ран при помощи управляемого отрицательного давления было впервые описано в США в 1997 году. Поддерживая влажную среду, оптимизируя кровоток, удаляя экссудаты и применяя давление для содействия закрытию раны, эти устройства способны существенно сократить сроки лечения у пациентов с хроническими ранами. Кроме того, многочисленные исследования показали, при применении аппаратов управляемого отрицательного давления уменьшается микробная обсемененность раны. Доказана клиническая эффективность применения управляемого отрицательного давления в лечении хронических ран нижних конечностей как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [317, 374, 518, 527, 562, 570].

Система гидрохирургического воздействия на раны была разработана фирмой Hydrocision of Andover (США), а в клиническую практику внедрена фирмой Smith and Nephew Medical Limited (Великобритания). Принцип работы гидрохирургического устройства основан на том, что стерильный физиологический раствор подается на консоль, где он сжимается и с усилием направляется через отверстие небольшого диаметра на рукоятке с целью создания потока жидкости высокой скорости, при этом жидкость собирается обратно в эвакуационный коллектор. Это создает локальный вакуум, который одновременно захватывает, срезает и удаляет некротизированные ткани с поверхности раны. Изменения силы воздействия определяют глубину обработки раны.

Гидрохирургическая обработка раны достаточно быстрая и избирательная. Вместе с тем, отрицательными свойствами системы следует признать возможность капельной диссеминации инфекции и дорогую стоимость оборудования [463, 556].

Метод лазерной абляции предусматривает удаление вещества с поверхности раны лазерным импульсом. В медицине для этой цели используются углекислые и эрбиевые лазеры. Кроме активной среды лазера, крайне важны показатели его энергии и частоты воздействия на ткани. Установлено, что лазеры с постоянной волной, в отличие от лазеров с прерывистой (импульсной) волной, оказывают значительное термическое воздействие на обрабатываемые ткани, в результате чего происходит задержка эпителизации. Пульсирующие эрбиевые лазеры по характеру воздействия на ткани подобны механической дермабразии, причем прецизионность их воздействия на ткани высокая. В эксперименте доказано, что пульсирующие углекислые лазеры способны точно и бескровно иссекать нежизнеспособные ткани при лечении длительно незаживающих ран. Однако углекислые лазеры обладают выраженным термическим эффектом и коагулирующим действием, в отличие от эрбиевых лазеров, у которых эффект коагуляции минимален. Энергия, испускаемая эрбиевым лазером, несколько больше поглощается водой, чем энергия углекислого лазера, отсюда и разница термического повреждения тканей и, как следствие, остающегося слоя погибших клеток. Установлено, что после многократного воздействия эрбиевого лазера толщина слоя нежизнеспособных клеток составляет до 50 мкм, в отличие от углекислых лазеров, где данный показатель составляет до 85 мкм [370, 381, 407, 430, 492, 509].

Еще одним физическим методом воздействия на раневую поверхность является ультразвуковая обработка ран. Механизм ультразвукового воздействия на биологические объекты проявляется за счет одновременного действия трех основных факторов: кавитации, акустических течений и звукового (радиационного) давления. Кавитационное действие ультразвука на биологические ткани обычно сводится к химическому, механическому и тепловому видам воздействия.

Исследования показали, что именно кавитация является основным решающим фактором, обуславливающим бактерицидное действие низкочастотного ультразвука [3, 88, 214, 327, 374, 518, 527, 562, 570]. При углубленных исследованиях установлено, что после обработки гнойной раны ультразвуком у большинства бактериальных клеток утрачивается целостность клеточной стенки, увеличивается осмофильность, цитоплазма отслаивается от клеточной стенки, становится негомогенной и выходит за пределы клетки; ядро утрачивает свои контуры. Помимо собственного бактерицидного эффекта, низкочастотный ультразвук усиливает действие антибиотиков и антисептиков, способствует депонированию лекарственных веществ в поверхностных слоях хронической раны и их диффузии в глубжележащие слои [3, 88, 214, 327, 374, 518, 527, 562, 570]. Обработка хронической раневой поверхности низкочастотным ультразвуком способствует отторжению некротических масс. Ультразвук среднечастотного диапазона оказывает наиболее выраженное биостимулирующее действие при малой интенсивности в пределах десятых и сотых долей ватта на 1 см^2 . Он обладает способностью улучшать микроциркуляцию и увеличивать фагоцитарную активность лейкоцитов, что способствует ускорению течения раневого процесса. Существует мнение, что применение низкочастотного ультразвука наиболее целесообразно в первой фазе процесса, а среднечастотного – во второй. По сравнению с острой очисткой раны, ультразвуковая обработка раны менее болезненна и способствует уменьшению степени кровопотери. Отрицательным моментом ультразвуковой обработки длительно незаживающих ран является то, что при выполнении ультразвуковой очистки раны (так же, как и при использовании гидрохирургии) имеется риск бактериальной контаминации окружающих тканей и аэрозольного загрязнения помещения [43, 88, 214, 327, 374, 518, 527, 562, 570].

Принимая во внимание поликомпонентность раневого процесса, сложно говорить о том, что применение какого-либо одного метода способно оказать существенное влияние на весь каскад раневого процесса, с другой стороны, может быть, не найдено «главное» патофизиологическое звено и поэтому не определена

стратегия работы с длительно незаживающими ранами. Как правило, лечение длительно незаживающих ран представляет собой комбинацию местного лечения и коррекцию сопутствующей соматической патологии. Местное лечение подразумевает купирование и профилактику инфекции в ране, очистку (дебридмент) раны, стимуляцию заживления и/или пластическое закрытие раны.

Нам представляется, что для успешной работы с длительно незаживающими ранами необходим комплексный подход, в котором на первом месте должно стоять выявление пациентов из группы риска развития замедления раневого процесса еще на догоспитальном этапе, кроме этого, необходим четкий клинический алгоритм работы с пациентами из группы риска. В этот алгоритм должны входить патофизиологически обоснованные техники оперативных вмешательств по эстетическим показаниям, а также патофизиологически обоснованные способы лечения развившихся осложнений в виде замедления раневого процесса и формирования длительно незаживающих ран.

Большинство практикующих пластических хирургов признают, что наиболее широко применяемые оперативные техники коррекции контуров туловища не вполне подходят для пациентов с избыточной массой тела, а полученные в ходе их применения результаты не могут в полной степени считаться удовлетворительными как в виду не полного достижения желаемого эстетического результата, так и в виду развившихся послеоперационных осложнений. Безусловно, в таких случаях, учитывая риск возникновения послеоперационных осложнений, и сама целесообразность выполнения контурно-пластических операций оказывается сомнительной.

На наш взгляд, одним из важнейших моментов при этих обстоятельствах оказывается профилактика развития ранних и поздних послеоперационных осложнений и выявление пациентов из группы риска еще на догоспитальном этапе, а также реализация четких клинических алгоритмов работы с развившимися осложнениями.

Однако в настоящее время критерии предоперационного обследования таких пациентов практически не разработаны, кроме этого отсутствуют

патофизиологически обоснованные техники контурно-пластических операций и нет клинических алгоритмов работы с возникшими осложнениями.

В этой связи, мы считаем целесообразным проведение мультифакторной оценки патофизиологических изменений, приводящих к замедлению течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела, основанной на статистически достоверных критериях с достоверным объемом выборки и полноценными контрольными группами, что поможет определению диагностических критериев, выявляющих пациентов из группы риска развития осложнений после контурно-пластических операций на догоспитальном этапе. Кроме этого, необходима модификация хирургической техники абдоминопластики, а также изучение способов лечения длительно незаживающих ран в комплексной программе работы с осложнениями после пластических операций.

Такое исследование, направленное выявление пациентов из группы риска, изучение возможностей улучшения результатов контурно-пластических операций в области туловища у пациентов с избыточной массой тела и оптимизацию сопровождения данных пациентов в послеоперационном периоде будет способствовать улучшению оказания помощи по профилю «пластическая хирургия».

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

Исследование проведено в Частном учреждении образовательная организация высшего образования Университет «Реавиз» и на клинических базах кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ (договор 229-КБ от 11 апреля 2019 г) в период с 2019 по 2024 гг.

Исследование было одобрено Независимым комитетом по этике Частного учреждения образовательная организация высшего образования Университет «Реавиз» (выписка из протокола заседания № 3 от 27.03.2024).

Основу работы составили клинические данные, полученные от 570 человек. Все пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие.

На первом этапе нами было ретроспективно проанализировано 137 историй болезни пациентов с местными раневыми осложнениями проходивших лечение в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2015 по 2017 гг. (клиническая база кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ договор 229-КБ от 11 апреля 2019 г). Выполнялась ретроспективная оценка причин развития местных раневых осложнений и результатов их лечения по данным историй болезни.

При анализе клинических данных пациентов, включенных в исследование, целенаправленно ретроспективно проанализированы особенности течения раневого процесса, характер дна раны, наличие и характер отделяемого, сроки очищения ран от некротических тканей, сроки появления грануляций, сроки госпитализации, случаи снижения или стойкой утраты трудоспособности, выраженность болевого синдрома, развитие рецидива раны. Отдельно проанализированы данные о случаях неспособности пациентов к самообслуживанию на протяжении всего периода госпитализации.

Далее был проведен тщательный анализ возможных факторов, способствующих развитию осложнений в послеоперационном периоде, и интраоперационных факторов при проведении операции у пациентов основной группы и лиц контрольной группы ретроспективного исследования

Таким образом, первый этап работы за счет ретроспективного исследования позволил выявить и систематизировать факторы риска, которые прямо или косвенно могут иметь значение при развитии тех или иных осложнений у пациентов, перенесших контурно-пластические вмешательства.

На втором этапе работы были отобраны 89 женщин с избыточной массой тела (индекс массы тела 25-29,9 кг/м²), которым в период с 2019 по 2020 гг. выполнены плановые оперативные вмешательства по эстетическим показаниям, направленные на коррекцию контуров передней брюшной стенки. После расширенного предоперационного обследования пациентам выполнялась пластика передней брюшной стенки по стандартной методике.

В дальнейшем, в зависимости от течения раневого процесса пациенты были разделены на две группы:

Группа 1 – 22 (24,49%) – пациенток со стандартно протекающим раневым процессом в послеоперационный период (СРП).

Группа 2 – 67 (75,51%) -пациенток с замедленным и осложненным течением послеоперационного периода (подгруппа 2.1 – 22 (32,65%) – пациенток с замедленным раневым процессом; подгруппа 2.2 – 45 (67,35%) пациенток, с развитием местных послеоперационных осложнений)

На третьем этапе работы из числа обратившихся по поводу эстетической операции абдоминопластики нами была сформирована группа проспективного исследования, всего 30 пациентов. Основными критериями включения были показания к операции абдоминопластики, отсутствие противопоказаний, женщины возраст 30 женщин в возрасте от 30 до 60 лет с избыточной массой тела (индекс массы тела 25-29,9 кг/м²), наличие подписанного информированного согласия пациента. Критериями исключения явились возраст менее 30 лет и более 60 лет, окружность талии ≤ 80 см, анестезиологический риск 4 и 5;

верифицированный сахарный диабет 1 и 2 типов, анамнез алкогольной или наркотической зависимости; психические и соматические заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению оперативного вмешательства планового характера.

Данная группа подбиралась максимально близко по критериям выборки к тем, что выявлены на втором этапе исследования.

На четвертом этапе исследования из числа обратившихся по поводу местных осложнений после пластических операций нами была сформирована группа проспективного исследования, всего 254 пациента. Пациенты были распределены по группам местного лечения методом случайной выборки.

Группа 1 (стандартная хирургическая обработка ран острым путем с последующим наложением влажно-высыхающих повязок с раствором антисептика) – 137 пациентов. Смена повязок выполнялась через день.

Группа 2 (ультразвуковая очистка ран аппарат Sonoca-180 (фирмы «Söring» Германия, в режиме 60% мощности, насадка «шарик») с последующим наложением на рану аппарата управляемого отрицательного давления величиной от -90 до -120 мм рт. ст. (VivanoTec, Hartmann. Германия; Renasys, Renasys Go, Smith &Nephew. Великобритания), смена губчатой повязки проводилась 1 раз в 3 дня – 117 наблюдений.

К критериям включения относились: наличие длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей, которые образовались в процессе лечения гнойных заболеваний мягких тканей, механической травмы или имеющие ятрогенное происхождение (осложнения после операций по эстетическим показаниям) (отсутствие признаков эпителизации в течение сроков, характерных для ран подобного типа или локализации; возраст пациентов от 30 до 60 лет.

Критериями исключения явились возраст менее 30 лет и более 60 лет, анестезиологический риск 4 и 5; верифицированный сахарный диабет 1 и 2 типов, анамнез алкогольной или наркотической зависимости; психические и соматические заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению оперативного вмешательства планового характера.

2.2. Методы исследований и лечения

На первом этапе исследования в соответствии с поставленными задачами нами выполнялась ретроспективная оценка историй болезни 137 пациентов, проходивших лечение в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2015 по 2017 гг. (клиническая база кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ договор 229-КБ от 11 апреля 2019 г). Целенаправленно ретроспективно проанализированы особенности течения раневого процесса, характер дна раны, наличие и характер отделяемого, сроки очищения ран от некротических тканей, сроки появления грануляций, сроки госпитализации, частота повторных госпитализаций, случаи инвалидизации пациентов, снижения или стойкой утраты трудоспособности, выраженность болевого синдрома, развитие рецидива раны. Отдельно проанализированы данные о случаях неспособности пациентов к самообслуживанию на протяжении всего периода госпитализации.

На втором этапе исследования, в соответствии с поставленными задачами пациентам проводился анализ следующих клинических исследований и результатов хирургического вмешательства контурной пластики передней брюшной стенки по Graser:

- общеклиническое обследование (с оценкой жалоб, анамнеза, стажа избыточной массы тела, наличия и степени тяжести сопутствующих заболеваний);
- физикальное исследование больных по органам и системам;
- общехирургическое предоперационное обследование в соответствии с общепринятыми стандартами, утвержденными Минздравом России порядками оказания медицинской помощи по профилю «Пластическая хирургия» № 555н от 30.10.2012 и № 298н от 31.05.2018 г., : общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование основных биохимических показателей крови (общий белок, общий билирубин, Алт, АсТ, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза), исследование крови на наличие ВИЧ-инфекции, HBs-Ag, HCV-Ab, реакцию Вассермана, исследование основных показателей свертываемости крови;

- обзорная рентгенограмма органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- УЗИ брюшной полости и мягких тканей передней брюшной стенки;
- УЗИ вен нижних конечностей;
- определение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО- α , IL-1, IL-6), определение уровня С-реактивного белка;
- определение уровня иммунореактивного инсулина в сыворотке крови натощак и расчет НОМА-IR индекса инсулинорезистентности;
- определение уровня жирорастворимых витаминов (А, Е, Д, К);
- масс-спектрометрия микробных маркеров в крови;
- биоэлементный анализ волос;
- взятие биоптатов подкожной клетчатки из подпупочной области до проведения пластики передней брюшной стенки;
- световая микроскопия биоптатов;
- иммуногистохимическое исследование биоптатов с определением маркеров воспаления;
- пластика передней брюшной стенки Graser.

По результатам проведенных анализов пациенты осматривались терапевтом и анестезиологом для оценки состояния здоровья и получения допуска к плановому оперативному вмешательству по эстетическим показаниям.

Все лабораторные исследования образцов крови проводились по стандартным методикам на базе отделения лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (клиническая база кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ договор 229-КБ от 11 апреля 2019 г).

Оценка уровня инсулинорезистентности проводилась с помощью структурных математических моделей на основе определения уровней инсулина сыворотки и глюкозы плазмы крови натощак, с вычислением индекса инсулинорезистентности НОМА IR:

$$\text{НОМА IR} = (\text{ИРИ} \times \text{ГПН}) / 22,5, \quad (1)$$

где НОМА-ИР – индекс инсулинорезистентности;

ГПН – глюкоза плазмы крови натощак (ммоль/л);

ИРИ (мкЕд/мл) – иммунореактивный инсулин сыворотки крови натощак.

Взятие волос на исследование, подготовку и анализ проб осуществляли согласно утвержденным методическим документам. Определение микроэлементов в биологическом материале выполняли в аккредитованной научно-исследовательской лаборатории элементного анализа ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России (клиническая база кафедры пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава РФ договор 229-КБ от 11 апреля 2019 г.) методом атомно-абсорбционной спектрометрии на проверенных приборах «Spectr 240 FS» и «Spectr 280 Z» с предварительной минерализацией проб в микроволновой системе «MDS-2000». Для приготовления градуировочных растворов применяли государственные стандартные образцы ионов металлов.

Оценку изменений микробиоты кишечника выполняли методом хромато-масс-спектрометрии крови по Осипову на базе отделения лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Кровь в количестве 6 мл отбиралась из локтевой вены в пробирки-вакутейнеры с КЗ ЭДТА. Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием не превышал 30 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием на 3 000 об/мин в течение 10 мин. Оценку состава пристеночной микробиоты кишечника по микробным маркерам в крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975C» («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms (фирма «Agilent Technologies», США) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. В 2010 году Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микробиологического статуса человека методом хромато-

массспектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки выполнялось по стандартной полипозиционной методике на аппарате GE Versana Premier Platinum. Измерения толщины подкожного жира при ультразвуковом исследовании проводили в положении пациента лежа на спине. При сканировании по срединной линии визуализировали зону с наибольшей толщиной клетчатки на расстоянии около 5 см выше и ниже пупочного кольца.

Морфологические исследования проведены на базе патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Морфологический анализ биопсийного материала включал гистологический и иммуногистохимический методы исследования. Морфологам не сообщали к какой группе наблюдений относится пациент, поэтому гистологическое и иммуногистохимическое исследования были «слепыми». Микрофотографии выполнены с помощью камеры Leica DSC 450 S («Leica», Германия).

Биопсийный материал фиксировали в 10% растворе формалина, затем заливали в парафин по стандартной методике. Серийные срезы толщиной 3 мкм депарафинировали по стандартной схеме и окрашивали гематоксилином и эозином. Морфологическое исследование подкожной жировой клетчатки проводили с учетом оценки морфологии адипоцитов (форма, размер), сосудов (плотность на 1 мм², толщина стенок), междольковой соединительной клетчатки и инфильтрации иммунокомпетентными клетками (иммунофенотип, количество). Оценка выраженности отека, фиброгенеза и клеточной инфильтрации проводилась полуколичественным методом с помощью балльной оценки, где 1 «+» – слабо выражено, 2 «+» – умеренно выражено, 3 «+» – сильно выражено, 4 «+» – очень сильной выражено. Оценку показателей локального иммунного ответа в подкожной жировой ткани у пациенток с осложненным и неосложненным послеоперационным периодами выполняли иммуногистохимическим методом на иммуностейнере Leica BOND-MAX

(Германия). Определяли следующие показатели локального иммунного ответа: CD20+ В-лимфоциты, CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, CD68+ макрофаги, маркер активации иммунных клеток HLA-DR(II)+. Подсчет клеток на поле зрения (кл/п.зр) выполняли при увеличении микроскопом $\times 400$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$). Оценка экспрессии цитоплазматических маркеров проводилась полуколичественным методом: 1«+» – окрашивание единичных клеток (менее 30% клеток), 2«+» – 30-60% клеток, 3«+» – 60-90%, 4 «+» – более 90% клеток.

Пластика контуров передней брюшной стенки Graser. Все пациенты проходили обследование амбулаторно. По завершению амбулаторного этапа обследования пациенты осматривались терапевтом для получения заключения о состоянии здоровья и допуска к проведению планового хирургического вмешательства по эстетическим показаниям. Поступление пациента в стационар производилось в день операции. Прием жидкости и пищи исключался за 10 часов до поступления в стационар. Предоперационная подготовка включала введение низкомолекулярного гепарина (Клексан) за 12 часов до операции. Дозировка препарата определялась массой тела пациента. Для профилактики тромбоэмболических осложнений индивидуально подбирали компрессионные чулки. В день операции пациент повторно осматривался терапевтом и анестезиологом. За сорок минут до операции выполнялась антибиотикопрофилактика антибиотиком широкого спектра действия (Цефтриаксон) в необходимой суточной дозе. Перед операцией выполнялось фотодокументирование внешнего вида пациентки в вертикальном положении во весь рост в пяти стандартных проекциях: анфас, профиль справа, профиль слева, вполоборота справа, вполоборота. Предоперационная разметка выполнялась в вертикальном положении. Отмечались срединная линия туловища, срединные подмышечные линии справа и слева. Обозначался предполагаемый разрез в надлобковой области. Отмечалась планируемая зона диссекции тканей.

Затем пациент направлялся в операционную, где в условиях эндотрахеального наркоза, в положении лежа на спине с отведенными по углом 30 градусов руками выполнялась пластика передней брюшной стенки по Graser,

в ходе которой после троекратной обработки операционного поля раствором антисептика согласно линиям предварительной разметки выполнялось рассечение кожи и подкожной клетчатки в надлобковой области до апоневроза прямых мышц живота. Затем диссекция проходила на уровне апоневроза прямых мышц живота до края реберной дуги. Пупочное кольцо отделялось от окружающей его кожи с сохранением пупочной ножки. По мере необходимости выполнялся гемостаз. Интраоперационно проводилась оценка диастаза краев прямых мышц живота. При наличии диастаза более 2,0-2,5 см выполнялось его устранение путем создания дубликатуры двухрядными П-образными швами нитью этибонд 1/0. Затем выполнялась редрапировка кожного лоскута с иссечением избытков. Гемостаз. Определялось новое местоположение пупка на 7 см кверху от линии, соединяющей передневерхние ости подвздошной кости. Акцепторное ложе для пупочного кольца формировалось путем разреза кожи в виде перевернутой латинской буквы V, пупок вшивался согласно разметке нитями пролен 5/0. Устанавливались два активных дренажа по Редону справа и слева. Операционный доступ закрывался послойно на подкожную клетчатку накладывались узловые инвертированные швы нитями викрил 2/0, 3/0, кожа ушивалась интрадермальным непрерывным швом по Холстеду нитью монокрيل 4/0. На область шва накладывалась асептическая пластырная повязка. Заканчивалась операция надеванием на пациентку компрессионного белья. После операции пациентка проводила два часа в палате пробуждения, затем переводилась в палату стационара, в которой находилась двое суток до момента выписки из стационара. Дренажи удалялись через 24 или 48 часов после вмешательства если количество отделяемого было не более 50 мл, а характер отделяемого был серозный.

На третьем этапе работы в соответствии с поставленными задачами, пациентам проводился анализ следующих клинических исследований и результатов разработанной нами методики пластики передней брюшной стенки:

- общеклиническое обследование (с оценкой жалоб, анамнеза, особенности наличия и степени тяжести сопутствующих заболеваний);
- физикальное исследование больных по органам и системам;

- физикальная оценка местного статуса;
- общехирургическое предоперационное обследование в соответствии с общепринятыми стандартами, утвержденными Минздравом России порядками оказания медицинской помощи по профилю «Пластическая хирургия» № 555н от 30.10.2012 и № 298н от 31.05.2018 г.,: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование основных биохимических показателей крови (общий белок, общий билирубин, Алт, АсТ, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза), исследование крови на наличие ВИЧ-инфекции, HBs-Ag, HCV-Ab, реакцию Вассермана, исследование основных показателей свертываемости крови;
- обзорная рентгенограмма органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- УЗИ брюшной полости и мягких тканей передней брюшной стенки, УЗИ вен нижних конечностей.
- оперативное вмешательство проводилось по модифицированной нами технике пластики передней брюшной стенки.

По результатам проведенных анализов пациенты осматривались терапевтом для оценки состояния здоровья и получения допуска к плановому оперативному вмешательству по эстетическим показаниям.

Все лабораторные исследования образцов крови проводились по стандартным методикам.

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки выполнялось по стандартной полипозиционной методике на аппарате GE Versana Premier Platinum. Измерения толщины подкожного жира при ультразвуковом исследовании проводили в положении пациента лежа на спине. УЗИ вен нижних конечностей. При сканировании по срединной линии визуализировали зону с наибольшей толщиной клетчатки на расстоянии около 5 см выше и ниже пупочного кольца.

Методика хирургического вмешательства (пластика контуров передней брюшной стенки). Обследование пациента выполнялось амбулаторно. По завершению амбулаторного этапа обследования пациенты осматривались терапевтом для получения заключения о состоянии здоровья и допуска к проведению планового хирургического вмешательства по эстетическим показаниям. Поступление в стационар производилось в день операции, после осмотра анестезиологом. Прием жидкости и пищи исключался за 10 часов до поступления в стационар. Предоперационная подготовка включала введение низкомолекулярного гепарина (Клексан) за 12 часов до операции в дозировках в соответствии с массой тела. Для профилактики тромбоэмболических осложнений индивидуально подбирали компрессионные чулки.

В день операции пациентка повторно осматривалась терапевтом и анестезиологом. За сорок минут до операции выполнялась антибиотикопрофилактика антибиотиком широкого спектра действия (Цефтриаксон) в необходимой суточной дозе.

Перед операцией выполнялось фотодокументирование внешнего вида пациентки в вертикальном положении во весь рост в пяти стандартных проекциях: анфас, профиль справа, профиль слева, вполоборота справа, вполоборота слева

Предоперационная разметка выполнялась в вертикальном положении с опущенными руками. Отмечались срединная линия туловища, срединные подмышечные линии справа и слева. Обозначался предполагаемый разрез, имеющий дугообразную вогнутую в каудальном направлении форму, нижняя точка разреза по срединной линии в надлобковой области на 4 см выше лонного сочленения, латерально вправо и влево разрез поднимался на уровень передних подвздошных осей и заканчивался на уровне срединных подмышечных линий. Затем в положении пациентки сидя с максимально расслабленной спиной по средне-ключичным линиям при помощи щипковой пробы определялось необходимое количество удаляемых тканей. Отмечалась верхняя граница разреза на 1 см ниже точки, определенной при щипковой пробе. Затем в горизонтальном

положении пациентки определялись пальпаторно латеральные границы прямых мышц живота, линии разметки выполнялись по этим границам. Таким образом определялась зона в форме колокола. Последним этапом разметки было обозначение участка в надлобковой области в котором необходимо сохранить подкожную клетчатку для дальнейшей адекватной адаптации краев раны и сохранения лимфатических коллекторов.

Затем пациентка направлялась в операционную, где в условиях эндотрахеального наркоза, в положении лежа на спине с отведенными по углом 30 градусов руками выполнялась пластика передне-боковой брюшной стенки, после троекратной обработки операционного поля раствором антисептика. Согласно линиям предварительной разметки выполнялось рассечение кожи и подкожной клетчатки в надлобковой области до апоневроза прямых мышц живота с сохранением участка клетчатки 3 см и листков фасции Скарпы в надлобковой области. Затем единым блоком иссекались ткани в горизонтальном участке разметки. Пупочное кольцо отделялось от окружающей его кожи с сохранением пупочной ножки. По мере необходимости выполнялся гемостаз. Дальнейшая диссекция проводилась вертикально исключительно в границах прямых мышц живота. Интраоперационно проводилась оценка диастаза краев прямых мышц живота. При наличии диастаза более 2,0-2,5 см выполнялось его устранение путем создания дубликатуры двухрядными П-образными швами нитью Этибонд 1/0. Гемостаз. Затем операционный стол сгибался под углом 20 градусов и лоскут в зоне диссекции смещался каудально. Лоскут фиксировали 2 или 3 узловым швами нитью викрил 0- по средней линии. Определялось новое местоположение пупка на 7 см кверху от линии, соединяющей передневерхние ости подвздошной кости. Акцепторное ложе для пупочного кольца формировалось путем разреза кожи в виде перевернутой латинской буквы V, пупок вшивался согласно разметке нитями пролен 5/0. Устанавливались два активных дренажа по Редону справа и слева. Операционный доступ закрывался послойно, на подкожную клетчатку накладывались узловые инвертированные швы нитями викрил 2/0, 3/0, кожа ушивалась интрадермальным непрерывным швом по Холстеду нитью монокрил

4/0. На область шва накладывалась асептическая пластырная повязка. Заканчивалась операция надеванием на пациентку компрессионного белья.

После операции пациентка проводила два часа в палате пробуждения, затем переводилась в палату стационара, в которой находилась 1-2 суток до момента выписки из стационара. В зависимости от объема и характера раневого отделяемого, дренажи удалялись через 24, 36 или 48 часов после вмешательства.

Контроль за состоянием больных проводился путем клинического наблюдения на 1, 2, 5, 7, 14 сутки после абдоминопластики, далее через 1,5 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев. Оценивалась скорость восстановления целостности кожных покровов, наличие или отсутствие сером, гематом, нарушения перфузии краев раны, лигатурных свищей, а также выраженность болевого синдрома.

Четвертый этап работы выполнялся в виде открытого сравнительного исследования с параллельными группами, в которое были включены 254 пациента с местными раневыми осложнениями, находившихся на стационарном лечении ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России в период с 2016 по 2019 гг.

В соответствии с поставленными задачами, пациентам проводились следующие клинические исследования:

- общеклиническое обследование (с оценкой жалоб, анамнеза, наличия и степени тяжести сопутствующих заболеваний);
- физикальное исследование больных по органам и системам;
- стандартное лабораторное предоперационное обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи, исследование основных биохимических показателей крови (общий белок, общий билирубин, Алт, АсТ, мочевины, креатинин, электролиты, глюкоза), исследование крови на наличие ВИЧ-инфекции, HBs-Ag, HCV-Ab, реакцию Вассермана, исследование основных показателей свертываемости крови;
- обзорная рентгенограмма органов грудной клетки;
- ЭКГ;
- оценка местного статуса (планиметрическое исследование ран);

- взятие мазков-отпечатков из раны;
- взятие биоптатов из дна ран;
- взятие посевов из раны для определения бактериальной флоры и чувствительности к антибактериальным препаратам;
- бактериологическое исследование биоптатов из ран;
- цитологические исследования мазков из ран;
- иммуногистохимическое исследование биоптатов из ран с определением маркеров апоптоза и пролиферации.

Все лабораторные исследования образцов крови проводились по стандартным методикам на базе отделения лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России.

Цитологические, иммуногистохимические, бактериологические исследования проведены на базе патологоанатомического отделения ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Морфологам не сообщали к какой группе наблюдений относится пациент, поэтому исследования были «слепыми».

Цитологическое исследование ран проводили, используя мазки-отпечатки с поверхности ран по методике, предложенной М.П. Покровской (1942) в модификации О.С. Сергель (1990). Тип цитогрaмм выражали по М.Ф. Камаеву (1970) в модификации О.С. Сергель (1990). Различали следующие типы цитогрaмм: некротический, дегенеративно-воспалительный, воспалительный, регенераторно-воспалительный, регенераторный.

Иммуногистохимическое исследование биоптатов проводили по стандартной методике. Оценку показателей маркеров репарации и апоптоза у пациентов выполняли иммуногистохимическим методом на иммуноштейнере Leica BOND-MAX (Германия).

Определяли следующие маркеры: белок p53, ядерный антиген Ki-67, регулятор апоптоза Bcl-2, маркер активации иммунных клеток HLA-DR(II)+.

Подсчет клеток на поле зрения (кл/п.зр) выполняли при увеличении микроскопом ×400 (объектив ×40, окуляр ×10). Оценка экспрессии маркеров

проводилась полуколичественным методом: 1«+» – окрашивание единичных клеток (менее 30% клеток), 2«+» – 30-60% клеток, 3«+» – 60-90%, 4 «+» – более 90% клеток.

Бактериологическое исследование биоптатов. Взятие биоптата осуществлялось непосредственно перед обработкой в первые, седьмые и 14 сутки лечения. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов до вида проводили по ключам и схемам, рекомендованным в определителе бактерий Барджи X издания (Дж. Хоулт и соавт., 1997). В зависимости от сектора и количества, выросших колоний судили о массивности микробной обсемененности. Чувствительность к антибиотикам определяли на среде Мюллера-Хинтона диско диффузионным методом. Полученные данные заносили в специально разработанную сводную таблицу для оценки эффективности проводимого лечения.

Эффективность применяемого лечения проводили во время ежедневного контрольного осмотра путем визуальной оценки состояния длительно незаживающей раны, ее планиметрии, цитологического и бактериологического исследований. Клиническое течение раневого процесса оценивали на основании сроков полного очищения ран от раневого детрита некротических тканей, появления и роста грануляционной ткани начала краевой и островковой эпителизации ран, уменьшение явлений перифокального воспаления.

Для точной динамической регистрации планиметрических параметров раневого дефекта использовалось мобильное приложение +WoundDesk (Япония), основанное на использовании фотокамеры смартфона с операционной системой Android. При выполнении снимка используется индикаторная шкала «+WD» (предоставляется создателями приложения), с помощью которой распознаются контуры исследуемой раны.

Фазы воспаления были определены на основании классификации М.И. Кузина (1990) [111], где фаза 1 – воспаления: в ране преобладают нейтрофильные гранулоциты, моноциты и макрофаги; фаза 2 – регенерации и созревания грануляционной ткани: последняя формируется в виде отдельных очагов на дне раны и характеризуется интенсивным новообразованием

капилляров. Определяется большое количество фибробластов, формирование коллагеновых и эластиновых волокон; фаза 3 – рубцевания и эпителизации: грануляционная ткань превращается в зрелую фиброзную ткань с грубыми коллагеновыми волокнами и фиброцитами.

Оценка выраженности болевого синдрома проводилась с помощью 5-балльной вербальной шкалы оценки боли (Frank A.J.M., Moll J.M.H., Hort J.F., 1982). Пациента опрашивали до и после лечения, испытывает ли он какую-либо боль, после чего было предложено оценить свои болевые ощущения по 5-балльной шкале, где 0 – нет боли; 1 – слабая боль; 2 – умеренная боль; 3 – сильная боль; 4 – очень сильная боль.

2.3. Статистические методы исследования

Статистические методы. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием пакета прикладных программ STATISTICA (StatSoft Inc. США, версия 6.0). В части описательной статистики использовались следующие методы: для количественных признаков, имеющих нормальное распределение – выборочное среднее значение (M)±выборочное стандартное отклонение (σ); для количественных признаков, не имеющих нормального распределения – медиана, первый и третий квартиль; для качественных признаков – абсолютное число (n , %). Учитывая небольшие объемы выборок и распределения отличающиеся от нормального, были использованы непараметрические методы анализа данных.

Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения, проводилось с помощью t-критерия Стьюдента (статистическая значимость устанавливалась с 95% доверительным интервалом ($p \leq 0,05$)).

При сравнении по количественным (числовым) показателям: если сравнивались 2 группы использовали критерий Манна-Уитни, при сравнении 3 групп и более критерий Краскела-Уоллиса. Для бинарных и категориальных

(номинальных) показателей использовался χ^2 Пирсона (при любом количестве групп). Для сравнения непараметрических показателей использовался критерий Манна-Уитни. Анализ рисков проводился с помощью χ^2 Пирсона. Прогнозирование рисков осуществлялось методом построения дерева решений.

Результаты исследований, обработанные статистически и представленные в виде таблиц или диаграмм, дают возможность судить о динамике медианы параметра, достоверности и интерквартильном отрезке, а так же связи с изменениями других параметров в соответствии с современными требованиями.

ГЛАВА 3. ИЗУЧЕНИЕ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ МЕСТНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ (РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ)

3.1. Ретроспективная оценка результатов лечения пациентов с местными осложнениями после контурно-пластических операций

Данный этап исследования включал ретроспективный анализ результатов лечения местных раневых осложнений различных локализаций. За период с 2015-2017 гг. в отделении ожоговом с пластической хирургией ФГБУ ВЦЭРМ МЧС получали стационарное лечение 137 пациентов. Среди госпитализированных пациентов были проанализированы особенности течения раневого процесса, характер дна раны, наличие и характер отделяемого, сроки очищения ран от некротических тканей, сроки появления грануляций, сроки госпитализации, частота повторных госпитализаций, случаи инвалидизации пациентов, снижения или стойкой утраты трудоспособности, выраженность болевого синдрома, развитие рецидива раны. Отдельно проанализированы данные о случаях неспособности пациентов к самообслуживанию на протяжении всего периода госпитализации.

Данные Таблицы 3.1 показывают, что в группе пациентов с длительно незаживающими ранами головы срок появления признаков начала краевой эпителизации составил $10 \pm 1,1$ суток; в группе пациентов, имеющих длительно незаживающие раны в области груди, – $14 \pm 1,2$; в группе пациентов с локализацией хронических ран в области живота – $16 \pm 1,4$ дней, а в группе пациентов с длительно незаживающими ранами с локализацией в области нижних конечностей срок появления признаков начала краевой эпителизации составил $24 \pm 3,1$ суток.

Данные, приведенные в Таблице 3.2, позволяют заключить, что у пациентов с хроническими ранами, вне зависимости от локализации, отмечается замедленное наступление II фазы раневого процесса с одновременным увеличением продолжительности I фазы.

Таблица 3.1 – Сроки эпителизации у пациентов с длительно незаживающими ранами различной локализации

Локализация раны	Средний срок начала краевой эпителизации (M±m), сутки	
	длительно незаживающих ран	острых ран
Область головы	10±1,1	3±0,3
Область груди	14±1,2	7±0,3
Область живота	16±1,4	8±0,9
Нижние конечности	24±23,1	8±0,9

Примечание – * – достоверно (p<0,05) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.

Таблица 3.2 – Продолжительность стадий раневого процесса у пациентов с хроническими ранами различной локализации

Локализация раны	Продолжительность стадий раневого процесса			
	длительно незаживающих ран		острых ран	
	1 фаза	2 фаза	1 фаза	2 фаза
Область головы	9±1,1	10±1,3	1±0,1*	3±0,4*
Область груди	13±1,3	14±1	5±0,1*	7±0,2*
Область живота	14±1,6	16±1,5	5±0,1*	8±0,1*
Нижние конечности	20±2,6	24±2,4	6±0,2*	8±0,2*

Примечание – * – достоверно (p<0,05) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.

Хронические раны провоцируют развитие антибиотико-резистентной микрофлоры, образование биопленок и полимикробных ассоциаций, что ведет к повышению аллергической настроженности организма и к снижению иммунорезистентности. Это, в свою очередь, замыкает «порочный круг» замедления репаративных процессов в зоне таких дефектов. Патогенетически необоснованное лечение в подобных случаях оказывается длительным и малоэффективным и вызывает снижение или стойкую потерю трудоспособности [1, 20,34, 40, 65, 74, 82, 87, 88, 89, 153, 162, 164, 168, 189, 212, 233, 236, 304, 410, 484].

В Таблице 3.3 представлены данные о сроках госпитализации пациентов с хроническими ранами. Обращает на себя внимание, что сроки стационарного лечения пациентов с хроническими ранами нижних конечностей составили в среднем 42±4,2 суток, что в 6 раз превысило сроки госпитализации пациентов с острыми ранами аналогичных локализаций. Для ран с локализацией в области груди срок госпитализации был в среднем на 7 суток дольше, при локализации

хронической раны в области живота срок госпитализации при сравнении с острой раной оказывался дольше на 10 суток.

Таблица 3.3 – Сроки стационарного лечения пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Локализация раны	Сроки госпитализации	
	длительно незаживающих ран	острых ран
Область головы	7±1,0	2±0,5*
Область груди	10±1,1	2±0,5*
Область живота	14±2,1	2±0,7*
Нижние конечности	42±4,2	7±1,1*
Примечание – * – достоверно (p<0,05) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.		

Анализ частоты ограничения возможности самообслуживания пациентов (ограничения движения вследствие иммобилизации или вынужденного положения сегментов туловища и конечностей), имеющего своей целью создание оптимальных условий заживления, выявил, что наиболее часто снижение возможности самообслуживания отмечалось при локализации дефекта в области нижних конечностей (79% случаев), а также при возникновении длительно незаживающих ран в области живота (75% случаев). Данные представлены в Таблице 3.4.

Таблица 3.4 – Частота ограничения возможности самообслуживания у пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Локализация раны	Частота случаев снижения возможности самообслуживания у пациентов с (%)	
	длительно незаживающими ранами	острыми ранами
Область головы	1%	0%*
Область груди	22%	0%*
Область живота	75%	4%*
Нижние конечности	79%	9%*
Примечание – * – достоверно (p<0,05) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.		

Безусловно, общий срок развития этих клинических признаков закономерно определялся площадью раневого дефекта. В подавляющем большинстве (96%)

клинических наблюдений длительность периода ограничений по самообслуживанию возникала на всем протяжении лечения и составила для ран нижних конечностей $38 \pm 2,1$ суток; для ран, локализующихся в области живота, – $24 \pm 1,3$ суток; для длительно незаживающих ран в области груди – $21 \pm 1,1$ суток; для ран, локализующихся в области головы – $18 \pm 1,1$ суток. Данные представлены в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Средняя продолжительность нахождения в стационаре для пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Локализация ран	Средний срок нахождения в стационаре пациентов с (M±m), сутки	
	длительно незаживающими ранами	острыми ранами
Область головы	$18 \pm 1,1$	$1 \pm 0,5^*$
Область груди	$21 \pm 1,1$	$2 \pm 1,0^*$
Область живота	$24 \pm 1,3$	$3 \pm 1,5^*$
Нижние конечности	$38 \pm 2,1$	$5 \pm 1,5^*$
Примечание – * – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.		

Очевидно, что особенности клинического течения (замедленное отторжение некротических масс, замедленный рост грануляций, невозможность самостоятельной эпителизации) и патофизиологии длительно незаживающих ран (десинхронизация фаз раневого процесса, накопление в ране и в тканях ее окружающих макрофагов 1 типа, снижение энергетического потенциала клеток раны) привлекают к себе внимание [1, 20, 34, 40, 65, 74, 82, 87, 88, 89, 153, 162, 164, 168, 189, 212, 233, 236, 304, 410, 428, 484, 493] и требуют более глубокого изучения.

3.2. Анализ причин развития местных осложнений и неудовлетворительных результатов лечения пациентов после контурной пластики

Данный этап исследования включал ретроспективный анализ результатов стационарного лечения 137 пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций за период с 2015-2017 гг. (Таблица 3.6).

Таблица 3.6 – Сроки обращения в стационар для пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Локализация раны	Средний срок обращения в стационар пациентов с (M±m), сутки	
	длительно незаживающими ранами	острыми ранами
Область головы	10±1,1	1±0,0*
Область груди	12±1,2	1±0,0*
Область живота	17±2,4	1±0,0*
Нижние конечности	97±6,7	1±0,2*
Примечание – * – достоверно (p<0,05) по сравнению с пациентами с острыми ранами аналогичных локализаций.		

При анализе сроков обращения за специализированной помощью установлено, что от момента появления длительно незаживающей раны до обращения за медицинской помощью в стационар проходило в среднем 10±1,1 суток в случае ран, локализующихся в области головы. При наличии длительно незаживающих ран в области груди и живота 12±1,2 и 17±2,4 соответственно и 97±6,7 суток в случае ран, локализующихся на нижних конечностях. По всей видимости, такое позднее обращение связано с длительными попытками амбулаторного ведения пациентов с длительно незаживающими ранами, в том числе в непрофильных медицинских центрах. Необходимо подчеркнуть, что такое позднее обращение существенно усложняет этап стационарного лечения, потому что в подавляющем числе этих клинических наблюдений у пациентов наличествовали признаки присоединения инфекции.

С клинической точки зрения причинами неудач в лечении местных раневых осложнений можно считать «порочную» стратегию ведения таких пациентов и нарушение тактики лечения возникшей длительно незаживающей раны. Под «порочной» стратегией ведения пациентов мы предлагаем понимать ошибки в сборе анамнеза, которые приводят к неправильному отбору пациентов на плановые вмешательства, а также планирование вмешательства без учета преобладающей патологии.

Среди основных тактических ошибок ведения длительно незаживающих ран можно выделить:

- неадекватную обработку и удаление нежизнеспособных тканей и подготовку раны к хирургическому закрытию без учета патофизиологических особенностей течения раневого процесса;
- преждевременное закрытие неподготовленной раны;
- применение неприемлемых в данной клинической ситуации методик хирургического закрытия;
- длительное амбулаторное лечение хронической раны консервативными способами без учета патофизиологии раневого процесса.

Большинство пациентов, проходивших стационарное лечение, имели длительно незаживающие раны нижних конечностей (81%), развившиеся на фоне сахарного диабета 2 (69%) и хронической венозной недостаточности (31%), при этом 18% госпитализированных имели длительно незаживающие раны в области живота; 7 – в области груди; 4 – в области головы. У этой категории пациентов раны имели ятрогенное происхождение и возникли как следствие парциального некроза тканей после вмешательств по эстетическим показаниям.

Распределение пациентов в зависимости от локализации длительно незаживающих ран представлено в Таблице 3.7.

Таблица 3.7 – Количество пациентов в зависимости от локализации длительно незаживающих ран

Локализация длительно незаживающей раны	N (количество пациентов)
Область головы	4
Область груди	9
Область живота	12
Нижние конечности	112
Всего	137

Во всех случаях пациентам проводили комплексную терапию, которая включала в себя лечебный режим, диету, системное медикаментозное лечение, физиотерапевтическое и местное лечение. После подготовки раны пациентам всех групп выполнялось хирургическое закрытие раневого дефекта (кожная пластика).

Вне зависимости от локализации длительно незаживающей раны, системное медикаментозное лечение проводилось по общим принципам после консультаций с профильными специалистами. При госпитализации всем пациентам системно назначались антибактериальные препараты широкого спектра действия. В дальнейшем антибиотикотерапия корректировалась с учетом результатов бактериального посева из раны на флору и чувствительность к противомикробным препаратам. Также всем пациентам назначалось системное медикаментозное лечение: инфузионная терапия (витамин С, витамины группы В, рибоксин) и десенсибилизирующая терапия (антигистаминные препараты).

Местное лечение раневого дефекта носило эмпирический характер и включало в себя очистку раны, профилактику инфекции в ране, стимуляцию спонтанной эпителизации. После подготовки раны всем пациентам независимо от локализации длительно незаживающей раны выполнялась пластика дефекта.

С целью обработки раны хирургами наиболее часто использовалась изолированная хирургическая обработка ран (56% случаев), которая включала в себя удаление зон некроза, раневого детрита, а также нежизнеспособных участков краев и дна раны. Следующей по частоте применения была комбинация ультразвуковой обработки ран и использование системы управляемого отрицательного давления (39%), в 5% случаев для обработки ран использовалась гидрохирургическая установка VersaJet™.

Данные о частоте применения различных способов обработки ран представлены в Таблице 3.8.

Таблица 3.8 – Способы обработки ран у пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Способ хирургической обработки раны	Количество наблюдений (N)	
	длительно незаживающие раны	острые раны
Хирургическая обработка	77	220
Ультразвуковая обработка + аппарат для лечения ран управляемым отрицательным давлением	53	–
Гидрохирургическая обработка	7	–

Очевидно, что предпочтение хирургической очистке ран отдавалось в силу ее распространенности, относительной простоты и независимости от наличия специализированного оборудования, и расходного материала к нему. По сравнению с физическими способами обработки ран хирургическая обработка имеет ряд недостатков. Сроки обработки раны таким способом были выше в среднем на 10 суток. По-видимому, это объясняется невозможностью проведения визуальной дифференциации глубины нежизнеспособных тканей и их прецизионным удалением (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Средние сроки очищения длительно незаживающих ран различных локализаций

Способ обработки раны	Средние сроки очищения раны (M±m сутки)
Хирургическая обработка	19±1,5
Ультразвуковая обработка	11±1,0
Аппарат для лечения ран управляемым отрицательным давлением	7±0,7
Гидрохирургическая обработка	5±0,3

В 57 случаях, что составило 74% наблюдений, ввиду неэффективности обработки раны потребовалось проведение ее вторичной хирургической обработки.

Отдельно необходимо заметить, что рана большей площади требует для своего закрытия расширение объема хирургического вмешательства, что в свою очередь также является дополнительным фактором риска развития местных и системных осложнений. Данные о продолжительности госпитализации представлены в Таблице 3.5, согласно представленным данным, можно заключить, что острая обработка длительно незаживающей раны вызывает дополнительную травматизацию покровных тканей, что ведет потенцированию местных инфекционных осложнений, ухудшению эстетического результата и к удлинению сроков госпитализации

При проведении ретроспективной оценки результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами установлено, что для профилактики и лечения

инфекции в ране наиболее часто применялись растворы катионных антисептиков (пронтосан, хлоргексидина биглюконата водный раствор), йодсодержащие растворы и мази (Повидон-йод, Браунодин, Бетадин), содержащие серебро препараты (Дермазин, Агросульфам, Сульфаргин), а также мази с антибактериальным эффектом (Левомеколь, Левосин). Раствор Пронтосан применялся в 44% случаев, тогда как водный раствор хлоргексидина биглюконата в 56% (Таблица 3.10).

Таблица 3.10 – Частота применения катионных антисептиков у пациентов с длительно незаживающими ранами

Вид антисептика	Частота применения при	
	длительно незаживающих ранах	острых ранах
Пронтосан раствор	44%	–
Хлоргексидина биглюконат раствор	56%	–

Данные Таблицы 3.11 позволяют ретроспективно оценить частоту применения йодсодержащих препаратов и препаратов на основе серебра. В частности, мази на основе серебра применялись в 66% случаев, тогда как йодосодержащие препараты – в 34%.

Таблица 3.11 – Частота применения препаратов, содержащих ионы йода и серебра у пациентов с длительно незаживающими ранами

Действующее вещество	Частота применения при	
	длительно незаживающих ранах	острых ранах
Ионы йода	34%	–
Ионы серебра	66%	–

При проведении ретроспективного анализа результатов лечения пациентов с длительно незаживающим ранами различных локализаций выявлено, что частота выполнения перевязок определялась режимом работы медицинского персонала, а не типом повязки (влажно-высыхающая, гидрогелевая и пр.), состоянием раны и фазой раневого процесса, что не является патофизиологически обоснованным и возможно имеет косвенное отношение к снижению качества лечения.

В Таблице 3.12 представленные данные о продолжительности подготовки длительно незаживающих ран к пластическому закрытию. Отдельно оценивались сроки обработки раны, сроки формирования адекватной грануляционной ткани, сроки начала краевой эпителизации, сроки выполнения пластического закрытия раневого дефекта.

Таблица 3.12 – Сроки подготовки хронических длительно незаживающих ран различных локализаций к пластическому закрытию

Локализация раны	Сроки обработки раны (M±m), сутки		Сроки формирования грануляционной ткани (M±m), сутки		Сроки выполнения этапа хирургического закрытия раны (M±m), сутки	
	хронические раны	острые раны	хронические раны	острые раны	хронические раны	острые раны
Область головы	7,5±0,9	–	8±1,1	–	12±0,5	1±0,0
Область груди	11,0±1,1	–	12±1,2	–	16±0,5	1±0,0
Область живота	13,1±1,1	–	14±2,1	–	19±0,6	1±0,0
Нижние конечности	18,5±2,3	–	20±2,9	–	29±0,6	1±0,0

При ретроспективном анализе результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами выявлено, что при их локализации в области нижних конечностей очищение ран в среднем продолжалось 18,5±2,3 суток, начало роста грануляций отмечалось на 20±2,9 сутки, развитие адекватных для проведения пластического закрытия раны грануляций – на 29±0,6 сутки. Длительная подготовка раны к пластическому закрытию ведет к увеличению продолжительности срока госпитализации и является следствием отсутствия патогенетически обоснованной тактики лечения данной группы пациентов.

В 67% клинических наблюдений адекватной назвать развившуюся грануляционную ткань было нельзя, ввиду ее сниженной адгезивной способности, наличия фибринозного налета и участков нежизнеспособных тканей. Этот факт приводил к проведению повторных процедур, что также вело к пролонгации сроков нахождения пациента в стационаре и к удлинению сроков лечения.

В группе пациентов с длительно незаживающими ранами в области головы, груди и живота очищение раны отмечено на $7,5 \pm 0,9$; $11,0 \pm 1$; $113,1 \pm 1,1$ сутки соответственно, рана была готова к закрытию на $12 \pm 0,5$; $16 \pm 0,5$; $19 \pm 0,6$ сутки, что также может рассматриваться как неудовлетворительный результат лечения, так как на всем протяжении лечения пациент имеет ограничения подвижности и не является трудоспособным.

Среди методов пластического закрытия длительно незаживающих ран в отделении ожоговом с пластической хирургией ФГБУ ВЦЭРМ им А.М. Никифорова МЧС РФ применялись: аутодермопластика расщепленным трансплантатом в 60% случаев, аутодермопластика полнослойным трансплантатом в 5% наблюдений, закрытие раны лоскутом с рандомизированным кровотоком в 15% пациентов, дерматензия и наложение вторичных швов у 20% больных. Сводные результаты представлены в Таблице 3.13.

Таблица 3.13 – Методы пластического закрытия у пациентов с длительно незаживающими ранами

Вид вмешательства	Количество пациентов N (%)
Аутодермопластика расщепленным трансплантатом	82 (60%)
Аутодермопластика полнослойным трансплантатом	7 (5%)
Лоскут с рандомизированным кровотоком	21 (15%)
Дерматензия+наложение вторичных швов	27 (20%)

В группе пациентов с длительно незаживающими ранами нижних конечностей наиболее часто (78%) выполнялась аутодермопластика расщепленной кожей. Вторым по частоте (22%) методом закрытия раны являлся лоскут с рандомизированным кровотоком. В группе пациентов с длительно незаживающими ранами в области головы в 25% случаев проводилась аутодермопластика полнослойным кожным трансплантатом, в 75% наблюдений выполнялась дерматензия с последующим наложением вторичного шва. У пациентов с длительно незаживающими ранами в области груди в 45% случаев использовались лоскуты с рандомизированным кровотоком, в 55% случаев применялась дерматензия с наложением вторичного шва. При наличии

хронических ран в области живота в подавляющем большинстве случаев 66% применялась дерматензия с последующим наложением вторичных швов, в 17% случаев использовались лоскуты с рандомизированным кровотоком и в 17% потребовалось выполнить аутодермопластику расщепленным кожным трансплантатом. Виды используемых хирургических вмешательств представлены в Таблице 3.14.

Таблица 3.14 – Методы пластического закрытия длительно незаживающих ран различной локализации

Локализация раны	Вид вмешательства (частота 100%)					
	тип раны	ПХО	АДП расщепленной кожей	АДП полнослойной кожей	лоскут с рандомизированным кровотоком	дерматензия с наложением вторичного шва
Область головы	хроническая рана	–	–	25%	–	75%
	острая рана	100	–	–	–	–
Область груди	хроническая рана	–	–	–	45%	55%
	острая рана	100	–	–	–	–
Область живота	хроническая рана	–	17%	–	17%	66%
	острая рана	100	–	–	–	–
Нижние конечности	хроническая рана	–	64	–	36	–
	острая рана	100	–	–	–	–

При анализе осложнений послеоперационного периода после хирургического закрытия раневых дефектов выявлена следующая статистика: рецидив раны – 48% случаев, несостоятельность швов – 17%, гематома – 6%, серома – 5%, лизис и отторжение трансплантата – 12%, присоединение инфекции – 13%, развитие патологических рубцов – 38% (Таблица 3.15).

Таблица 3.15 – Частота развития осложнений после проведения пластического закрытия ран у пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций

Вид осложнения	Количество наблюдений N (%)	
	длительно незаживающих ран (n=137)	острых ран (n=220)
Рецидив раны	66 (48%)	–
Несостоятельность швов	23 (17%)	6 (2,7%)
Гематома	8 (6%)	1 (0,4%)
Серома	8 (5%)	13 (5,9%)
Лизис и отторжение трансплантата	27 (12%)	–
Присоединение инфекции	18 (13%)	2 (1,3%)
Развитие патологических рубцов	52 (38%)	8 (3,6%)

В ходе ретроспективного анализа результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций выявлено, что подобные различия в статистике послеоперационных осложнений связаны, в первую очередь, с выбором метода закрытия такой раны, а, во вторую очередь, с разницей в сопутствующей соматической патологии анализируемых групп пациентов.

3.3. Анализ причин неудовлетворительных результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами

Анализируя полученные данные, можно выявить ряд дефектов, типичных для оказания медицинской помощи пациентам с длительно незаживающими ранами.

Способ обработки хронических длительно незаживающих ран (Таблица 3.16) является наиболее важным этапом лечения таких пациентов, от этого зависит, по какому пути пойдет развитие раневого процесса: по пути заживления или по пути хронизации. Эффективность метода удаления детрита снижается при неадекватном выборе метода, а также при отсутствии радикальности обработки. Неадекватно выполненная обработка ведет

к удлинению сроков госпитализации, присоединению инфекции, а, в ряде случаев, и к инвалидизации пациента.

Таблица 3.16 – Методы удаления струпа и раневого детрита в области хронической раны

Локализация раны	Способы воздействия на рану (n%)		
	хирургическая обработка	обработка раны ультразвуком+ наложение аппарата лечения ран управляемым отрицательным давлением	гидрохирургическая обработка
Область головы	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Область груди	8 (88,8%)	1 (11,2%)	0 (0%)
Область живота	8 (66,6%)	4 (43,4%)	0 (0%)
Нижние конечности	65 (58,0%)	40 (35,7%)	7 (5,5%)

Особое место в плане эффективности лечебных мероприятий при работе с длительно незаживающими ранами принадлежит выбору лекарственных препаратов для местного лечения. Назначение препаратов для местного лечения ран без учета патофизиологии раневого процесса при длительно незаживающих ранах также приводит к неудовлетворительным результатам лечения, а именно к увеличению продолжительности очищения ран и сроков воспалительной реакции, к развитию инфекции в ране, появлению очагов вторичного некроза, пролонгации сроков госпитализации. В то время, как патофизиологически правильно подобранная комбинация лекарственных средств различной формы выпуска и механизма действия могут в достаточно короткие сроки привести к купированию воспалительных явлений в ране, стимуляции эпителизации и заживлению с образованием минимального рубца.

В ходе ретроспективного анализа результатов лечения пациентов с длительно незаживающими ранами установлено, что ведение длительно незаживающих ран под марлевыми повязками с антибактериальными мазями и растворами антисептиков с частотой смены повязок через день было отмечено в 76,5% наблюдений. Данный метод является наименее эффективным по сравнению

с современными способами местного лечения ран такими как применение ультразвуковой очистки ран и использования аппарата вакуумной терапии ран.

Что касается системной антибактериальной терапии в лечении местных раневых осложнений, то в ряде случаев выбор антибактериальных препаратов сводился к применению средств пенициллинового ряда и группы цефалоспоринов I-II поколений, которые не обладают возможностями влиять на весь спектр микрофлоры хронических длительно незаживающих ран. Нередко первичное назначение антибиотиков широкого спектра действия не корректировалось по результатам посева на флору и чувствительности к антибиотикам отделяемого из ран, так как последний не проводился или его результаты игнорировались. Всего в 6% случаев антибактериальная терапия проводилась в комбинации нескольких препаратов, что позволяло достоверно подавить активность патологических микроорганизмов (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Особенности антибактериальной терапии у пациентов с длительно незаживающими ранами

Группы антибактериальных препаратов	Число клинических наблюдений N (%)	
	длительно незаживающие раны нижних конечностей	длительно незаживающие раны прочих локализаций (область головы, область груди, область живота)
Цефалоспорины I-II поколения	79 (45%)	19 (76%)
Аминогликозиды	2 (2%)	–
Карбопенемы	5 (4%)	–
Фторхинолоны	20 (18*)	6 (24%)
Линкозамиды	6 (6%)	–

При анализе длительности периода госпитализации пациентов анализируемых групп, в том числе срока от момента поступления в стационар до выполнения этапа пластического закрытия раны, а также длительность всего периода госпитализации, установлено, что в группе пациентов с длительно незаживающими ранами нижних конечностей от момента госпитализации до момента выполнения этапа пластического закрытия раны продолжительность

периода составила $29 \pm 5,7$ суток; в группе пациентов с ранами в области живота – $19 \pm 3,5$ суток; у пациентов с ранами в области груди и головы – $16 \pm 3,1$ и $12 \pm 1,1$ суток соответственно. На протяжении всего периода подготовки ран пациенты всех групп были органичны в подвижности, неработоспособны, а также было затруднено самообслуживание.

Как показано в Таблице 3.16, наиболее часто в анализируемой группе пациентов для удаления нежизнеспособных тканей и раневого детрита использовалась хирургическая обработка раны. При локализации хронической длительно незаживающей раны в области головы подобный метод применялся в 100% случаев наблюдений, в области головы, живота, нижних конечностей в 88,8%, 66,6% и 65% случаев наблюдений, соответственно. Сочетание методов ультразвуковой обработки раны и использования аппарата для создания управляемого отрицательного давления применялось при локализации хронической раны в области нижних конечностей 35,7% случаев наблюдений, в то время как данный метод не использовался для лечения ран в области головы.

Отдельно необходимо остановиться на оценке эффективности способов хирургического закрытия ран у пациентов с хроническими длительно незаживающими ранами и провести анализ исходов данного вида лечения. В качестве методов хирургического закрытия длительно незаживающих ран применялись: аутодермопластика расщепленным трансплантатом, аутодермопластика полнослойным трансплантатом, лоскуты с рандомизированным кровотоком, дерматензия в сочетании с наложением вторичных швов (Таблица 3.14).

В ходе ретроспективного анализа результатов хирургического закрытия длительно незаживающих ран определена следующая структура осложнений: развитие местной и общей инфекции, гематома, серома, расхождение швов, лизис трансплантата, образование патологических рубцов, рецидив раны. Данные представлены в Таблице 3.15.

Исходя из данных, представленных в Таблице 3.15, рецидив раны отмечался в 78% случаев, причиной этого были: несостоятельность кожных швов в 17%

случаев, развитие раневой инфекции в 13% наблюдений, лизис трансплантата – в 20%.

В 100% случаев при развитии рецидива раны повторно осуществлялся весь комплекс лечебных мероприятий, направленных на очистку раны, профилактику развития инфекции в ране, подготовку раны к хирургическому закрытию и выполнение повторного хирургического вмешательства, направленного на закрытие раневого дефекта [19, 170, 212, 223, 224, 233, 253, 254, 257, 286] (Таблица 3.18).

Как следует из Таблицы 3.18, в группе пациентов с локализацией длительно незаживающих ран на нижних конечностях рецидив раны отмечался в 63% наблюдений (71 пациент). При этом ампутация конечности выполнялась в 56% случаев (40 пациентов). При локализации хронической раны в области груди и живота рецидив раны наблюдался в 33% и 25% случаев соответственно. В группе пациентов с длительно незаживающими ранами в области головы рецидивов ран не наблюдалось. При развитии осложнений увеличивались сроки нахождения пациента в стационаре. В среднем, при возникновении рецидива раны койко-день удлиннялся на 17 ± 2 суток.

Таблица 3.18 – Виды повторных вмешательств при рецидивах длительно незаживающих ран различной локализации

Локализация раны	Число вмешательств, ед.			
	ампутация	аутодермопластика расщепленным трансплантатом	аутодермопластика полнослойным трансплантатом	наложение вторичных швов
Область головы	–	–	–	–
Область груди	–	–	1	2
Область живота	–	–	–	3
Нижние конечности	40	31	–	–

Отдельно необходимо проанализировать такой исход лечения, как развитие патологических рубцов (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Частота развития патологических рубцов как исхода лечения длительно незаживающих ран различной локализации

Локализация раны	Вид раны	Вид рубца			
		нормотрофические	атрофические	гипертрофические	келоидные
Область головы	острая	141 (97,9%)	3 (2,1%)	–	–
	хроническая	–	–	4 (100%)	–
Область груди	острая	119 (92,3%)	10 (7,7%)	–	–
	хроническая	3(33,4%)	–	6 (66,6%)	–
Область живота	острая	85 (97,7%)	2 (2,3%)	–	–
	хроническая	2 (16,7%)	–	10 (83,3%)	–
Нижние конечности	острая	486 (92,9%)	37(7,1%)	–	–
	хроническая	80 (71,5%)	–	32 (28,5%)	–

При первичной оценке такой исход можно отнести к положительным результатам лечения, так как устранен непосредственный субстрат заболевания, однако при более детальном изучении обращает на себя внимание, что развитие гипертрофических рубцов в большинстве случаев требует серии повторных корригирующих вмешательств. Исходя из этого, в данном исследовании развитие гипертрофических рубцов было отнесено к осложнениям, возникшим в ходе лечения длительно незаживающих ран.

Данные, приведенные в главе, позволяют заключить, что на результат лечения пациентов с длительно незаживающими ранами различных локализаций оказывает влияние ряд факторов: удлинение сроков доставки пациентов в клиники, неадекватно выполненная обработка раны, переоценка антимикробного воздействия перевязочного материала и отказ от некрэктомии. Подготовка раны без учета патофизиологических особенностей течения раневого процесса ведет к несостоятельности этапа хирургического закрытия раны, возникновению рецидива последней и необходимости выполнения более радикальных вмешательств.

Отдельный интерес у нас вызвали пациенты, у которых длительно незаживающие раны возникли как следствие выполненных вмешательств по эстетическим показаниям. Эстетические вмешательства относятся к категории плановых вмешательств, выполняемых после тщательного предоперационного

обследования и в отсутствие противопоказаний, что, казалось бы, должно полностью исключить возможность девиаций протекания раневого процесса и развития длительно незаживающих ран, тем не менее они составили 18,3% от всех пролеченных с диагнозом длительно незаживающие раны в период с 2015 по 2017 гг. В ходе проведенного исследования мы обратили внимание, что 42% из этой группы пациентов имели избыточную массу тела, прочая соматическая патология у них отсутствовала. При этом структура осложнений была такова развитие сером 67,35% наблюдений, некроз мягких тканей передней брюшной стенки (19,02%), развитие лигатурных свищей выявлялось в 57,12% наблюдений. Более чем в 92,4% случаев наблюдений выявлялась комбинация вышеописанных осложнений. Этот факт стал предпосылкой к проведению углубленного изучения патофизиологии течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела.

ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПОДКОЖНОЙ КЛЕТЧАТКИ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТА ЛАБОРАТОРНЫМИ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИМИ МЕТОДАМИ

4.1. Анализ изменений биохимических показателей крови как способ прогноза развития местных осложнений

4.1.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев показателей крови в плане риска развития местных осложнений после контурной пластики туловища

Проблема замедления раневого процесса в послеоперационном периоде относится к числу наиболее актуальных и сложных проблем современной хирургии, несмотря на достижения молекулярной биологии, сегодняшний уровень развития тканевой инженерии и возможности лабораторного синтеза факторов роста. Как правило, длительно незаживающие раны возникают у пациентов с нарушениями трофики и иннервации кожи, обусловленными различными патологическими процессами [62, 169, 239, 268, 283, 328, 550, 612, 625].

Как отмечает ряд исследователей, у больных с избыточной массой тела частота послеоперационных осложнений выше в 3-4 раза, чем у пациентов с нормальным индексом массы тела, и составляет 34,2-6,07%, а летальность в 3 раза выше [62, 169, 239, 268, 283, 321, 322, 328, 339, 550, 603, 612, 625].

Исходя из этого, актуальным является вопрос прогнозирования осложнений протекания раневого процесса в послеоперационном периоде.

подавляющее большинство методик прогнозирования развития осложнений требуют наличия специального лабораторного оборудования, усвоение персоналом лаборатории специальных навыков, являются достаточно затратными и/или «громоздкими», что значительно ограничивает их применение в клинической практике. По нашему мнению, перспективными и способствующими широкому

внедрению в клиническую практику являются методики прогноза, основанные на доступных клинических, анамнестических и лабораторных данных.

В исследование включены 89 пациенток с индексом массы тела 25-29,9, которым в период с 2019 по 2020 гг. на базе отделения ожогового с пластической хирургией ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России выполнялась контурная пластика передней брюшной стенки по эстетическим показаниям. Средний возраст пациенток составил $46,98 \pm 7,10$, среднее значение индекса массы тела $27,64 \pm 2,04$.

В дальнейшем, в зависимости от течения раневого процесса пациентки с избыточной массой тела были разделены на две группы:

Группа 1 – 22 (24,49%) – пациенток со стандартно протекающим раневым процессом в послеоперационный период (СРП).

Группа 2 – 67 (75,51%) -пациенток с замедленным и осложненным течением послеоперационного периода (подгруппа 2.1 – 22 (32,65%) – пациенток с замедленным раневым процессом; подгруппа 2.2 – 45 (67,35%) пациенток, с развитием местных послеоперационных осложнений)

В соответствии с целью работы были поставлены и решены следующие задачи:

1. Статистический анализ сравнения количественных показателей у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса.
2. Однофакторное прогнозирование риска возникновения послеоперационных осложнений.
3. Формирование классов риска развития осложнений раневого процесса.
4. Прогнозирование риска возникновения послеоперационных осложнений у пациенток с избыточной массой тела.

Как видно из приведенных в Таблице 4.1 данных, средний возраст и рост пациенток в группах не имели достоверных различий ($p > 0,05$), при этом группы пациенток различались по весу, среднему обхвату талии ($p < 0,05$) и ИМТ ($p < 0,01$).

Таблица 4.1 – Характеристика пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

Показатель	Группы исследования			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Возраст	45,86±6,51	49,13±7,26	46,08±7,84	0,3465
Рост	164,17±7,00	163,44±7,51	165,33±6,80	0,8820
Вес	92,33±18,42	82,73±11,39	78,08±6,63	0,0371
Обхват талии	99,24±11,85	96,27±10,23	89,18± 5,79	0,0466
Индекс массы тела	33,90±5,72	31,08±4,34	28,52±1,56	0,0073

Целью первого этапа исследования было определение факторов, которые могут рассматриваться как потенциальные предикторы возникновения осложнений раневого процесса после оперативных вмешательств у пациенток с избыточной массой тела, путем исследования и многофакторного анализа ряда показателей, полученных в группах.

Математическому анализу подверглись 23 показателя, определенные в результате исследования научной литературы (главы 1), которые по характеру патофизиологических процессов могут оказывать влияние на развитие послеоперационных осложнений, использовались принятые градации критериев. Учитывая плановый характер хирургического лечения, все пациентки при поступлении имели практически одинаковые стартовые показатели, без критических патологических отклонений. Лабораторные параметры были в пределах физиологической нормы, достоверных различий показателей выявлено не было.

С целью оценки влияния различных факторов на процесс заживления проводили анализ содержания провоспалительных интерлейкинов, маркеров воспаления, жирорастворимых витаминов, показателей углеводного обмена и результатов клинического анализа крови. Выбранные критерии, которые использовались для проведения статистического анализа, приведены на Рисунке 4.1.

Анализ данных, полученных для всей исследуемой выборки, позволяет утверждать, что среди 23 показателей нет показателей с неполными данными. Полученных данных достаточно для проведения статистического анализа данных и формирования статистических выводов. Коэффициент вариации при расчете

изменяется в диапазоне от 11 до 420%, что свидетельствует о высоком уровне разнородности некоторых исследуемых показателей. Самые однородные результаты получены для содержания в исследуемой крови глюкозы (ммоль/л), сегментоядерных нейтрофилов ($10^9/л$) и витамина К (нг/мл), а самые неоднородные – спонтанная продукция фактора некроза опухолей α (ФНО- α) (пг/мл), спонтанная продукция интерлейкина-1 β (пг/мл) и содержание интерлейкина-6 (пг/мл). Критерий согласия Пирсона позволяет заключить, что в 90% случаях гипотеза о нормальном распределении отвергается.

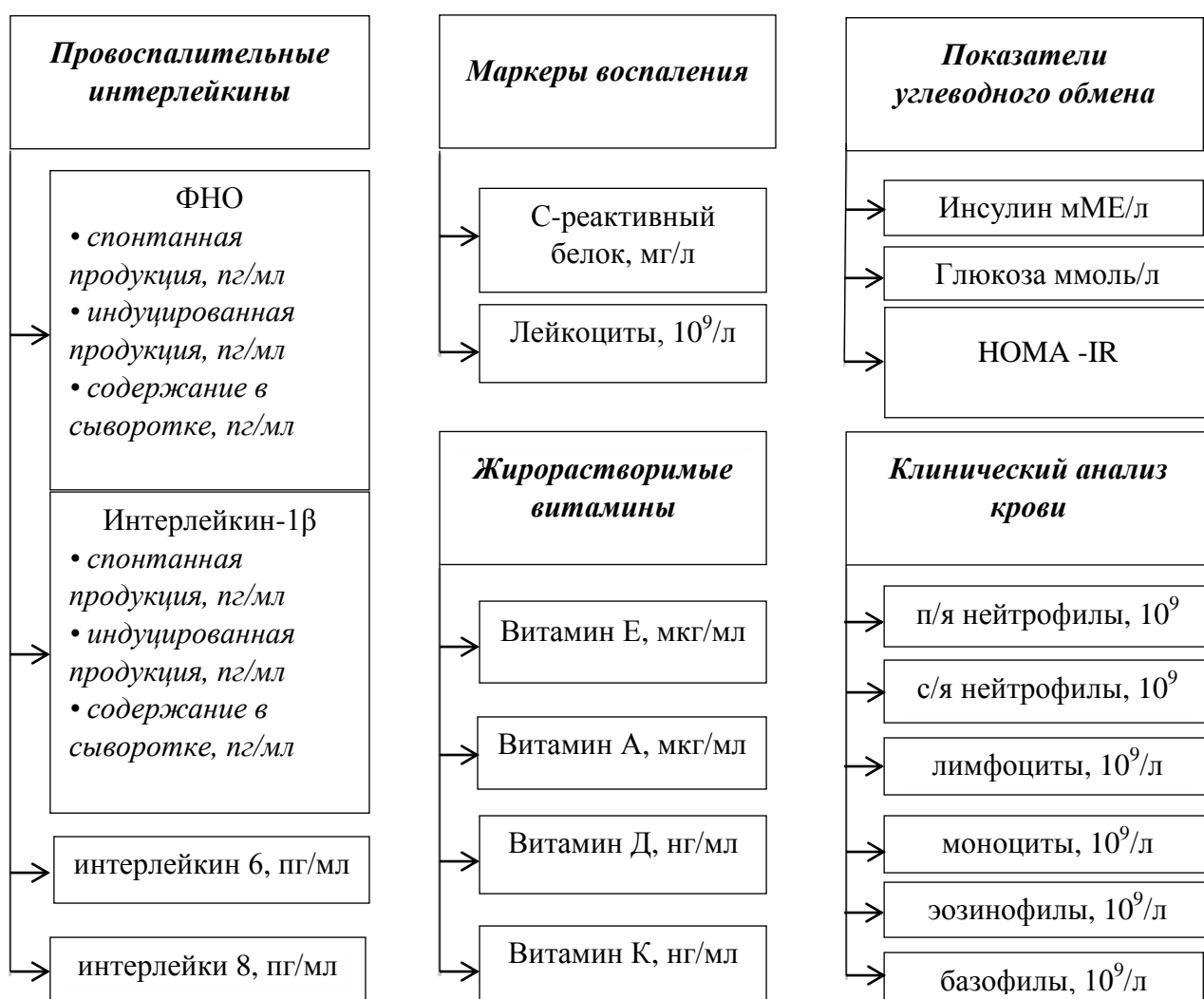


Рисунок 4.1 – Категории исследуемых показателей крови для прогноза осложнённого течения раневого процесса у лиц с избыточной массой тела

На первом этапе исследований определяли, какие из представленных на Рисунке 4.1 факторов (независимых переменных) и в какой степени могут влиять на нормальное течение раневого процесса в послеоперационном периоде (зависимая переменная). Целью данного анализа является проверка нулевой статистической гипотезы о равенствах распределений в группах, а также выявление тех показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий между группами. Для сравнения по количественным показателям используется непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, а для сравнения по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона.

Результаты анализа содержания провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления, представленные медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля) в виде Me (LQ; UQ), содержатся в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Результаты количественных показателей (Me [LQ; UQ]) провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

Показатель	Группы исследования			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=21)	группа 2.1 (n=16)	группа 1 (n=12)	
ФНО- α спонтанная продукция, пг/мл	1,00 [1,00; 4,00]	1,00 [1,00; 3,75]	1,00 [0,75; 14,25]	0,8632
ФНО- α индуцированная продукция, пг/мл	1586,00 [699,00; 2281,00]	1390,00 [859,50; 2855,75]	2366,00 [1044,75; 6680,25]	0,7165
ФНО- α в сыворотке, пг/мл	1,00 [1,00; 2,00]	1,00 [1,00; 8,50]	1,00 [0,75; 1,25]	0,2995
IL-1 β спонтанная продукция, пг/мл	4,00 [1,00; 47,00]	1,00 [1,00; 2,50]	1,50 [1,00; 8,75]	0,2126
IL-1 β индуцированная продукция, пг/мл	2283,00 [1603,00; 3932,00]	3012,50 [2166,25; 5038,75]	2929,50 [1182,25; 3357,00]	0,4801
IL-1 β в сыворотке, пг/мл	1,00 [1,00; 8,00]	1,00 [1,00; 4,00]	1,50 [1,00; 5,50]	0,9409
IL-6, пг/мл	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	1,00 [1,00; 1,00]	0,9177
IL-8, пг/мл	3,00 [2,00; 15,00]	3,00 [2,00; 11,75]	5,00 [2,00; 14,75]	0,8892
C-реактивный белок, мг/л	2,80 [1,10; 8,00]	1,05 [1,00; 4,03]	1,55 [1,00; 2,62]	0,1520
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,99 [4,63; 7,70]	5,57 [4,85; 6,93]	5,00 [4,08; 7,26]	0,5699

По результатам исследования не выявлены статистически значимые различия содержания провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления в крови пациентов ($p > 0,05$).

В Таблице 4.3 представлены попарные сравнения между тремя группами исследования.

Таблица 4.3 – Множественные попарные сравнения содержания провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления в крови у пациенток с избыточной массой тела

Анализируемые параметры	Уровень р		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
ФНО спонтанная продукция, пг/мл	0,9980	0,9101	0,8972
ФНО индуцированная продукция, пг/мл	0,9978	0,7713	0,7601
ФНО в сыворотке, пг/мл	0,4841	0,9644	0,4285
IL-1 β спонтанная продукция, пг/мл	0,2768	0,7771	0,7718
IL-1 β индуцированная продукция, пг/мл	0,6332	0,9549	0,5349
IL-1 β в сыворотке, пг/мл	0,9916	0,9771	0,9510
IL-6, пг/мл	0,9716	0,9999	0,9762
IL-8, пг/мл	0,9121	0,9998	0,9395
С-реактивный белок, мг/л	0,9980	0,9101	0,8972
Лейкоциты, 10^9 /л	0,9978	0,7713	0,7601

Результаты анализа количественных показателей содержания жирорастворимых витаминов представлены в Таблицах 4.4, 4.5.

Таблица 4.4 – Результаты количественных показателей (Me [LQ; UQ]) жирорастворимых витаминов в крови пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

Анализируемые параметры	Группа наблюдения			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Витамин Е, мкг/мл	6,99 [4,60; 11,27]	5,32 [4,72; 6,83]	5,22 [4,35; 7,62]	0,4039
Витамин А, мкг/мл	0,52 [0,41; 0,73]	0,36 [0,31; 0,43]	0,38 [0,34; 0,44]	0,0045
Витамин Д, нг/мл	26,53 [21,77; 40,03]	26,96 [22,38; 41,45]	27,78 [22,00; 32,79]	0,9184
Витамин К, нг/мл	1,18 [1,06; 1,34]	1,17 [1,04; 1,28]	1,13 [1,04; 1,34]	0,9863

Таблица 4.5 – Множественные попарные сравнения содержания жирорастворимых витаминов в крови пациенток с избыточной массой тела ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Уровень p		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
Витамин Е, мкг/мл	0,6093	0,4710	0,9566
Витамин А, мкг/мл	0,0085*	0,0778	0,8633
Витамин Д нг/мл	0,9760	0,9203	0,9812
Витамин К, нг/мл	0,9917	0,9990	0,9881

В категории «Жирорастворимые витамины» один из четырех исследуемых показателей статистически значимо различался между сравниваемыми группами; содержание витамина А в крови пациенток группы 2.2, для которых был характерен осложненный раневой процесс составляло $0,52 \pm 0,33$ мкг/мл, тогда как в группе 2.1, у пациенток с замедленным раневым процессом – $0,36 \pm 0,34$ мкг/мл и в группе пациенток со стандартно протекающим раневым процессом $0,38 \pm 0,35$ мкг/мл ($p = 0,0045$) (Рисунок 4.2).

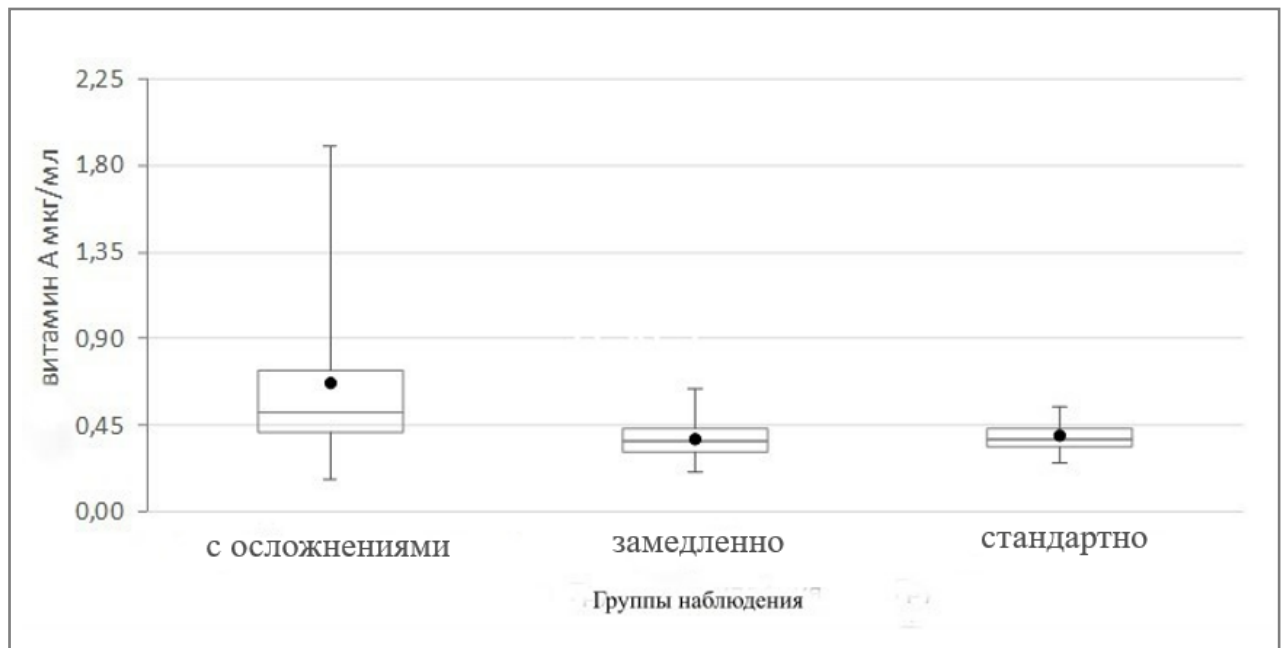


Рисунок 4.2 – Содержание витамина А (мкг/мл) в крови пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

При исследовании показателей клинического анализа крови не выявлено статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Наиболее

однородные распределения наблюдались для содержания лимфоцитов ($10^9/\text{л}$), нейтрофилов ($10^9/\text{л}$), и эозинофилов ($10^9/\text{л}$) ($p > 0,4592$) (Таблицы 4.6, 4.7).

Таблица 4.6 – Результаты количественных показателей клинического анализа крови (Me [LQ; UQ]) у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

Анализируемый показатель	Группы исследования			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
п/я нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	1,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,6465
с/я нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	61,00 [52,00; 64,00]	57,50 [49,75; 60,00]	54,00 [51,50; 59,50]	0,3161
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	27,00 [25,00; 36,00]	32,00 [27,75; 39,00]	31,00 [27,50; 33,75]	0,4592
Моноциты, $10^9/\text{л}$	7,00 [5,00; 8,00]	7,00 [6,00; 8,00]	7,50 [6,75; 10,00]	0,2112
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	2,00 [2,00; 3,00]	2,00 [1,00; 3,00]	2,00 [1,75; 3,25]	0,9051
Базофилы, $10^9/\text{л}$	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,00]	1,00 [0,00; 1,00]	0,0754

Таблица 4.7 – Множественные попарные сравнения количественных показателей клинического анализа крови у пациенток с избыточной массой тела

Анализируемые параметры	Уровень p		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
п/я нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,8254	0,7133	0,9715
с/я нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,4331	0,4643	0,9988
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,4638	0,8308	0,8824
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,5204	0,2570	0,8506
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,9706	0,9754	0,9141
Базофилы, $10^9/\text{л}$	0,3596	0,1961	0,8964

Наиболее значимые различия обнаружены для показателей углеводного обмена (Таблицы 4.8, 4.9; Рисунки 4.3, 4.4).

Таблица 4.8 – Результаты количественных показателей углеводного обмена (Me [LQ; UQ]) у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Группы исследования			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Инсулин, мкЕд/мл	18,80 [16,30; 23,40]	10,60 [8,15; 11,80]	5,30 [4,72; 5,70]	<0,0001*
Глюкоза, ммоль/л	5,50 [4,90; 5,90]	5,30 [4,88; 5,55]	5,30 [5,05; 5,55]	0,4351
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	4,50 [4,10; 5,10]	2,50 [2,25; 2,70]	1,30 [1,12; 1,42]	<0,0001*

Таблица 4.9 – Множественные попарные сравнения количественных показателей углеводного обмена у пациенток с избыточной массой тела ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Уровень p		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
Инсулин, мкЕд/мл	0,0012*	<0,0001*	0,0271*
Глюкоза, ммоль/л	0,5073	0,6286	0,9951
Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR	0,0004*	<0,0001*	0,0572

На основании Таблиц 4.8, 4.9 и Рисунков 4.3, 4.4 можно сделать вывод о том, что два из трех показателей углеводного обмена статистически значимо различаются между сравниваемыми группами, в зависимости от течения раневого процесса.

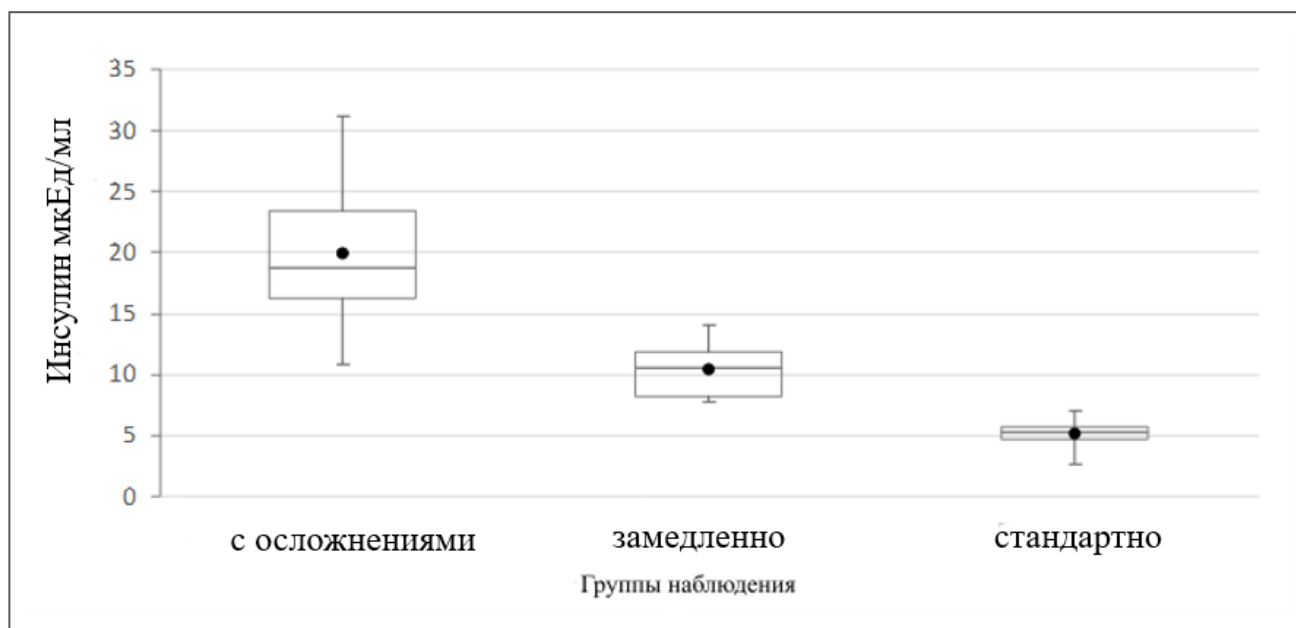


Рисунок 4.3 – Содержание инсулина (мкЕд/мл) у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

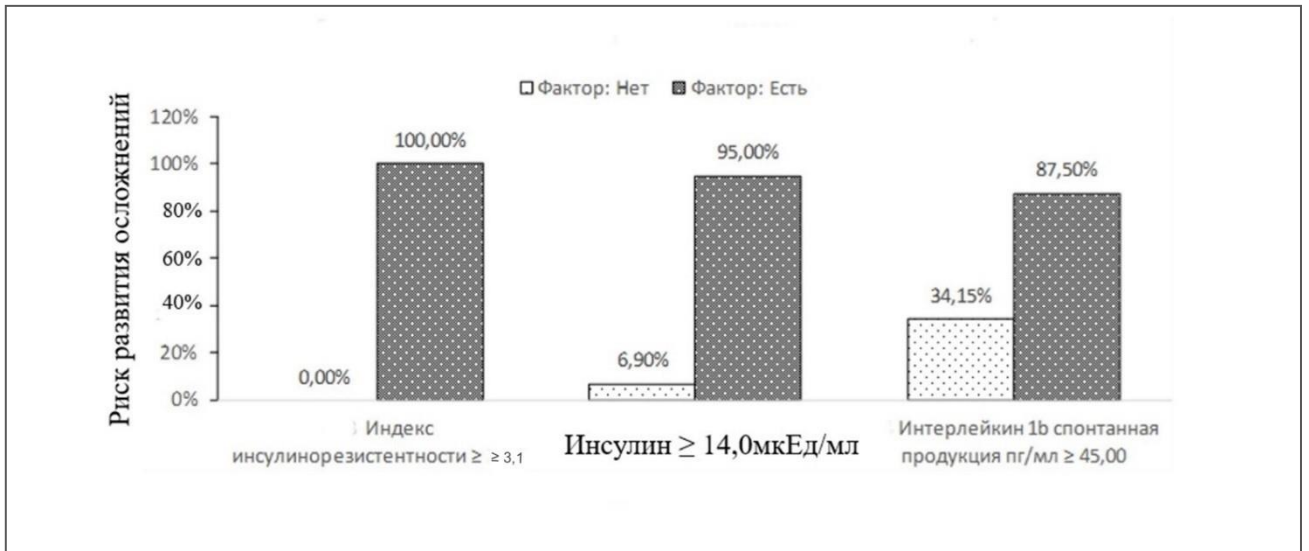


Рисунок 4.4 – Показатели индекса инсулинорезистентности НОМА-IR у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса

Наиболее значимые различия обнаружены для показателя индекса инсулинорезистентности НОМА-IR между группами 1 и 3 (в среднем на 3,2; $p < 0,0001$): у пациенток с осложненным раневым процессом он составил $4,50 \pm 1,84$, при замедленном раневом процессе – $2,50 \pm 1,76$, а в группе со стандартно протекающим раневым процессом – $1,30 \pm 0,91$. Также были выявлены значимые различия содержания инсулина между группами 1 и 3 (в среднем на 13,5; $p < 0,0001$): у пациенток с осложненным раневым процессом оно составляло $18,80 \pm 5,52$ мкЕд/мл, при замедленном раневом процессе – $10,60 \pm 2,31$ мкЕд/мл, а в группе со стандартно протекающим раневым процессом – $5,30 \pm 0,47$ мкЕд/мл.

Таким образом, в ходе исследования были выявлены три биохимических показателя крови, которые достоверно изменены у пациенток с избыточной массой тела и осложненным раневым процессом по сравнению с группой пациенток с избыточной массой тела и неосложненным раневым процессом. К этим показателям относится уровень инсулина более 10,60 мкЕд/мл, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR более 3,10, а также повышение уровня витамина А более 0,52 мкг/мл.

4.1.2. Прогнозирование развития послеоперационных осложнений на основе многофакторного анализа показателей периферической крови

Для выявления наиболее значимых показателей по отношению к риску развития неблагоприятного раневого процесса был проведен однофакторный логистический регрессионный анализ полученных данных, результаты которого представлены в Таблице 4.10. Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, были отобраны ключевые факторы развития рисков развития осложненного раневого процесса при оценке в предоперационном периоде.

Таблица 4.10 – Ключевые факторы развития осложнений раневого процесса (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск) ($p < 0,05$)

№	Фактор	Живало медленно, с осложнениями: частота (риск,%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень р
		фактор: нет	фактор: есть			
1	Индекс инсулинорезистентности $\geq 3,1$	0 (0,0%)	21 (100,0%)	100,0	–	<0,0001*
2	Инсулин, мкЕд/мл $\geq 14,0$	2 (6,9%)	19 (95,0%)	88,1 (74,8; 101,4)%	13,78 (3,60; 52,66)	<0,0001*
3	Интерлейкин-1 β с/п, пг/мл $\geq 45,0$	14 (34,1%)	7 (87,5%)	53,4 (26,2; 80,5)%	2,56 (1,56; 4,22)	0,0053*
4	Глюкоза, ммоль/л $\geq 5,4$	7 (30,4%)	14 (53,8%)	23,4 (-3,4; 50,3)%	1,77 (0,87; 3,61)	0,0984
5	Лейкоциты, $10^9/л \geq 5,2$	6 (30,0%)	15 (51,7%)	21,7 (-5,4; 48,8)%	1,72 (0,81; 3,67)	0,1310
6	Витамин Д, нг/мл $\geq 32,4$	11 (35,5%)	10 (55,6%)	20,1 (-8,4; 48,5)%	1,57 (0,83; 2,94)	0,1711
7	Интерлейкин-8, пг/мл $\geq 11,0$	12 (37,5%)	9 (52,9%)	15,4 (-13,6; 44,5)%	1,41 (0,75; 2,66)	0,2985
8	ФНО и/п, пг/мл $< 2\ 084,0$	6 (33,3%)	15 (48,4%)	15,1 (-12,9; 43,0)%	1,45 (0,69; 3,07)	0,3046
9	Витамин К, нг/мл $\geq 1,3$	14 (38,9%)	7 (53,8%)	15,0 (-16,5; 46,4)%	1,38 (0,72; 2,65)	0,3503

Продолжение Таблицы 4.10

№	Фактор	Заживало медленно, с осложнениями: частота (риск,%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
		фактор: нет	фактор: есть			
10	ФНО в сыворотке, пг/мл <1,0	16 (40,0%)	5 (55,6%)	15,6 (-20,3; 51,4)%	1,39 (0,69; 2,79)	0,3942
11	Интерлейкин-1 β в сыворотке, пг/мл \geq 11,0	17 (40,5%)	4 (57,1%)	16,7 (-22,9; 56,2)%	1,41 (0,67; 2,96)	0,4094
12	ФНО с/п, пг/мл \geq 1,0	4 (50,0%)	17 (41,5%)	-8,5 (-46,3; 29,3)%	0,83 (0,38; 1,81)	0,6554

Резюмируя изложенные данные (Таблица 4.10), установлено, что из 12 определенных прогностических факторов только 3 имеют статистически значимые различия и оказывают влияние на течение раневого процесса в послеоперационном периоде.

На основании Таблицы 4.10 и Рисунков 4.5-4.8 можно сделать вывод о том, что наиболее информативными маркерами развития послеоперационных осложнений являются 3 из 12 факторов, с диапазоном уровней рисков от 87,5% до 100,0%, под воздействием влияния 12 факторов, представленных в Таблице 4.10, риски развития осложнений увеличиваются от 48,4% до 100,0%.

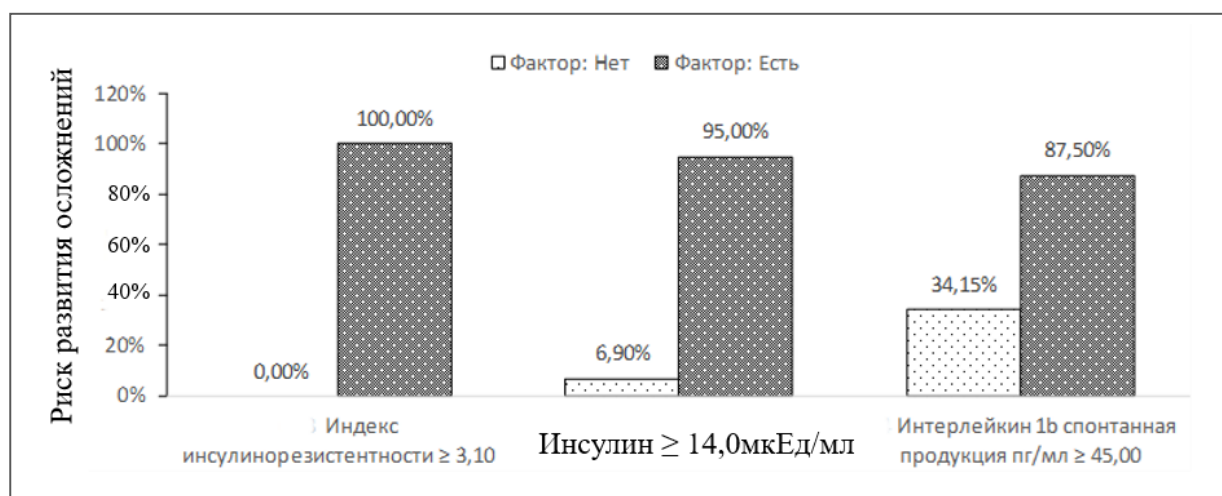


Рисунок 4.5 – Оценка рисков послеоперационных осложнений по ключевым факторам: «Индекс инсулинорезистентности \geq 3,10», «инсулин \geq 14,00 мкЕд/мл» и «Интерлейкин-1 β спонтанная продукция \geq 45,00 пг/мл»

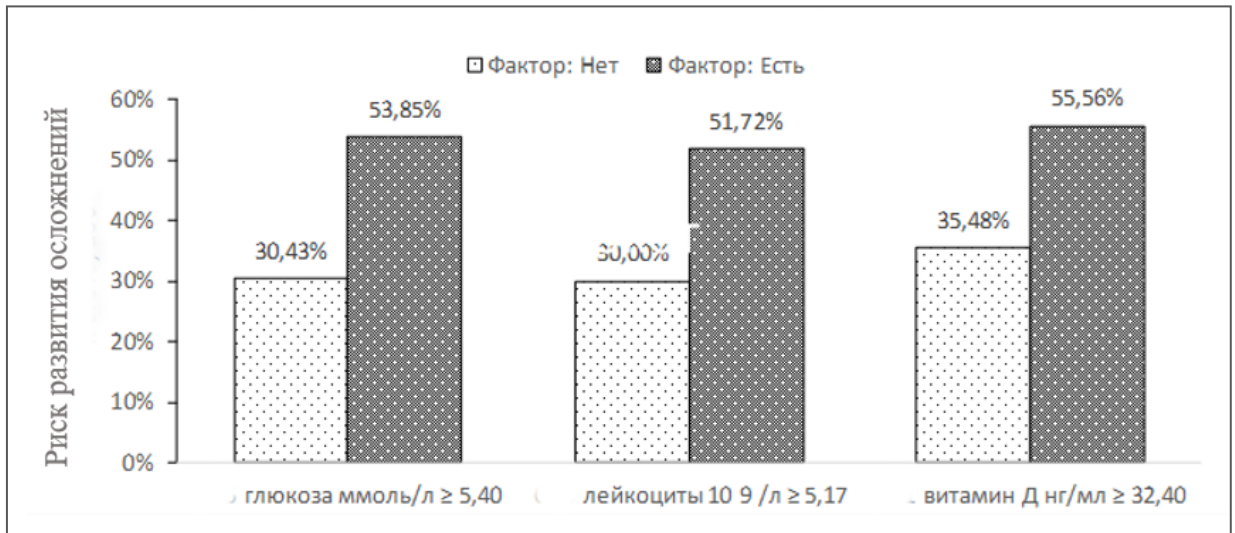


Рисунок 4.6 – Оценка рисков послеоперационных осложнений по ключевым факторам: «Глюкоза $\geq 5,40$ ммоль/л», «Лейкоциты $\geq 5,17 \cdot 10^9$ /л» и «Витамин Д $\geq 32,40$ нг/мл»

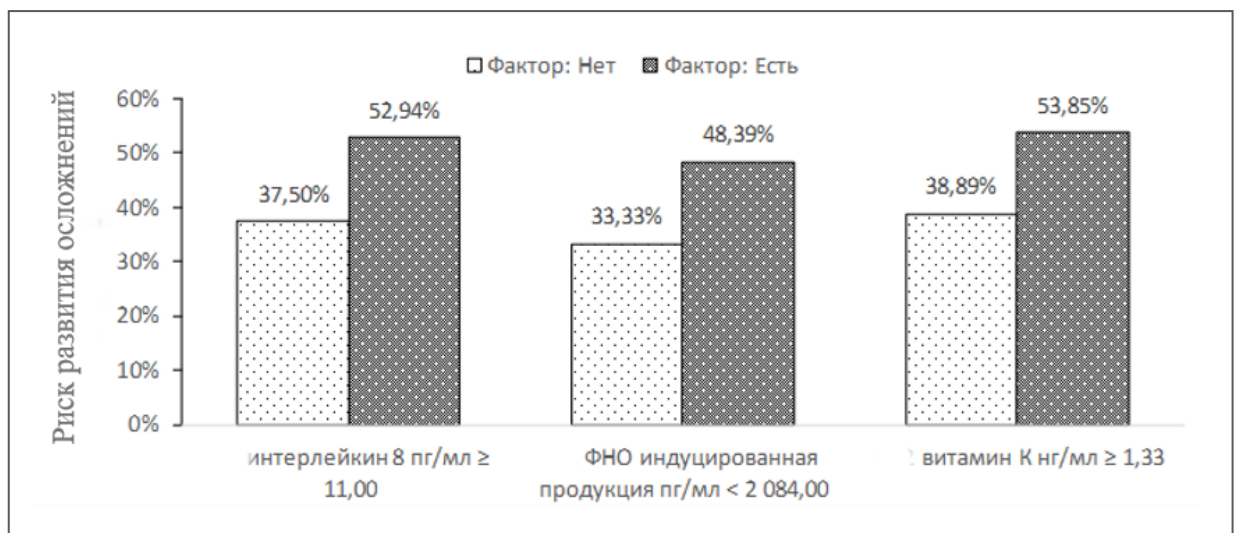


Рисунок 4.7 – Оценка рисков послеоперационных осложнений по ключевым факторам: «Интерлейкин-8 $\geq 11,00$ пг/мл», «ФНО- α индуцированная продукция $< 2\ 084,00$ пг/мл» и «Витамин К $\geq 1,33$ нг/мл»

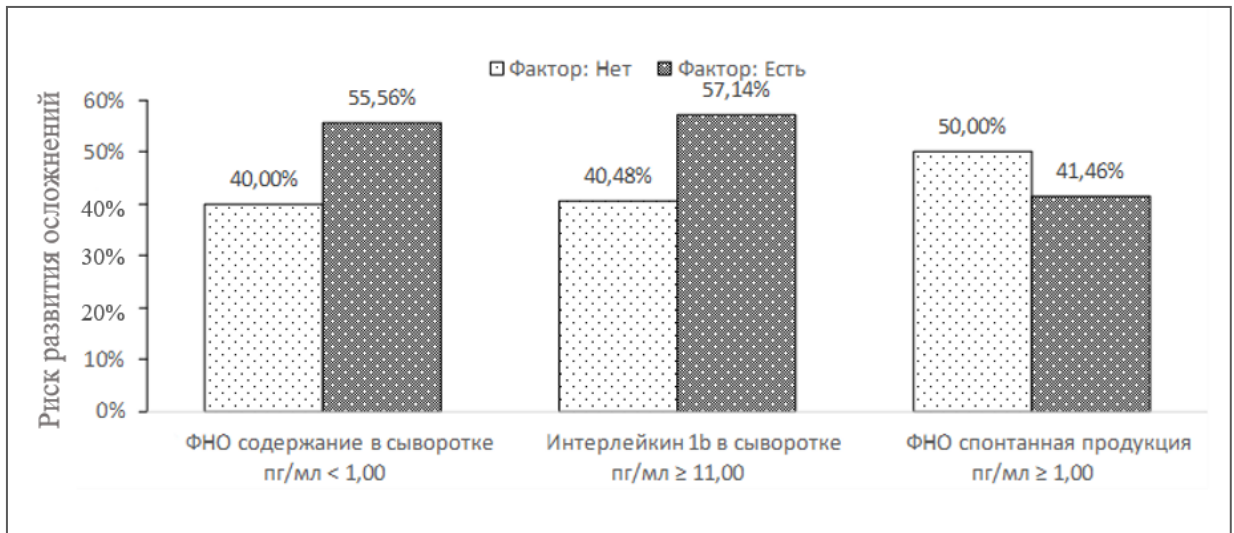


Рисунок 4.8 – Оценка рисков послеоперационных осложнений «ФНО-α содержание в сыворотке <1,00 пг/мл», «Интерлейкин-1β в сыворотке ≥11,00 пг/мл» и «ФНО-α спонтанная продукция ≥1,00 пг/мл»

Лидирующими, статистически значимыми для предоперационного прогноза риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационный период (от 87,5% до 100,0%) являются:

- индекс инсулинорезистентности $\geq 3,1$;
- инсулин $\geq 14,0$ мкЕд/мл;
- интерлейкин-1β спонтанная продукция $\geq 45,0$ пг/мл.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития послеоперационных осложнений можно сделать вывод, что к трем ключевым статистически значимым факторам следует отнести «Индекс инсулинорезистентности $\geq 3,1$ », «Инсулин $\geq 14,0$ мкЕд/мл» и «Интерлейкин-1β спонтанная продукция $\geq 45,0$ пг/мл» с уровнями абсолютного риска развития осложнений более 87,5%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития неблагоприятного раневого процесса в послеоперационном периоде более, чем в 3 раза.

На основании полученных данных с помощью логистического регрессионного анализа путем пошагового включения предикторов была построена математическая модель для оценки вероятности развития послеоперационных осложнений. На Рисунке 4.9 представлен алгоритм

предоперационной оценки риска осложненного течения раневого процесса в послеоперационном периоде на основе комбинации двух влияющих факторов: содержания инсулина, мкЕд/мл и спонтанной продукции интерлейкина-1 β пг/мл.

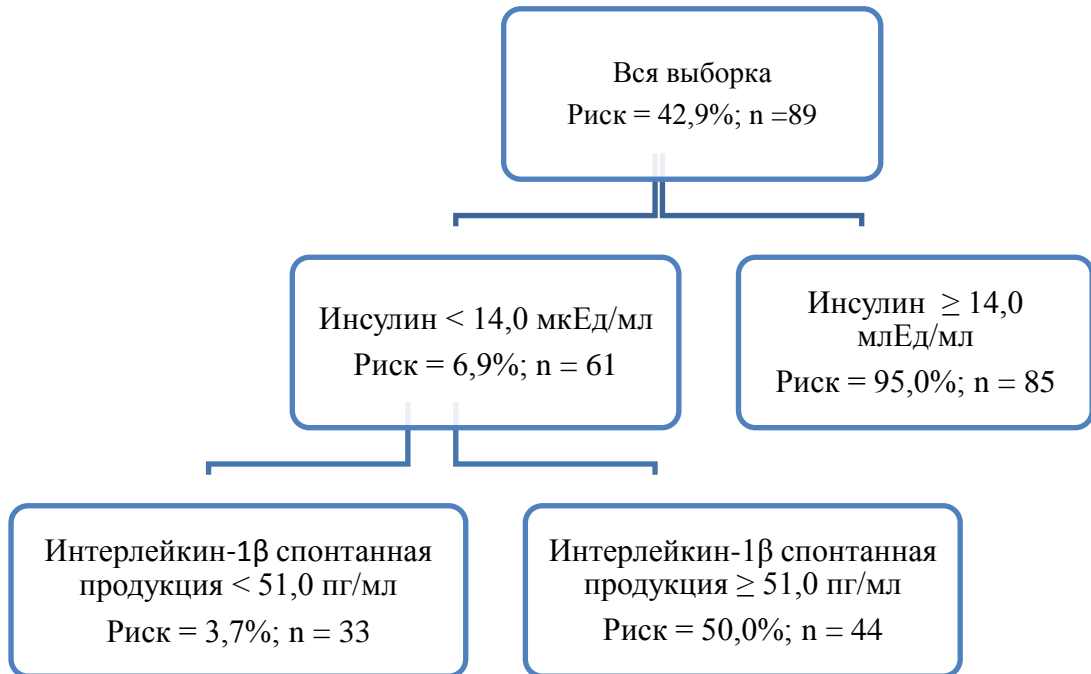


Рисунок 4.9 – Алгоритм предоперационной оценки риска осложненного течения раневого процесса в послеоперационном периоде

Всего с помощью данного алгоритма было выделено 3 класса рисков (Таблица 4.11). Наиболее высокий риск (Риск=95,0%, Объем группы=85) развития послеоперационных осложнений наблюдается у пациентов с инсулином $\geq 14,0$ мкЕд/мл. Наименьший уровень риска (Риск=3,7%, Объем группы=33) развития осложнений выявлен для следующей комбинации факторов: «инсулин $< 14,0$ мкЕд/мл» и «интерлейкин-1 β спонтанная продукция $< 51,0$ пг/мл». Самым крупным классом с объемом группы в 33 наблюдений и уровнем риска в 3,7% является комбинация факторов: «инсулин $< 14,0$ мкЕд/мл» и «интерлейкин-1 β спонтанная продукция $< 51,0$ пг/мл».

Таблица 4.11 – Классы риска развития осложнений раневого процесса у пациенток с избыточной массой тела

Определение класса	Объем группы	Доля класса, %	Риск, %
Инсулин $\geq 14,0$ мкЕд/мл	85	40,8%	95,0%
Инсулин $< 14,0$ мкЕд/мл + интерлейкин-1 β спонтанная продукция $\geq 51,0$ пг/мл	44	4,1%	50,0%
Инсулин $< 14,0$ мкЕд/мл + интерлейкин-1 β спонтанная продукция $< 51,0$ пг/мл	37	55,1%	3,7%

Для оценки качества построенной модели использовали ROC-анализ. На Рисунке 4.10 представлен ROC-анализ и прогнозные показатели качества построенного дерева-решений.

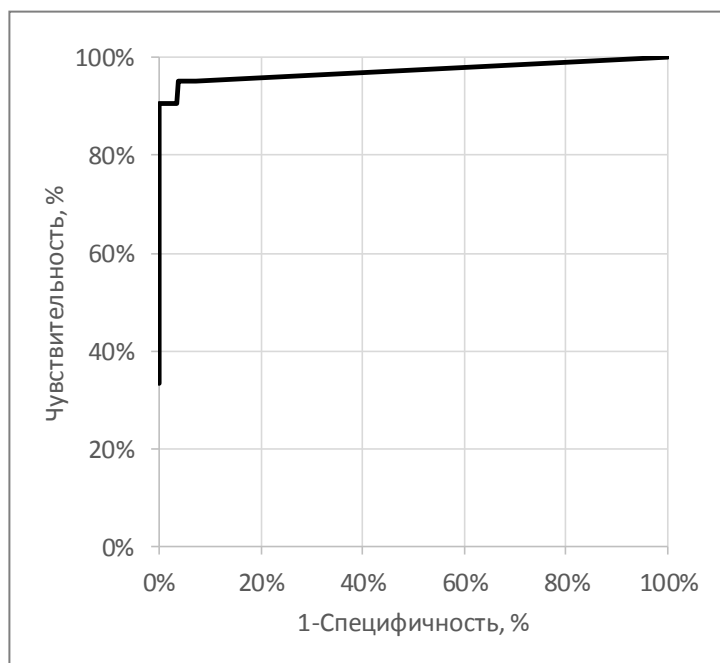


Рисунок 4.10 – ROC-кривая алгоритма прогнозирования риска развития послеоперационных осложнений у пациентов с избыточной массой тела

Значение площади под ROC-кривой равно 0,97, что характеризует очень высокое качество смоделированного алгоритма для прогнозирования риска развития осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с избыточной массой тела. Оптимальный порог отсечения составил 50,0%, при этом достигались высокие чувствительность (95,2%) и специфичность (96,3%).

На основе предложенного алгоритма прогноза риска развития неблагоприятного раневого процесса в послеоперационном периоде было выделено 3 рискованных класса с уровнями риска от 3,7% до 95,0% с помощью следующих двух влияющих факторов: «инсулин мкЕд/мл» и «интерлейкин-1 β спонтанная продукция пг/мл». Класс наибольшего риска с уровнем риска 95,0% определяется при содержании инсулина $\geq 14,0$ мкЕд/мл.

Далее нами проведено логистическое регрессионное моделирование риска послеоперационных осложнений. Задачами регрессионного моделирования являются исследования структуры влияния сразу нескольких факторов на бинарную целевую переменную (отклик) и формирование критериев прогноза на основе новых значений факторов. Для построения модели используется логистическая множественная регрессия с пошаговым последовательным методом включения факторов в модель. Алгоритм прекращает добавления новых факторов, когда коэффициент AuROC изменяется незначительно.

Для анализа структуры логистической регрессионной модели применяются коэффициенты регрессии и показатели изменения рисков, а также отношение шансов. Коэффициент среднего удельного изменения риска показывает: на сколько процентов в среднем будет изменяться риск целевого события, если соответствующий фактор увеличится на 1 единицу своего масштаба. Коэффициент среднего максимального изменения риска показывает: на сколько процентов в среднем будет изменяться риск отклика, если соответствующий фактор увеличится от минимального своего значения до максимального. Таким образом, данные показатели служат для количественной интерпретации влияния факторов по отношению к риску отклика. Кроме того, для оценки статистической значимости каждого фактора рассчитывается уровень P на основе критерия Вальда. Статистическая значимость коэффициента регрессии говорит нам о надежной интеграции данного фактора в общую логистическую модель.

Для оценки качества построенной модели применяется оценка площади под ROC-кривой (AuROC), которая характеризует общую степень надежности прогнозов при различных вариантах точек отсечений. Значения AuROC ниже 0,7

соответствуют низкому качеству прогнозирования у построенной модели, значения от 0,7 до 0,8 соответствуют среднему уровню и, если AuROC выше 0,8, мы имеем высокий уровень прогнозирования.

В Таблице 4.12 представлены средние изменения рисков, отношения шансов, коэффициенты логистической регрессионной модели и их уровень значимости риска развития осложнённого раневого процесса в послеоперационном периоде с содержанием инсулина (мкЕд/мл).

Таблица 4.12 – Структура логистической регрессионной модели для целевого показателя риска послеоперационных осложнений

Фактор	Среднее удельное / максимальное изменение риска, %	Отношение шансов (ДИ95%)	Коэффициент регрессии	Уровень p
Константа	–	–	-13,1524	0,0072
Инсулин, мкЕд/мл	24,6% / 100,0%	2,74 (1,28; 5,85)	1,0065	0,0095

Это может означать, что с увеличением уровня инсулина на 1 мкЕд/мл риск развития неблагоприятного течения раневого процесса и развития осложнений в послеоперационном периоде повышается в среднем на 24,6%. Следует отметить, что фактор является статистически значимым, что говорит о тесной интеграции его в единую логистическую модель. Наибольший эффект возникновения риска осложнений раневого процесса выявлен в части содержания инсулина (мкЕд/мл), увеличение концентрации которого может потенциально повысить риск более, чем на 99% за счет повышения значений от минимального уровня до максимального.

В Таблице 4.13 представлены показатели качества и формула логистической модели для возможности подставлять новые значения факторов и рассчитывать оценку рисков. Коэффициент AuROC со значением 0,983 говорит о высоком качестве прогнозирования у построенной модели (уровень $p < 0,0001$).

На Рисунке 4.11 представлен ROC-анализ и показатели качества прогнозирования у построенной логистической модели для риска развития послеоперационных осложнений. Точка отсечения 100,00% представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Таблица 4.13 – Показатели качества и формула логистической регрессионной модели для риска развития послеоперационных осложнений

Значимость регрессии	AuROC=0,983, N=49, Уровень p<0,0001
Формула регрессии	Риск=1 / (1 + Exp(-(-13,152 + 1,007 × Инсулин мкЕд/мл)))

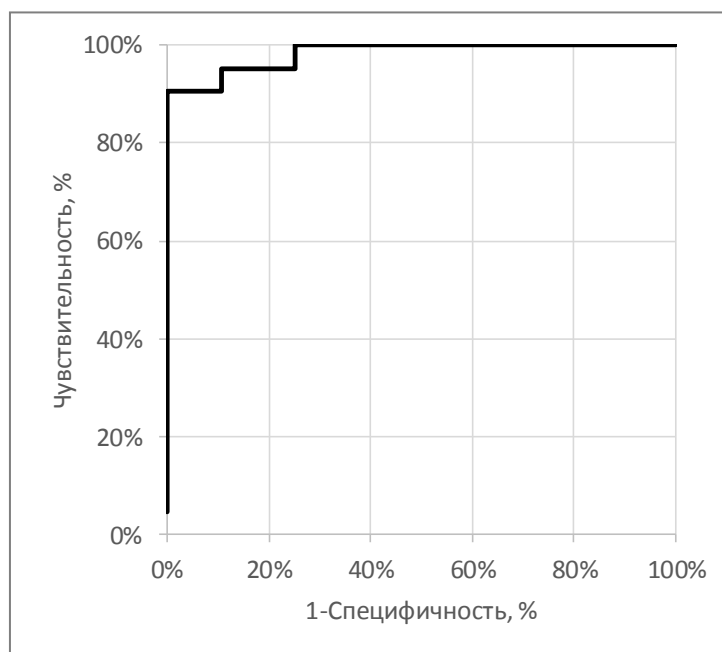


Рисунок 4.11 – ROC-кривая логистической модели для риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде

Если оценка риска $\geq 100,00\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе в 90% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 100% случаев – верно идентифицировать отрицательный результат.

Значение площади под ROC-кривой равно 0,98, что характеризует очень высокое качество прогноза у логистической регрессионной модели. Достигнуты высокие чувствительность (90,48%) и специфичность (100,00%).

На основе пошагового метода включения факторов риска развития послеоперационных осложнений была построена логистическая регрессионная модель с 3 факторами. Наибольший вклад в прогнозирование послеоперационных осложнений вносит содержание инсулина (мкЕд/мл), который в среднем повышает риск на 24% при увеличении на мкЕд/мл, а в совокупности может

повысить риск более, чем на 99%, с изменением значений от минимального до максимального уровня. Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

Таким образом, по результатам проведенного анализа сравнения групп пациенток с избыточной массой тела на этапе предоперационного обследования с учетом дальнейшего течения раневого процесса выявлено, что в категориях «Провоспалительные интерлейкины», «Маркеры воспаления» и «Клинический анализ крови» отсутствовали статистически значимые различия. В категории «Жирорастворимые витамины» выявлены различия показателей витамина А. В категории «Показатели углеводного обмена» выявлены различия показателей инсулина и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR (между всеми группами).

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития послеоперационных осложнений можно сделать вывод, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами являются: индекс инсулинорезистентности НОМА-IR $\geq 3,1$, уровень инсулина $\geq 14,0$ мкЕд/мл и уровень интерлейкина-1 β спонтанная продукция $\geq 45,0$ пг/мл с уровнями абсолютного риска осложнений раневого процесса более 87,5%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска послеоперационных осложнений более, чем в три раза.

На основе предложенного алгоритма оценки риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде было выделено 3 рискованных класса с уровнями риска от 3,7% до 95,0% с помощью следующих двух влияющих факторов: уровень инсулина (мкЕд/мл) и интерлейкина-1 β спонтанная продукция (пг/мл). Класс с уровнем риска 95,0% определяется на основе содержания инсулина $\geq 14,0$ мкЕд/мл.

На основе пошагового метода включения факторов риска развития послеоперационных осложнений была построена логистическая регрессионная модель с тремя факторами. Наибольший вклад в прогнозирование риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде внесли данные содержания инсулина (мкЕд/мл), который в среднем повышает риск на 24% при увеличении фактора на 1 мкЕд/мл, а в совокупности может

повысить риск более, чем на 99% при изменении значений фактора от минимального до максимального своего уровня. Прогнозное качество построенной модели имеет высокий уровень.

Таким образом, полученные в результате предоперационного обследования данные об изменении показателей крови пациенток с избыточной массой тела указывают на возможное развитие неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде. Это позволяет прогнозировать и контролировать течение послеоперационного раневого процесса, а также своевременно корректировать лечение данной категории пациентов.

4.2. Анализ элементного состава волос как способ прогнозирования развития местных осложнений в послеоперационном периоде

4.2.1. Оценка прогностической значимости уровня отдельных микро и макроэлементов в плане риска замедления репаративных процессов и развития послеоперационных осложнений

Содержание элементов в биологических субстратах характеризует гомеостаз организма, а также может обуславливать особенности протекания процессов регенерации тканей [8, 138, 156, 157, 158, 159, 222, 256, 301].

Химические элементы, входящие в состав биологически активных веществ, принимают участие в биохимических процессах, происходящих в организме, в том числе и процессах воспаления, пролиферации тканей и заживления ран. Отклонения в содержании в организме макро- и микроэлементов, нарушения соотношений отдельных элементов влияют на функции организма, в том числе, влияя на неспецифический иммунный ответ, могут приводить к нарушению течения раневого процесса [8, 138, 156, 157, 158, 159, 222, 256, 301].

Спектральный анализ химического состава волос позволяет неинвазивным методом получить интегральную оценку минерального обмена всего организма за продолжительный период времени. Определение элементного состава волос

возможно использовать для клинической и донозологической диагностики, а также в качестве вспомогательного механизма при выборе системного лечения пациентов с нарушениями раневого процесса [138, 156, 157, 158, 159, 222, 256, 301].

В основе метода находится многоэлементный анализ волос человека, позволяющий выявить дефицит или избыток макро- и микроэлементов в организме.

Целью данного этапа работы было исследование многоэлементного состава волос у пациентов с избыточной массой тела. В исследование было включено 89 пациентов. Критериями включения в исследование служили женский пол, возраст 30-60 лет, индекс массы тела более 25-29,9, окружность талии более 80 см.

Группа 1 – 22 (24,49%) – пациенток со стандартно протекающим раневым процессом в послеоперационный период (СРП).

Группа 2 – 67 (75,51%) -пациенток с замедленным и осложненным течением послеоперационного периода (подгруппа 2.1 – 22 (32,65%) – пациенток с замедленным раневым процессом; подгруппа 2.2 – 45 (67,35%) пациенток, с развитием местных послеоперационных осложнений)

Отбор волос, подготовку и анализ проб осуществляли согласно утвержденным методическим документам. Определение микроэлементов в биологическом материале выполняли в аккредитованной лаборатории методом атомно-абсорбционной спектрометрии на проверенных приборах «Spectr 240 FS» и «Spectr 280 Z» с предварительной минерализацией проб в микроволновой системе «MDS-2000». Для приготовления градуировочных растворов применяли государственные стандартные образцы ионов металлов.

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11. Количественные переменные характеризовались следующими статистическими показателями: средним арифметическим значением (M), стандартным отклонением от среднего арифметического значения (δ), двадцать пятым и семьдесят пятым процентилями, медианой. Качественные переменные описывались абсолютными

и относительными частотами (процентами). Различие считались статистически значимыми при уровне вероятности ошибки $p < 0,05$.

Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. Для оценки полученных результатов использованы методы статистического анализа: 2χ – критерий Пирсона, t – критерий Стьюдента, критерий многочисленных сравнений (сравнение более двух групп). Если выборки из переменных не подчинились нормальному закону распределения, использовали непараметрические тесты: U-критерий Манна-Уитни, H-критерий Краскела-Уоллеса, медианный тест.

Для определения возможности прогнозирования развития осложнений в послеоперационный период на основе нескольких независимых факторов применялся метод множественного регрессионного анализа.

В Таблицах 4.14, 4.15 представлены описательные статистики количественных показателей для категорий: «Микроэлементы», «Макроэлементы».

Таблица 4.14 – Результаты количественных показателей микро- и макроэлементов волос у анализируемых групп пациентов на этапе предоперационного исследования

Анализируемые параметры	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Микроэлементы</i>				
Be	0,00±0,00	182,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 0,01)
B	1,05±0,62	59,00%	1,03 [0,64;1,21]	(0,14; 3,01)
Al	11,74±8,59	73,00%	9,36 [7,52;12,40]	(6,01; 61,05)
V	0,02±0,02	106,00%	0,01 [0,01;0,02]	(0,00; 0,08)
Cr	0,75±0,58	78,00%	0,44 [0,28;1,37]	(0,12; 1,83)
Fe	35,71±28,93	81,00%	25,98 [15,06;46,19]	(8,29;152,78)
Mn	2,01±1,92	96,00%	1,00 [0,46;3,27]	(0,13; 7,64)
Co	0,05±0,06	122,00%	0,02 [0,01;0,05]	(0,01; 0,26)
Ni	0,54±0,34	62,00%	0,47 [0,33;0,64]	(0,10; 2,13)
Cu	10,12±5,79	57,00%	8,77 [6,94;10,37]	(2,73; 41,39)
Zn	141,01±78,70	56,00%	126,26 [88,17;167,36]	(50,09; 525,57)
<i>Микроэлементы</i>				
As	0,02±0,03	153,00%	0,01 [0,00;0,01]	(0,00; 0,10)
Se	0,49±0,39	81,00%	0,32 [0,22;0,59]	(0,09; 1,89)
Rb	0,10±0,08	79,00%	0,08 [0,04;0,15]	(0,00; 0,30)

Продолжение Таблицы 4.14

Анализируемые параметры	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Микроэлементы</i>				
Sr	895,81±6 216,91	694,00%	8,21 [2,28;11,53]	(0,30;43526,00)
Ag	0,10±0,17	169,00%	0,04 [0,02;0,11]	(0,00; 1,10)
Cd	0,03±0,03	95,00%	0,02 [0,01;0,04]	(0,01; 0,15)
Ba	3,01±1,64	55,00%	3,17 [1,44;4,32]	(0,23; 6,65)
Hg	0,22±0,18	82,00%	0,20 [0,08;0,30]	(0,00; 0,90)
Pb	0,31±0,19	60,00%	0,30 [0,15;0,42]	(0,10; 0,85)
Li	0,04±0,04	98,00%	0,04 [0,02;0,06]	(0,00; 0,23)
Mo	0,03±0,02	78,00%	0,02 [0,02;0,03]	(0,00; 0,14)
Si	205,92±118,84	58,00%	209,10 [85,80;247,00]	(51,50; 586,50)
Ge	0,08±0,02	22,00%	0,08 [0,07;0,09]	(0,01; 0,12)
Sn	1,00±1,21	122,00%	0,59 [0,39;1,01]	(0,00; 5,68)
Ti	2,63±2,59	99,00%	2,18 [0,81;3,19]	(0,14; 13,17)
Sb	0,03±0,03	100,00%	0,03 [0,01;0,04]	(0,00; 0,18)
<i>Макроэлементы</i>				
Na	352,61±386,63	110,00%	191,37 [123,44;500,45]	(38,78;2269,82)
Mg	195,08±164,64	84,00%	165,59 [70,95;259,80]	(19,32; 912,55)
P	98,48±28,80	29,00%	100,36 [81,32;118,12]	(50,18; 156,65)
K	143,93±133,16	93,00%	90,49 [63,42;177,61]	(20,17; 692,25)
Ca	1789,23±1050,52	59,00%	1939,12 [740,68;2 386,44]	(143,35; 4140,20)
I	0,57±0,72	126,00%	0,16 [0,07;0,94]	(0,02; 2,89)

Таблица 4.15 – Упорядоченный частотный анализ бинарных показателей развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде (число случаев и проценты)

Показатель	Всего	Количество наблюдений	Доля случаев, %
Послеоперационный период протекал с осложнениями	89	67	75,2%

На основании Таблицы 4.15 можно сделать вывод, что неблагоприятное течение раневого процесса наблюдалось в 75,2% случаев.

Среди 67 показателей нет показателей с неполными данными. Данных объемов достаточно для проведения статистического анализа данных и формирования статистических выводов. Коэффициент вариации изменяется в диапазоне от 22 до 698%, что говорит о высоком уровне разнородности некоторых исследуемых показателей. Самыми однородными показателями

оказались «Ge», и «P», а самыми неоднородными – «Sr». Критерий согласия Пирсона показывает, что в 90% случаях гипотеза о нормальном распределении отвергается.

В данном разделе представлены результаты статистического анализа сравнения всех показателей по группам.

В Таблицах 4.16, 4.17 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям категории «Микроэлементы».

На основании полученных данных, можно сделать вывод о том, что наиболее однородные распределения между группами исследуемых пациентов наблюдаются у следующих показателей: «As», «Rb» и «Cr» ($p > 0,9258$).

Таблица 4.16 – Результаты сравнительного анализа количественных показателей микро- и макроэлементов волос у анализируемых групп пациентов на этапе предоперационного исследования

Анализируемые параметры	Величина параметров в группах наблюдения			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Be	0,00±0,00	0,00±0,00	0,00±0,00	0,7385
B	0,83±0,33	1,12±0,54	1,35±0,92	0,0943
Al	10,94±5,49	9,80±2,68	15,73±15,27	0,6480
V	0,02±0,02	0,02±0,02	0,02±0,02	0,3107
Cr	0,78±0,63	0,68±0,53	0,78±0,62	0,9451
Fe	32,45±23,33	40,84±38,69	34,57±23,67	0,9122
Mn	1,81±1,66	2,77±2,47	1,33±1,15	0,4962
Co	0,03±0,04	0,06±0,07	0,04±0,06	0,1992
Ni	0,61±0,44	0,48±0,23	0,52±0,26	0,6283
Cu	11,03±8,34	9,01±2,36	10,00±2,98	0,6598
Zn	144,27±63,57	134,92±50,98	143,41±126,70	0,5851
As	0,02±0,03	0,03±0,03	0,01±0,02	0,9258
Se	0,50±0,42	0,59±0,45	0,32±0,17	0,3405
Rb	0,10±0,09	0,10±0,09	0,10±0,05	0,9331
Sr	2 079,95±9 496,48	7,96±6,56	7,35±4,96	0,9098
Ag	0,13±0,24	0,08±0,07	0,07±0,09	0,8098
Cd	0,05±0,04	0,02±0,02	0,02±0,01	0,2253
Ba	2,51±1,58	3,35±1,74	3,44±1,50	0,1699
Hg	0,22±0,15	0,25±0,20	0,18±0,20	0,5048
Pb	0,31±0,19	0,25±0,14	0,40±0,21	0,1562

Таблица 4.17 – Показатели содержания микроэлементов волос на этапе предоперационного исследования на основе множественных попарных сравнений групп пациентов

Исследуемые параметры	Уровень р группа 2.2 – группа 2.1	Уровень р группа 2.2 – группа 1	Уровень р группа 2.1– группа 1
Be	0,7881	0,9604	0,9469
B	0,2076	0,1787	0,9766
Al	0,9986	0,6820	0,7362
V	0,3429	0,9830	0,5486
Cr	0,9685	0,9948	0,9510
Fe	0,9124	0,9819	0,9819
Mn	0,6190	0,9761	0,5705
Co	0,2111	0,9229	0,5144
Ni	0,6296	0,9476	0,8713
Cu	0,9954	0,7294	0,7050
Zn	0,9644	0,5916	0,7622
As	0,9572	0,9931	0,9344
Se	0,9020	0,5458	0,3559
Rb	1,0000	0,9421	0,9505
Sr	0,9347	0,9375	0,9998
Ag	0,9936	0,8190	0,8824
Cd	0,3580	0,3919	0,9987
Ba	0,3745	0,2324	0,9228
Hg	0,9922	0,5958	0,5624
Pb	0,6744	0,4770	0,1570

В Таблицах 4.18, 4.19 и на Рисунках 4.12, 4.13 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям микроэлементов.

Таблица 4.18 – Количественные показатели микроэлементов волос исследуемых групп пациентов в предоперационном периоде ($M \pm m$) ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Величина параметров			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Li	0,03±0,03	0,05±0,05	0,05±0,03	0,0256*
Mo	0,02±0,01	0,03±0,02	0,04±0,04	0,1792
Si	197,47±116,80	168,37±95,84	270,77±132,37	0,1031
Ge	0,07±0,02	0,08±0,01	0,08±0,02	0,0139*
Sn	1,33±1,74	0,80±0,53	0,68±0,37	0,9587
Ti	2,52±2,88	2,54±1,23	2,94±3,48	0,5431
Sb	0,03±0,04	0,04±0,03	0,03±0,02	0,5531

Таблица 4.19 – Множественные попарные сравнения групп пациентов в категории «Микроэлементы волос» на этапе предоперационного исследования ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Уровень p группа 2.2 – группа 2.1	Уровень p группа 2.2 – группа 1	Уровень p группа 2.1 – группа 1
Li	0,2911	0,0315*	0,5303
Mo	0,9725	0,2052	0,3338
Si	0,7612	0,3043	0,1094
Ge	0,0373*	0,0714	0,9987
Sn	0,9587	0,9934	0,9898
Ti	0,5432	0,9168	0,8524
Sb	0,7338	0,9371	0,5913

На основании Таблиц 4.18, 4.19 и Рисунков 4.12, 4.13 можно сделать вывод о том, что в категории «Микроэлементы» 2 из 7 показателей статистически значимо различаются между сравниваемыми группами пациентов. Наиболее значимые различия обнаружены для показателя литий «Li» в группе 2.1 по отношению к группе 2.2 (в среднем на 0,0; $p=0,0256$), показателя германий «Ge» в группе 2.1 по отношению к группе 2.2 (в среднем на 0,0; $p=0,0139$). Наиболее однородные распределения между группами наблюдаются для следующих показателей: «Ti», «Sb» и «Sn» ($p > 0,5431$).

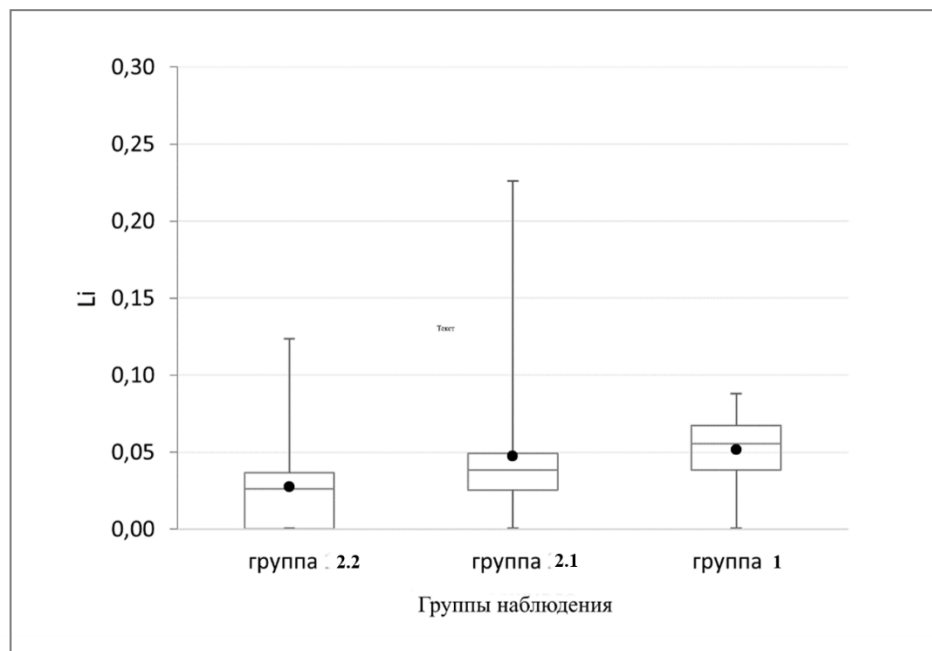


Рисунок 4.12 – Статистический анализ исследуемых групп пациентов по уровню лития в волосах на предоперационном этапе

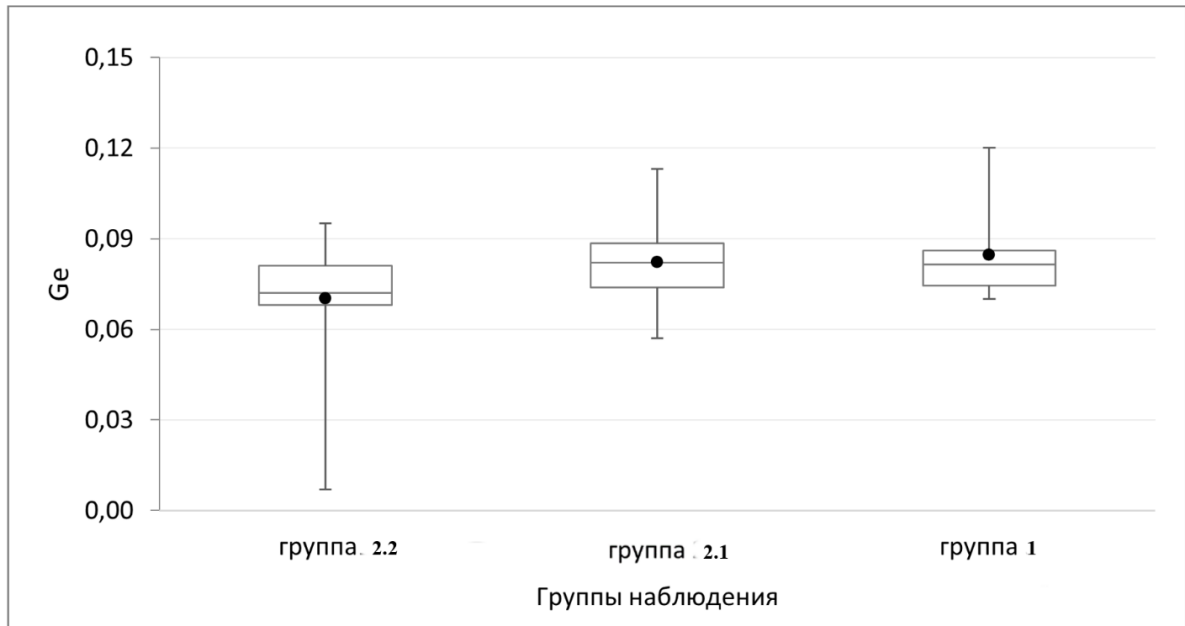


Рисунок 4.13 – Статистический анализ исследуемых групп пациентов по уровню германия в волосах на предоперационном этапе

В Таблицах 4.20, 4.21 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям категории «Макроэлементы волос» на предоперационном этапе.

Таблица 4.20 – Результаты количественных показателей макроэлементов в волосах пациентов исследуемых групп на предоперационном этапе

Анализируемые параметры	Величина параметров в группах наблюдения			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Na	394,51±337,59	393,66±527,93	224,55±203,26	0,2908
Mg	170,69±124,04	217,30±151,19	208,13±238,94	0,6565
P	101,04±26,30	100,30±35,10	91,55±24,74	0,6204
K	182,30±178,60	127,87±93,52	98,21±44,49	0,4278
Ca	1 621,39±916,08	1 984,24±1 075,53	1 822,92±1 265,76	0,5851
I	0,50±0,72	0,62±0,80	0,61±0,63	0,2980

Таблица 4.21 – Множественные попарные сравнения трех групп пациентов по категории «Макроэлементы в волосах» на этапе предоперационного обследования

Анализируемые параметры	Уровень p группа 2.2 – группа 2.1	Уровень p группа 2.2 – группа 1	Уровень p группа 2.1 – группа 1
Na	0,9785	0,3185	0,4565
Mg	0,7098	0,9994	0,7536

Продолжение Таблицы 4.21

Анализируемые параметры	Уровень р группа 2.2 – группа 2.1	Уровень р группа 2.2 – группа 1	Уровень р группа 2.1 – группа 1
P	0,9773	0,6307	0,7697
K	0,6891	0,4643	0,9141
Ca	0,5853	0,9271	0,8686
I	0,4544	0,4069	0,9840

На основании Таблиц 4.20, 4.21 можно сделать вывод о том, что в категории «Макроэлементы» все показатели статистически значимо не различаются между сравниваемыми группами пациентов.

4.2.2. Однофакторное прогнозирование развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде для показателей группы «Микро- и макроэлементы» в волосах исследуемых пациентов

На следующем этапе исследования выполнено статистическое однофакторное прогнозирование развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде для количественных и бинарных факторов. Статистическая значимость влияния факторов на бинарную целевую переменную осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, из них были отобраны ключевые факторы в плане развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде.

Относительный риск представляет собой отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора, группа 1). Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами. Относительный риск <1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной. Относительный риск >1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.

В Таблице 4.22 и на Рисунках 4.14-4.19 представлен список оценок из двадцати наиболее влияющих факторов, вызывающих развитие неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде.

Таблица 4.22 – Двадцать ключевых факторов, влияющих на развитие неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде (оценки абсолютных рисков, изменение риска, относительный риск) ($p < 0,05$)

Анализируемые параметры	Развитие осложнений в послеоперационном периоде (риск,%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
	фактор: нет	фактор: есть			
Li <0,04	4 (19,05%)	17 (60,71%)	41,67 (17,0; 66,4)%	3,19 (1,26; 8,08)	0,0035*
Ge <0,07	7 (25,00%)	14 (66,67%)	41,67 (15,9; 67,4)%	2,67 (1,31; 5,42)	0,0035*
B <1,11	3 (16,67%)	18 (58,06%)	41,40 (16,9; 65,9)%	3,48 (1,19; 10,21)	0,0048*
I <0,06	14 (34,15%)	7 (87,50%)	53,35 (26,2; 80,5)%	2,56 (1,56; 4,22)	0,0053*
Ba <4,41	1 (9,09%)	20 (52,63%)	43,54 (20,3; 66,8)%	5,79 (0,87; 38,44)	0,0102*
Cu <6,58	15 (35,71%)	6 (85,71%)	50,00 (20,3; 79,7)%	2,4 (1,45; 3,98)	0,0133*
Rb \geq 0,03	6 (85,71%)	15 (35,71%)	-50,00 (-79,7; -20,3)%	0,42 (0,25; 0,69)	0,0133*
Ag \geq 0,28	17 (37,78%)	4 (100,00%)	62,22 (48,1; 76,4)%	2,65 (1,82; 3,85)	0,0160*
Si <62,30	17 (37,78%)	4 (100,00%)	62,22 (48,1; 76,4)%	2,65 (1,82; 3,85)	0,0160*
Cd \geq 0,03	9 (31,03%)	12 (60,00%)	28,97 (1,7; 56,3)%	1,93 (1,01; 3,70)	0,0440*
Na \geq 675,80	15 (36,59%)	6 (75,00%)	38,41 (5,0; 71,8)%	2,05 (1,16; 3,62)	0,0446*
Ti <0,68	14 (35,90%)	7 (70,00%)	34,10 (2,0; 66,2)%	1,95 (1,09; 3,50)	0,0519
K \geq 74,93	5 (26,32%)	16 (53,33%)	27,02 (0,4; 53,7)%	2,03 (0,89; 4,62)	0,0626
Co <0,03	6 (28,57%)	15 (53,57%)	25,00 (-1,7; 51,7)%	1,88 (0,88; 4,01)	0,0801
As <0,01	3 (23,08%)	18 (50,00%)	26,92 (-1,2; 55,1)%	2,17 (0,76; 6,16)	0,0927
Mn <3,63	2 (20,00%)	19 (48,72%)	28,72 (-0,6; 58,1)%	2,44 (0,68; 8,77)	0,1016
Sr \geq 10,44	12 (35,29%)	9 (60,00%)	24,71 (-4,8; 54,2)%	1,7 (0,92; 3,14)	0,1073
Sn <0,41	13 (36,11%)	8 (61,54%)	25,43 (-5,3; 56,2)%	1,7 (0,92; 3,14)	0,1123
Ni \geq 0,73	14 (36,84%)	7 (63,64%)	26,79 (-5,5; 59,1)%	1,73 (0,94; 3,18)	0,1138
Mo <0,03	8 (32,00%)	13 (54,17%)	22,17 (-4,9; 49,2)%	1,69 (0,86; 3,34)	0,1170

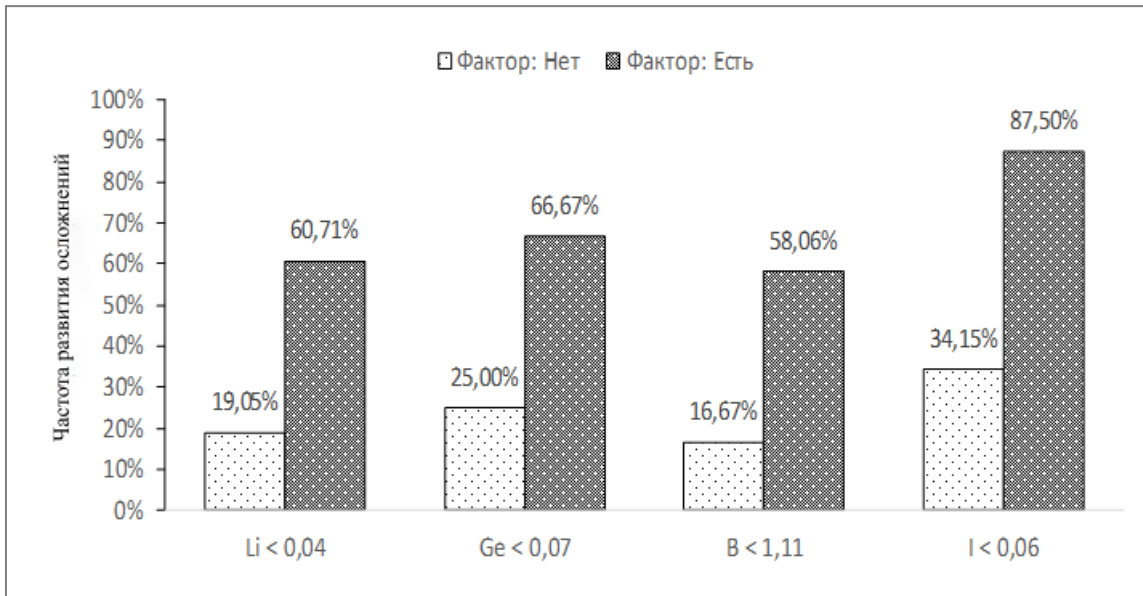


Рисунок 4.14 – Оценки рисков развития неблагоприятного течения раневого процесса по ключевым факторам: «Li < 0,04», «Ge < 0,07», «B < 1,11» и «I < 0,06»

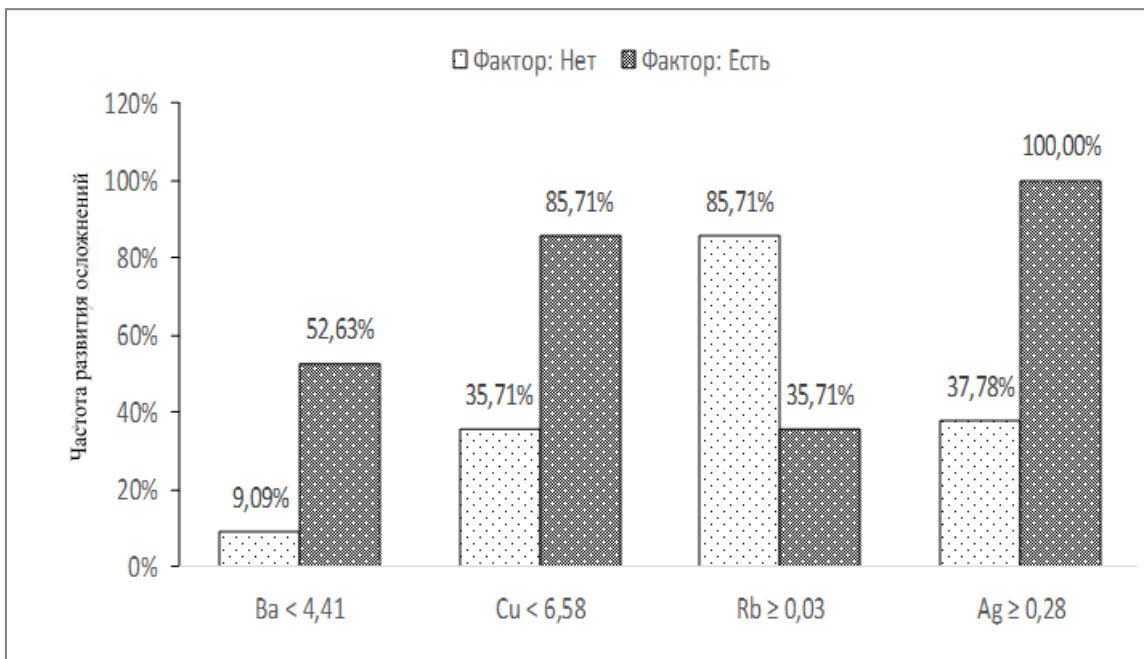


Рисунок 4.15 – Оценки рисков развития неблагоприятного течения раневого процесса по ключевым факторам: «Ba < 4,41», «Cu < 6,58», «Rb ≥ 0,03» и «Ag ≥ 0,28»

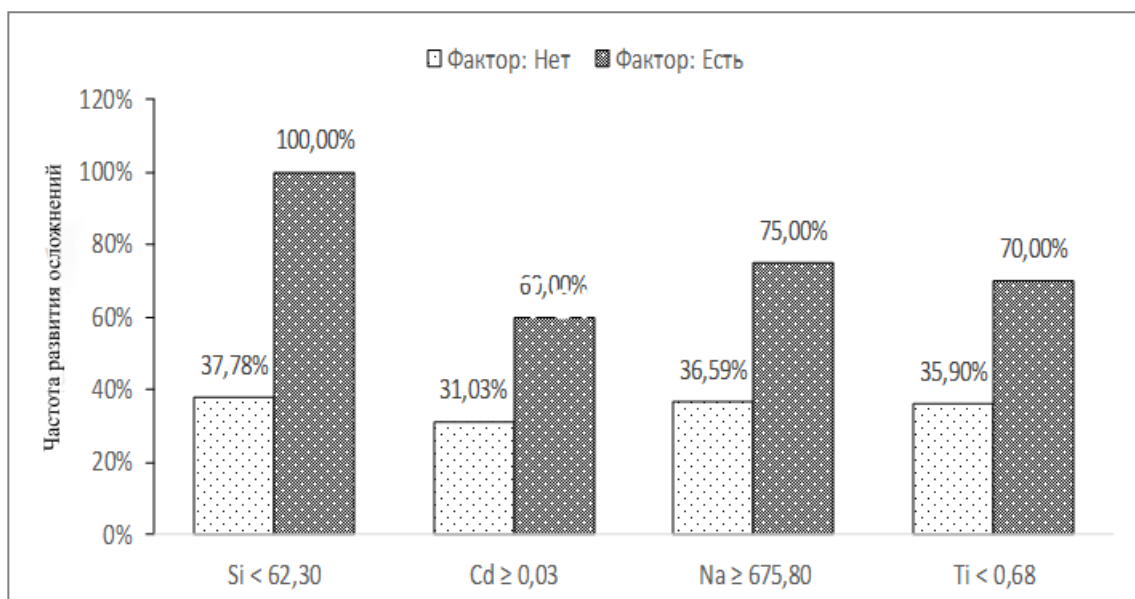


Рисунок 4.16 – Оценки рисков развития неблагоприятного течения раневого процесса по ключевым факторам: «Si < 62,30», «Cd ≥ 0,03», «Na ≥ 675,80» и «Ti < 0,68»

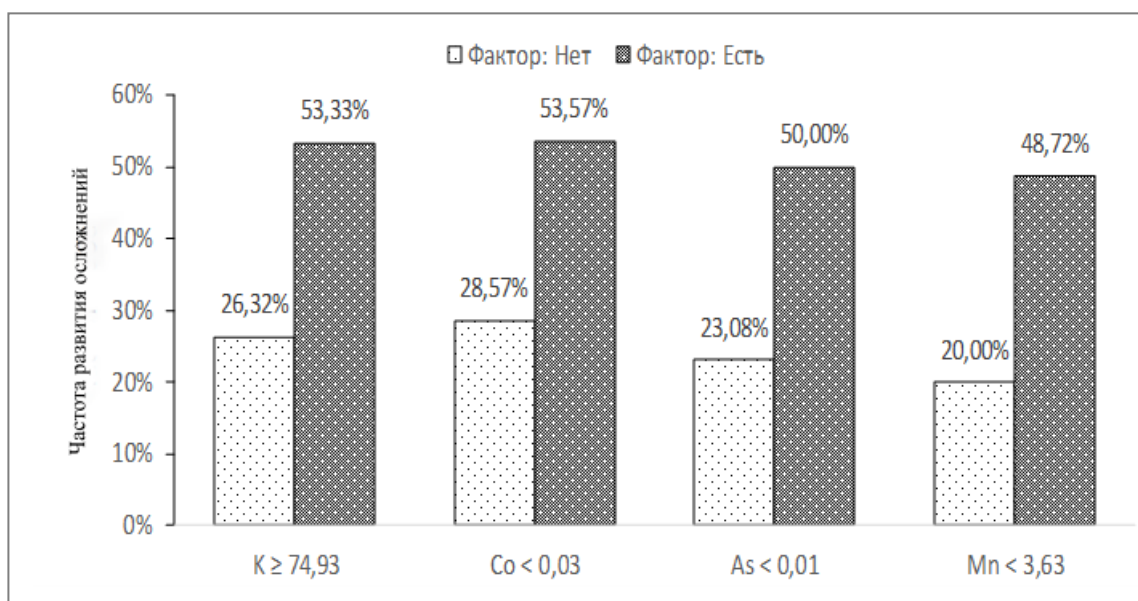


Рисунок 4.17 – Оценки рисков развития неблагоприятного течения раневого процесса по ключевым факторам: «K ≥ 74,93», «Co < 0,03», «As < 0,01» и «Mn < 3,63»

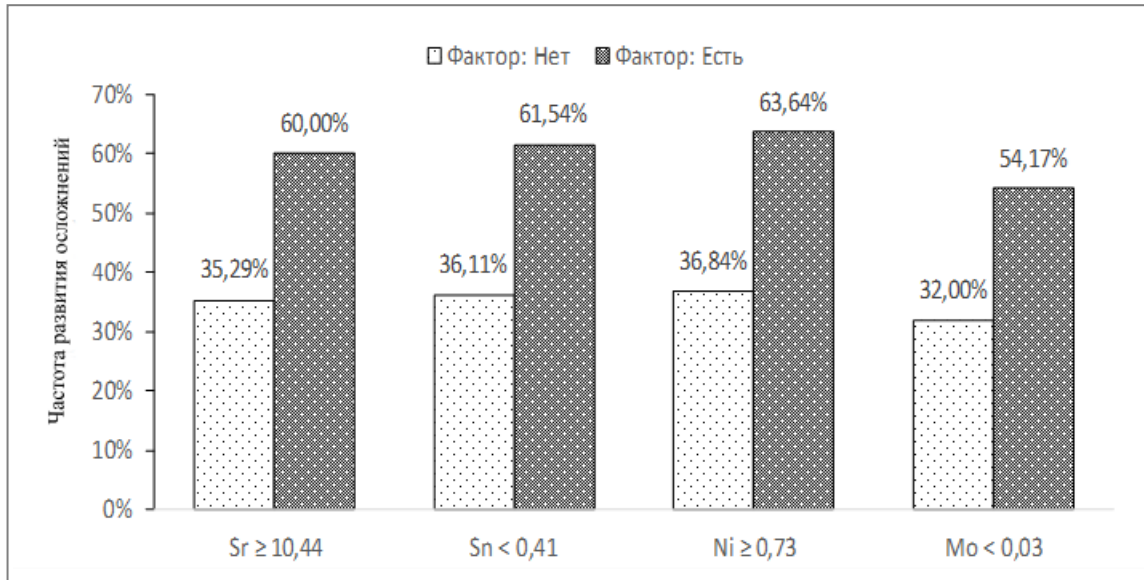


Рисунок 4.18 – Оценки рисков развития неблагоприятного течения раневого процесса по ключевым факторам: « $Sr \geq 10,44$ », « $Sn < 0,41$ », « $Ni \geq 0,73$ » и « $Mo < 0,03$ »

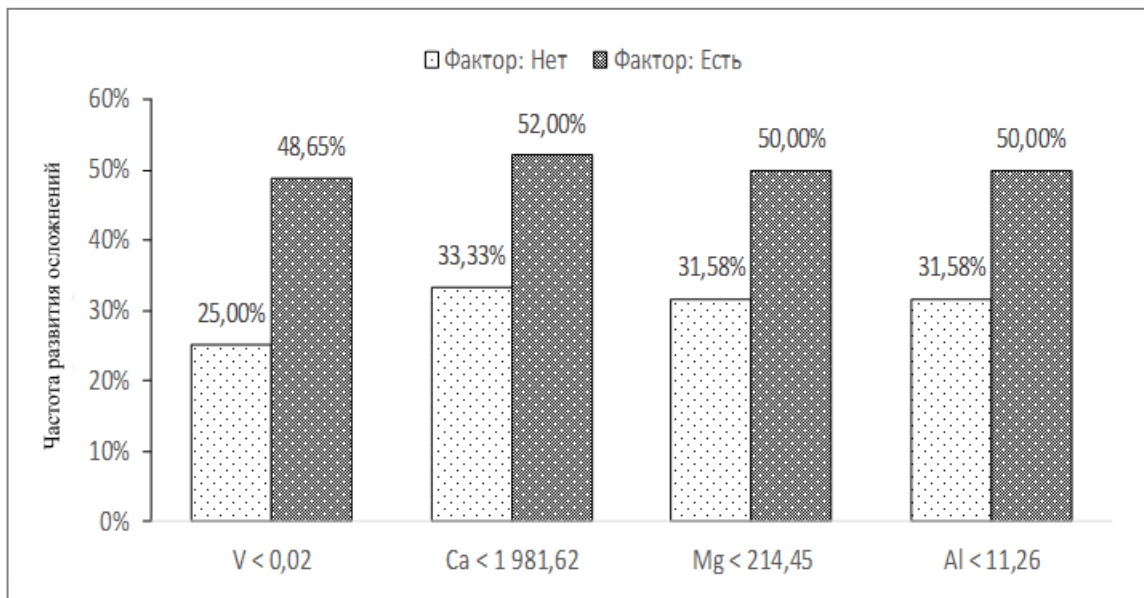


Рисунок 4.19 – Оценки рисков развития осложнений по ключевым факторам: « $V < 0,02$ », « $Ca < 1\ 981,62$ », « $Mg < 214,45$ » и « $Al < 11,26$ »

На основании данных Таблицы 4.22 и Рисунков 4.14-4.19 можно сделать вывод о том, что 11 из 20 факторов имеют статистическую значимость влияния на развитие риска осложнений в послеоперационном периоде с диапазоном уровней рисков от 52,6% до 100,0%. Под воздействием влияния факторов из списка риски развития осложнений в послеоперационном периоде увеличиваются от 48,7% до 100,0%. Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением

уровней рисков от 87,5% до 100,0% являются «Ag \geq 0,28», «Si $<$ 62,30» и «I $<$ 0,06». Замыкают список статистически значимые факторы «Ba $<$ 4,41», «B $<$ 1,11» и «Cd \geq 0,03», которые повышают уровень риска от 52,6% до 60,0%.

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития осложнений в послеоперационный период для группы показателей «микро- и макроэлементы» можно сделать вывод, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационный период, а именно замедления раневого процесса и развития длительно незаживающих ран, является наличие в предоперационном периоде снижения уровня лития (Li $<$ 0,04), снижения уровня германия (Ge $<$ 0,07) и снижения уровня бора (B $<$ 1,11) с уровнями абсолютного риска более 58,1%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска замедления процессов репарации и формирования хронических длительно незаживающих ран более, чем в три раза ($p <$ 0,01).

4.2.3. Корреляционный анализ содержания макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациентов и биохимических факторов риска в крови для развития местных осложнений после пластики туловища

Для определения вероятностной связи между переменными, измеренными в количественной шкале, использовался корреляционный анализ. Во всех случаях, когда переменные имели не всегда нормальное распределение, использовался коэффициент ранговой корреляции Пирсона и Спирмена. При использовании коэффициента ранговой корреляции тесноту связи между признаками оценивали следующим образом: коэффициенты, равные 0,3 и менее, считались показателями слабой тесноты связи; значения, более 0,4, но менее 0,7, показателями умеренной тесноты связи, а значения 0,7 и более – показателями высокой тесноты связи. Отрицательное r свидетельствует об обратной связи, положительное – о прямой связи.

При проведении парного корреляционного анализа показателей макро- и микроэлементов, провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления

в предоперационном периоде выявлена высокая корреляционная связь между концентрацией ИЛ1 β в сыворотке крови и содержанием лития ($r=0,61$, $p<0,0001$); бора ($r=0,72$, $p<0,0001$); меди ($r=0,75$, $p<0,0001$); кадмия ($r=0,74$, $p<0,0001$); натрия ($r=0,55$, $p<0,0001$) (Таблицы 4.23-4.25).

Таблица 4.23 – Парный корреляционный анализ содержания макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациентов с уровнями провоспалительных интерлейкинов и маркеров воспаления в крови у пациенток с избыточной массой тела

Показатель	Li	Ge	B	I	Ba	Cu	Rb	Ag	Si	Cd	Na
ФНО с/п, пг/мл	-0,15	0,6	0,05	0,03	-0,04	0,14	0,6	0,23	0,08	0,04	0,11
ФНО и/п, пг/мл	0,38	-0,16	0,14	-0,13	0,14	0,05	0,23	0,19	0,02	0,05	0,03
ФНО в сыворотке, пг/мл	0,53	0,04	0,20	0,23	0,24	-0,64	-0,05	0,11	-0,14	0,75	0,63
IL-1 β с/п, пг/мл	-0,16	0,23	0,19	0,06	0,01	0,19	0,06	0,24	0,04	0,14	0,01
IL-1 β и/п, пг/мл	0,08	0,16	-0,23	0,02	0,08	-0,04	0,01	-0,26	0,18	0,20	0,23
IL-1 β в сыворотке, пг/мл	0,61	0,14	0,72	0,12	0,13	0,75	0,07	0,14	-0,23	0,74	0,55
IL-6, пг/мл	0,41	0,43	0,14	0,20	0,06	0,04	0,11	0,20	0,23	0,24	-0,24
IL-8, пг/мл	0,65	0,17	0,94	0,16	0,02	0,68	-0,02	0,19	0,07	0,61	0,19
С-реактивный белок, мг/л	0,14	0,06	0,13	0,01	0,07	0,17	0,03	0,01	0,16	0,06	0,20
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	-0,16	0,12	0,23	0,14	0,06	0,23	-0,15	0,05	0,03	-0,04	-0,04

В эти сроки наблюдения показатели IL-8 коррелировали с содержанием лития (0,65, $p<0,0001$); бора (0,94, $p<0,0001$), меди (0,68, $p<0,0001$); кадмия (0,61, $p<0,0001$). ФНО в сыворотке – со значениями лития (0,53, $p<0,0001$); меди (0,64, $p<0,0001$); кадмия (0,75, $p<0,0001$); натрия (0,63, $p<0,0001$). Для IL-6 выявлена корреляция с литием (0,41, $p<0,0001$) и германием (0,43, $p<0,0001$).

Таблица 4.24 – Парный корреляционный анализ показателей макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациентов и жирорастворимых витаминов в крови у пациентов с избыточной массой тела на предоперационном этапе

Анализируемые параметры	Li	Ge	B	I	Ba	Cu	Rb	Ag	Si	Cd	Na
Витамин Е, мкг/мл	-0,15	0,22	0,08	-0,25	0,17	-0,03	0,21	-0,26	-0,21	0,06	-0,02
Витамин А, мкг/мл	0,98	0,76	0,69	0,38	0,04	0,11	0,24	0,19	0,02	0,88	-0,14
Витамин Д, нг/мл	0,58	-0,16	0,09	-0,23	0,14	0,6	0,23	0,21	0,05	0,53	-0,04
Витамин К, нг/мл	0,18	0,11	0,08	-0,16	-0,04	0,20	-0,24	-0,05	0,13	-0,26	0,18

По результатам корреляционного анализа показателей макро- и микроэлементов в волосах пациентов и жирорастворимых витаминов в крови пациентов на этапе предоперационной подготовки обнаружены положительные сильные связи между витамином А и литием (0,98, $p < 0,0001$); между витамином А и кадмием (0,88, $p < 0,0001$); витамином А и германием (0,76, $p < 0,0001$); витамином А и бором (0,69, $p < 0,0001$).

Отмечены положительные корреляционные связи средней силы между витамином Д и литием (0,56, $p < 0,0005$) и между витамином Д и кадмием (0,53, $p < 0,0005$) (Таблица 4.24).

Таблица 4.25 – Парный корреляционный анализ содержания макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациенток и показателей клинического анализа крови у пациенток с избыточной массой тела на этапе предоперационной подготовки

Показатель	Li	Ge	B	I	Ba	Cu	Rb	Ag	Si	Cd	Na
Палочкоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	-0,01	-0,23	-0,03	0,11	-0,05	-0,03	0,19	0,09	-0,14	0,06	-0,11
Сегментоядерные нейтрофилы, $10^9/\text{л}$	0,02	0,11	0,07	0,12	0,08	-0,05	0,11	-0,03	0,14	0,04	0,01
Лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,53	0,29	0,20	0,03	0,15	0,19	0,07	0,02	-0,24	0,49	0,04
Моноциты, $10^9/\text{л}$	0,12	0,09	0,13	0,15	0,07	0,14	-0,23	0,12	-0,11	0,09	0,146
Эозинофилы, $10^9/\text{л}$	0,09	0,02	0,10	0,29	0,17	0,04	0,28	0,05	0,19	0,03	0,18
Базофилы, $10^9/\text{л}$	0,01	0,14	0,02	0,12	0,13	0,05	0,07	0,14	-0,23	0,14	0,05

Парный корреляционный анализ содержания макро- и микроэлементов в волосах и показателей клинического анализа крови у пациенток с избыточной массой тела на предоперационном этапе позволил установить прямую корреляционную связь между содержанием кадмия и лимфоцитов ($r=0,49$), лития и лимфоцитов ($r=0,53$).

Парный корреляционный анализ уровня макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациенток и количественных показателей углеводного обмена у пациенток с избыточной массой тела на предоперационном этапе позволил установить ряд взаимосвязей. Показатели инсулина коррелировали с содержанием

лития (0,78, $p < 0,0001$); германия (0,66, $p < 0,0001$); бора (0,53, $p < 0,0001$); меди (0,64, $p < 0,0001$); рубидия (0,71, $p < 0,0001$); натрия (0,53, $p < 0,0001$).

Для индекса инсулинорезистентности НОМА-IR выявлены корреляционные связи с содержанием лития (0,66, $p < 0,0001$); меди (0,83, $p < 0,0001$); кадмия (0,94, $p < 0,0001$) и натрия (0,54, $p < 0,0001$). Показатели уровня глюкозы коррелировали с содержанием меди (0,55, $p < 0,0001$) и натрия (0,65, $p < 0,0001$) (Таблица 4.26).

По результатам проведенного анализа рисков развития осложнений в послеоперационном периоде выявлено, что тремя ключевыми статистически значимыми факторами риска развития неблагоприятного течения и замедления раневого процесса в послеоперационном периоде, а также развития длительно незаживающих ран являются снижение уровня лития ($Li < 0,04$), снижение уровня германия ($Ge < 0,07$) и снижение уровня бора ($B < 1,11$) в волосах исследуемых групп пациенток с уровнями абсолютного риска более 58,1%.

Таблица 4.26 – Парный корреляционный анализ показателей макро- и микроэлементов в волосах исследуемых групп пациенток и количественных показателей углеводного обмена в крови пациенток с избыточной массой тела на предоперационном этапе

Анализируемые показатели	Li	Ge	B	I	Ba	Cu	Rb	Ag	Si	Cd	Na
Инсулин, мкЕд/мл	-0,78	0,66	-0,53	0,12	0,08	-0,64	0,71	-0,26	0,18	0,90	0,53
Глюкоза, ммоль/л	0,01	0,14	0,02	0,12	0,13	0,55	0,07	0,14	-0,23	0,14	0,65
Индекс НОМА-IR	-0,66	0,12	0,23	0,14	0,06	-0,83	-0,15	0,05	0,03	0,94	0,54

Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска замедления процессов репарации и формирования хронических длительно незаживающих ран более, чем в три раза [141]. Также выявлены корреляционные связи между содержанием макро- и микроэлементов в волосах пациенток и количественными показателями биохимии крови, углеводного обмена и содержания жирорастворимых витаминов в крови исследуемых групп пациенток (Таблица 4.27).

Таблица 4.27 – Коэффициенты корреляции содержания макроэлементов и отдельных критериев риска послеоперационных раневых осложнений

Анализируемые показатели	Li	Cd	Cu	Na	B	Ge	Rb
Инсулин, мкЕд/мл	-0,78		-0,64	0,53	-0,53	0,66	0,71
IL-1 β в сыворотке, пг/мл	0,61	0,74	0,75	0,55	0,72		
ФНО в сыворотке, пг/мл	0,53	0,75	-0,64	0,63			
IL-8, пг/мл	0,65	0,61	0,68		0,94		
Витамин А, мкг/мл	0,98	0,88			0,69	0,76	
Индекс инсулинорезистентности	-0,66	0,94	-0,83	0,54			
Витамин Д, нг/мл	0,58	0,53					
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	0,53	0,49					
IL-6, пг/мл	0,41					0,43	
Глюкоза, ммоль/л			0,55	0,6			

4.3. Анализ влияния изменения состава микробиоты кишечника на развитие местных осложнений в послеоперационном периоде

4.3.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев показателей микробиоты кишечника в плане риска послеоперационных раневых осложнений

В последние годы в научной литературе всё большее внимание уделяется роли кишечной микробиоты в патогенезе метаболических нарушений. Появляются данные, свидетельствующие о том, что дисбиотические изменения кишечного микробиома лежат в основе формирования инсулинорезистентности и метаболического синдрома, ключевым звеном которых является хроническое субклиническое системное воспаление низкой интенсивности. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением, составляющих основную когорту при выполнении контурной пластики туловища, подобные метаболические и воспалительные сдвиги могут создавать неблагоприятный фон, предрасполагающий к развитию местных раневых осложнений в послеоперационном периоде [2, 32, 39, 54, 63, 72, 114, 118, 119, 120, 131, 150, 151, 173, 191, 199, 208, 210, 241, 252, 280]. Поэтому, целью данного этапа работы было

исследование состава микробиоты кишечника у пациентов с длительно незаживающими ранами. В данный раздел работы включен анализ клинических случаев пациентов, обратившихся в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ в период с 2019 по 2020 гг. для выполнения плановых операций по эстетическим показаниям, направленных на коррекцию контуров передней брюшной стенки.

Кровь в количестве 6 мл отбиралась из локтевой вены в пробирки-вакутейнеры с КЗ ЭДТА. Промежуток времени между взятием крови и ее центрифугированием не превышал 30 мин. Плазму крови отделяли центрифугированием на 3 000 об./мин в течение 10 мин. Оценку состава пристеночной микробиоты кишечника по микробным маркерам в крови определяли на газовом хроматографе «Agilent 7890» с масс-селективным детектором «Agilent 5975С» («AgilentTechnologies», США). Хроматографическое разделение пробы осуществляли на капиллярной колонке с метилсиликоновой привитой фазой HP-5ms (фирма «Agilent Technologies», США) длиной 25 м и внутренним диаметром 0,25 мм. В 2010 году Росздравнадзором разрешено его применение в качестве новой медицинской технологии «Оценки микрoэкологического статуса человека методом хромато-массспектрометрии» на территории Российской Федерации (Разрешение ФС 2010/038 от 24.02.2010) [184].

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Сравнения трех и более групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Краскела-Уоллеса. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками.

Для определения возможности прогнозирования факторов риска развития длительно незаживающих хронических ран на основе нескольких независимых факторов применялся метод множественного регрессионного анализа.

Прикладной аспект работы реализовывался через построение деревьев классификации – это метод, позволяющий предсказывать влияние наблюдений в зависимости от соответствующих значений на течение раневого процесса в послеоперационном периоде. В данном случае этот метод удобен, так как позволяет последовательно изучать эффект влияния отдельных показателей, а также дает возможность выполнять одномерное ветвление для анализа вклада отдельных показателей на развитие осложнений. Для оценки качества построенных деревьев применялся ROC-анализ.

Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне вероятности ошибки 0.05. Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10 и SAS JMP 11.

В текущем исследовании с целью оценки влияния состава микробиоты кишечника на раневой процесс проводили анализ общего количества микроорганизмов, содержания анаэробов, Гр+ кокков аэробных или факультативных, Гр+ и Гр- палочек аэробных или факультативных, грибов, вирусов, плазмалогена и эндотоксина. Выбранные критерии, которые использовались для проведения статистического анализа приведены на Рисунке 4.20.

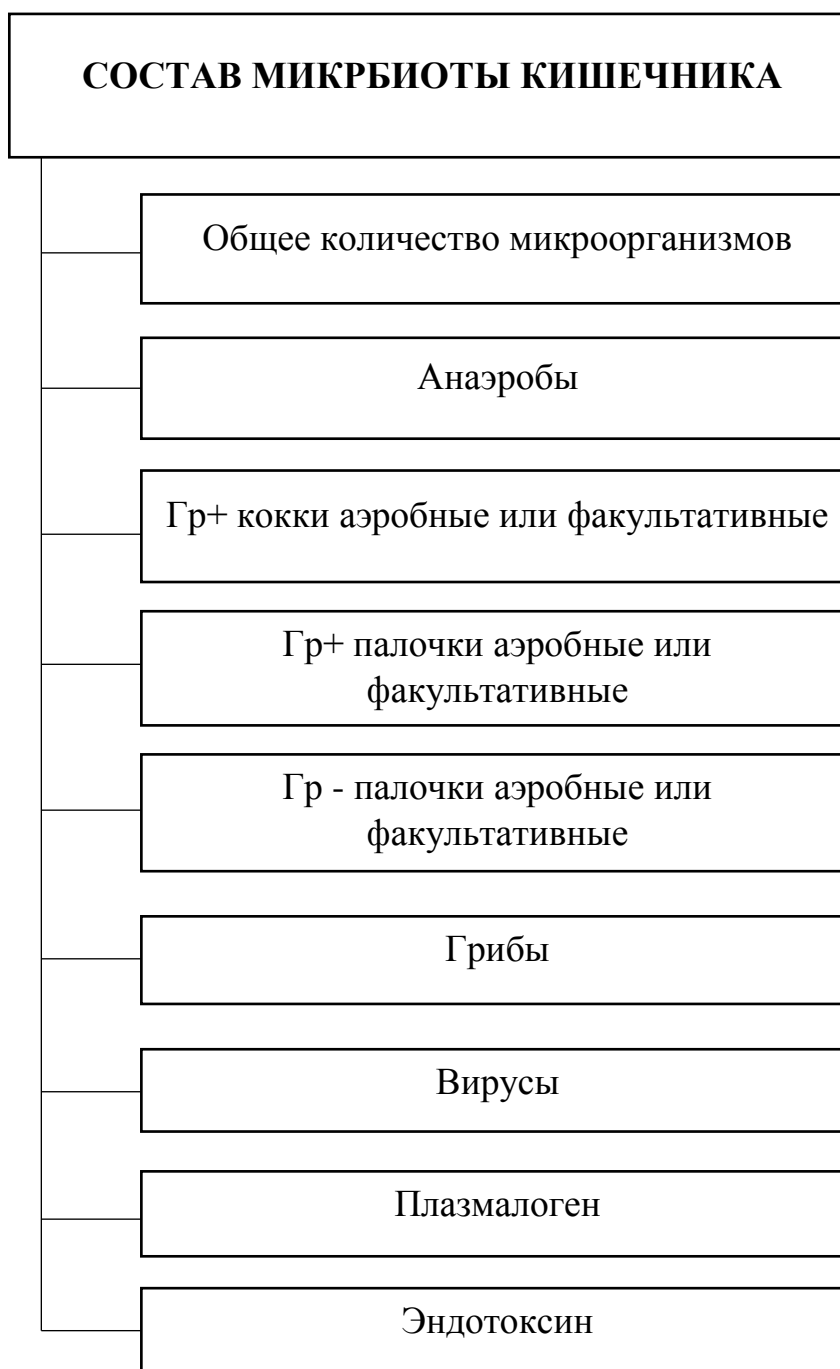


Рисунок 4.20 – Исследуемые показатели микробиоты кишечника

Результаты полученных количественных показателей представлены в Таблицах 4.28-4.31.

Таблица 4.28 – Результаты количественных показателей Гр+ кокков аэробных или факультативных в исследуемой выборке пациенток с избыточной массой тела (n=49)

Анализируемый показатель 10 ⁵ клеток/грамм	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Streptococcus (оральные)	856,39±1 683,13	197,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 5 543,00)
Staphylococcus intermedius	3 325,90±1 777,46	53,00%	2 870,00 [2 071,00;4 590,00]	(631,00; 868,00)
Streptococcus mutans	319,69±119,98	38,00%	307,00 [239,00;389,00]	(115,00; 679,00)
Eubacterium	49,51±96,53	195,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 313,00)

Таблица 4.29 – Результаты количественных показателей анаэробов в исследуемой выборке пациенток с избыточной массой тела (n=49)

Анализируемый показатель 10 ⁵ клеток/грамм	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Eubacterium Lentum	164,35±369,93	225,00%	27,00 [0,00;105,00]	(0,00; 1 614,00)
Eubacterium/ Clostridium Coocoides	6 070,20±3 137,59	52,00%	6 079,00 [3 716,00;7 558,00]	(865,00; 14 304,00)
Clostridium Hystoliticum	134,16±215,33	160,00%	12,00 [0,00;254,00]	(0,00; 743,00)
Clostridium Ramosum	7173,90±2 736,89	38,00%	6 748,00 [5 600,00;7 563,00]	(3 243,00; 17 164,00)
Clostridium Difficile	682,08±406,97	60,00%	615,00 [373,00;1 033,00]	(6,00; 1 554,00)
Propionibacterium	61,29±48,02	78,00%	46,00 [24,00;98,00]	(4,00; 167,00)
Propionibacterium Spp	1814,35±1208,60	67,00%	1 584,00 [1 068,00;2 165,00]	(422,00; 7 305,00)
Propionibacterium Jensenii	191,86±232,39	121,00%	119,00 [70,00;196,00]	(0,00; 1 141,00)
Propionibacterium Acnes	262,98±169,12	64,00%	246,00 [160,00;319,00]	(0,00; 783,00)
Peptostreptococcus anaerobius (Гр 1)	350,61±740,09	211,00%	0,00 [0,00;145,00]	(0,00; 3 003,00)
Peptostreptococcus anaerobius (Гр2)	126,06±243,46	193,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 811,00)
Fusobacterium / Haemofilus	93,33±60,48	65,00%	103,00 [54,00;138,00]	(0,00; 191,00)
Bifidobacterium	2329,22±1459,45	63,00%	1 896,00 [1 442,00;2 783,00]	(377,00; 7 109,00)
Actinomyces. Viscosus	615,73±246,26	40,00%	593,00 [500,00;779,00]	(0,00; 1 242,00)
Rimnicoccus	2382,78±969,85	41,00%	2 239,00 [1 651,00;3 086,00]	(541,00; 4 478,00)

Продолжение Таблицы 4.29

Анализируемый показатель 10^5 клеток/грамм	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Blautia coccoides</i>	1629,16±1230,15	76,00%	1 577,00 [687,00;2 390,00]	(3,00; 5 062,00)
<i>Nocardia</i>	136,29±93,24	68,00%	121,00 [74,00;171,00]	(0,00; 430,00)

Таблица 4.30 – Результаты количественных показателей Гр-/Гр + палочек аэробных или факультативных в исследуемой выборке пациенток с избыточной массой тела (n=49)

Анализируемый показатель 10^5 клеток/грамм	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Гр+ палочки аэробные или факультативные</i>				
<i>Lactobacillus</i>	5518,76±4515,97	82,00%	3 819,00 [3151,00;5620,00]	(1 435,00; 24 149,00)
<i>Rhodococcus</i>	975,14±453,93	47,00%	957,00 [747,00;1 132,00]	(297,00; 2 156,00)
<i>Гр+ палочки аэробные или факультативные</i>				
Corineform CDC-group XX	357,47±164,00	46,00%	323,00 [222,00;451,00]	(99,00; 676,00)
<i>Bacillus megaterium</i>	35,94±44,80	125,00%	28,00 [6,00;45,00]	(0,00; 246,00)
<i>Гр- палочки аэробные или факультативные</i>				
Enterobacteraceae, escherichia coli, bacteroidaceae	478,98±1 065,76	223,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 3 572,00)

Таблица 4.31 – Результаты количественных показателей общего количества микроорганизмов грибов, вирусов, плазмодогена и эндотоксина в исследуемой выборке пациенток с избыточной массой тела (n=49)

Анализируемый показатель	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Общее количество микроорганизмов 10^5 клеток/грамм</i>				
Общее количество микроорганизмов	36 758,71± 10 019,33	27,00%	32 543,00 [29 771,00;43 192,00]	(22 233,00; 63 793,00)
<i>Грибы, вирусы 10^5 клеток/грамм</i>				
<i>Mycobacterium./ Candida</i>	23,78±165,99	698,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 1 162,00)
<i>Streptomyces</i>	131,84±119,59	91,00%	105,00 [39,00;205,00]	(0,00; 499,00)
<i>Herpes</i>	297,82±626,40	210,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 2 253,00)

Продолжение Таблицы 4.31

Анализируемый показатель	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
Цитомегаловирус	115,96±278,14	240,00%	0,00 [0,00;0,00]	(0,00; 1 426,00)
<i>Pseudonocardia</i>	55,20±23,03	42,00%	56,00 [40,00;69,00]	(13,00; 122,00)

Продолжение Таблицы 4.31

Анализируемый показатель	M±S	V	Me [LQ; UQ]	(Min; Max)
<i>Плазмалоген</i>				
Плазмалоген мкг/мл	57,01±31,03	54,00%	59,51 [38,20;78,35]	(4,19; 127,38)
<i>Эндотоксин наномоль/мл</i>				
Эндотоксин наномоль/мл	0,82±0,53	65,00%	0,91 [0,48;1,22]	(0,00; 1,68)

Полученные данные, представленные в Таблицах 4.28-4.31, позволяют сделать вывод о том, что среди 67 показателей нет показателей с неполными данными. Данных объемов достаточно для проведения статистического анализа данных и формирования статистических выводов. Коэффициент вариации изменяется в диапазоне от 22 до 698%, что говорит о высоком уровне разнородности некоторых исследуемых показателей. Самыми однородными показателями оказались «общее количество микроорганизмов», а самыми неоднородными – «Mycobacterium/Candida», и «Цитомегаловирус». Критерий согласия Пирсона показывает, что в 90% случаях гипотеза о нормальном распределении отвергается.

4.3.2. Сравнительный анализ состава микробиоты кишечника пациентов по группам в зависимости от течения раневого процесса

Целью данного анализа является проверка нулевой статистической гипотезы о равенствах распределений в группах, а также выявление тех показателей, для которых нулевая гипотеза отвергается в пользу альтернативной с подтверждением наличия статистически значимых различий между группами. Для сравнения по количественным показателям используется непараметрический критерий Краскела-Уоллиса, а для сравнения по бинарным и номинальным показателям – критерий Хи-квадрат Пирсона.

В Таблицах 4.32, 4.33, представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям категории «Гр+ кокки аэробные или факультативные».

На основании данных, представленных в Таблицах 4.32, 4.33, можно сделать вывод о том, что количественные показатели Гр+ кокков у пациенток с избыточной массой тела статистически значимо не различаются между тремя сравниваемыми группами.

Таблица 4.32 – Результаты количественных показателей Гр+ кокков аэробных или факультативных у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Величина параметров в группах исследования			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Streptococcus oris	1274,24±1924,66	377,44±1083,51	763,75±1 830,15	0,2780
Staphylococcus intermedius	3326,48±1689,55	2848,75±1387,61	3961,08±2280,18	0,4275
Streptococcus mutans	291,24±93,60	352,12±112,32	326,25±162,97	0,3382
Eubacterium	66,67±101,25	31,12±85,36	44,00±104,86	0,3988

Таблица 4.33 – Множественные попарные сравнения количественных показателей Гр+ кокков аэробных или факультативных в группах пациенток

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Уровень р		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
Streptococcus оральные	0,5286	0,7688	0,9577
Staphylococcus intermedius	0,7573	0,7903	0,4306
Streptococcus mutans	0,3674	0,9825	0,5751
Eubacterium	0,6408	0,8087	0,9797

В Таблицах 4.34, 4.35 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям анаэробных бактерий.

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что 2 из 17 количественных показателей анаэробов у пациенток с избыточной массой тела статистически значимо различаются между сравниваемыми группами. Наиболее значимые различия обнаружены для показателя «Peptostreptococcus anaerobius (Гр 1)» в группе пациентов 2.2 по отношению к группе 2.1 (в среднем на 520,0; p=0,0251); показателя «Propionibacterium» в группе 2.2 по отношению к группе пациентов 2.1 (в среднем на 37,1; p=0,0136).

Таблица 4.34 – Результаты количественных показателей анаэробных бактерий у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения) (p<0,05)

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Величина параметров в группах исследования (M±m)			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
<i>Eubacterium lentum</i>	155,43±322,59	90,19±186,36	278,83±581,51	0,8545
<i>Eubacterium./ Clostridium Coocoides</i>	5 537,19±3 106,63	5 858,88±2 722,71	7 284,75± 3 617,29	0,3809
<i>Clostridium Hystoliticum</i>	216,95±267,56	69,62±148,61	75,33±138,32	0,1080
<i>Clostridium Ramosum</i>	6 924,62±1 936,93	6 361,19±1 484,88	8 693,75 ±4 388,48	0,5241
<i>Clostridium Difficile</i>	537,52±356,61	713,62±403,78	893,00±423,44	0,0566
<i>Propionibacterium</i>	77,57±48,57	40,44±38,15	60,58±51,47	0,0136*
<i>Propionibacterium Spp</i>	1 641,38±1 098,95	2 026,50±1 624,71	1 834,17±674,99	0,4390
<i>Propionibacterium Jensenii</i>	134,19±111,22	169,94±197,83	322,00±366,43	0,2754
<i>Propionibacterium Acnes</i>	210,19±114,81	311,88±237,97	290,17±118,36	0,2619
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр 1)	621,76±962,03	101,75±371,90	207,92±515,86	0,0251*
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр2)	193,52±292,77	68,38±187,32	84,92±198,93	0,2368
<i>Fusobacterium / Haemofilus</i>	82,33±65,71	104,19±58,82	98,08±54,47	0,7497
<i>Bifidobacterium</i>	2 134,05±1 320,28	2 554,12±1 200,98	2 370,92± 2 002,52	0,3275
<i>Actinomyces viscosus</i>	579,43±204,31	627,62±328,44	663,42±190,84	0,6062
<i>Riminicoccus</i>	2 361,19±986,82	2 302,19±964,68	2 528,00± 1 015,67	0,8729
<i>Blautia coccoides</i>	1 391,71±1 189,73	1 841,50±1 390,44	1 761,58± 1 095,93	0,5959
<i>Nocardia</i>	144,52±107,56	136,94±93,35	121,00±68,09	0,8793

Таблица 4.35 – Множественные попарные сравнения количественных показателей анаэробов у пациенток с избыточной массой тела (p<0,05)

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Уровень p		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1– группа 1
<i>Eubacterium lentum</i>	0,8602	0,9848	0,9527
<i>Eubacterium/Clostridium Coocoides</i>	0,7910	0,3851	0,7750
<i>Clostridium Hystoliticum</i>	0,1413	0,5819	0,7644
<i>Clostridium Ramosum</i>	0,7587	0,8847	0,5372
<i>Clostridium Difficile</i>	0,3809	0,0641	0,5982
<i>Propionibacterium</i>	0,0146*	0,3326	0,5337
<i>Propionibacterium Spp</i>	0,6355	0,5060	0,9619
<i>Propionibacterium Jensenii</i>	0,9625	0,2957	0,4642

Продолжение Таблицы 4.35

Анализируемые параметры 10^5 клеток/грамм	Уровень р		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
<i>Propionibacterium Acnes</i>	0,5148	0,3130	0,9066
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр 1)	0,0464*	0,4221	0,6618
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр 2)	0,5222	0,6668	0,9906
<i>Fusobacterium haemophilus</i>	0,7521	0,9562	0,9331
<i>Bifidobacterium</i>	0,4940	0,9368	0,3888
<i>Actinomyces viscosus</i>	0,8776	0,6112	0,8841
<i>Rimnicoccus</i>	0,9438	0,9744	0,8773
<i>Blautia coccoides</i>	0,7154	0,6793	0,9926
<i>Nocardia</i>	0,9906	0,9254	0,8858

Далее проводился статистический анализ сравнения групп пациентов по количественным показателям Гр+ палочек аэробных или факультативных (Таблицы 4.36, 4.37). Полученные данные не выявили статистически значимых различий между тремя сравниваемыми группами.

Таблица 4.36 – Результаты количественных показателей Гр+ палочек аэробных или факультативных у пациенток с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры 10^5 клеток/грамм	Величина параметров в группах (M±m)			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
<i>Lactobacillus</i>	7 188,67±5 943,43	3 845,25±2 086,02	4 827,75±2 985,57	0,2076
<i>Rhodococcus</i>	855,10±382,33	979,25±344,21	1 179,75±631,34	0,4352
Corineform CDC-group XX	353,14±174,80	340,88±161,63	387,17±157,43	0,6295
<i>Bacillus megaterium</i>	50,48±60,89	21,19±19,39	30,17±27,33	0,2154

Таблица 4.37 – Множественные попарные сравнения количественных показателей Гр+ палочек аэробных или факультативных между группами пациенток с избыточной массой тела

Анализируемые параметры 10^5 клеток/грамм	Группы сравнения		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
<i>Lactobacillus</i>	0,2081	0,7453	0,7184
<i>Rhodococcus</i>	0,7174	0,4630	0,8964
Corineform CDC-group XX	0,9808	0,7341	0,6572
<i>Bacillus megaterium</i>	0,2187	0,7578	0,7207

Далее был проведен статистический анализ сравнения групп пациентов по количественным показателям категории «Грибы, вирусы». На основании Таблиц 4.38, 4.39 можно сделать вывод о том, что в данной категории все показатели статистически значимо не различаются между сравниваемыми группами.

Таблица 4.38 – Результаты количественных показателей микроорганизмов (грибов и вирусов) у пациентов с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Величина параметров в группах исследования (M±m)			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Mycobacter/Candida	0,00±0,00	0,19±0,75	96,83±335,44	0,4430
Streptomyces	116,14±124,71	137,88±77,03	151,25±158,45	0,4753
Herpes	354,76±610,18	209,56±588,99	315,83±737,76	0,4279
Cytomegalovirus	207,95±387,85	42,38±115,94	53,08±131,89	0,2234

Таблица 4.39 – Множественные попарные сравнения количественных показателей грибов и вирусов у пациенток с избыточной массой тела

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Уровень p		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.1 – группа 1
Mycobacter/Candida	0,9512	0,9220	0,9943
Streptomyces	0,4801	0,8417	0,8841
Herpes	0,6609	0,8267	0,9790
Cytomegalovirus	0,5007	0,6710	0,9847

В Таблицах 4.40, 4.41 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям категории «Общее количество микроорганизмов». На основании полученных данных не выявлено достоверных различий между группами.

Таблица 4.40 – Результаты показателей общего количества микроорганизмов у пациентов с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Величина параметров в группах исследования (M±m)			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Общее количество микроорганизмов	37 616,29±11 242,72	33 017,12±7 767,67	40 246,75±9 535,15	0,0663

Таблица 4.41 – Множественные попарные сравнения показателей общего количества микроорганизмов между группами пациенток с избыточной массой тела

Анализируемые параметры 10 ⁵ клеток/грамм	Группа 2.2 – группа 2.1	Группа 2.2 – группа 1	Группа 2.1 – группа 1
Общее количество микроорганизмов	0,3738	0,5155	0,0694

В Таблицах 4.42, 4.43 представлены результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям плазмалогена. На основании Таблиц 4.42, 4.43 можно сделать вывод о том, что в категории «плазмалоген» все показатели статистически значимо не различаются между тремя сравниваемыми группами.

Таблица 4.42 – Результаты количественных показателей плазмалогена у пациентов с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры	Величина параметров в группах исследования (M±m)			Уровень р (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Плазмалоген мкг/мл	50,33±30,57	62,19±34,05	61,78±27,81	0,6195

Таблица 4.43 – Множественные попарные сравнения количественных показателей плазмалогена между группами пациентов с избыточной массой тела

Исследуемый показатель	Группы сравнения		
	группа 2.2 – группа 2.1	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
Плазмалоген мкг/мл	0,7776	0,6668	0,9724

Результаты статистического анализа сравнения групп пациентов по количественным показателям эндотоксина представлены в Таблицах 4.44, 4.45.

Таблица 4.44 – Результаты количественных показателей эндотоксина у пациентов с избыточной массой тела в зависимости от течения раневого процесса (средние±среднеквадратичные отклонения)

Анализируемые параметры	Величина параметров в группах исследования (M±m)			Уровень p (df=2)
	группа 2.2 (n=45)	группа 2.1 (n=22)	группа 1 (n=22)	
Эндотоксин, нмоль/мл	0,73±0,58	0,92±0,52	0,86±0,48	0,7600

Таблица 4.45 – Множественные попарные сравнения количественных показателей уровня эндотоксина между группами пациентов с избыточной массой тела (p<0,05)

Анализируемые параметры	Группы сравнения		
	группа 2.2 – группа 2	группа 2.2 – группа 1	группа 2.1 – группа 1
Эндотоксин, нмоль/мл	0,7624	0,0512*	0,9395

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что для показателя эндотоксина наиболее значимые различия обнаружены в группе пациентов 2.2 по отношению к группе 1 (p=0,0512). Эндотоксин является липополисахаридом клеточной стенки бактерий и, проникая в системный кровоток, запускает каскад межклеточных взаимодействий и биохимических превращений, стимулируя развитие синдрома системного воспалительного ответа в субклинической форме. Можно предположить, что исходное наличие данной формы системной воспалительной реакции у лиц с избыточной массой тела может обуславливать неблагоприятное течение раневого процесса в послеоперационном периоде, замедлять процессы репарации и приводить к формированию длительно незаживающих ран.

4.3.3. Прогнозирование развития местных осложнений после контурной пластики туловища в зависимости от состава микробиоты кишечника

В данном разделе работы представлены результаты статистического однофакторного прогнозирования риска развития осложнений в послеоперационном периоде и замедления раневого процесса для количественных и бинарных факторов. Статистическая значимость влияния факторов на прогнозирование риска осуществлялась с помощью критерия Хи-квадрат Пирсона. Все факторы сортировались по убыванию значимости (статистика Хи-квадрат), и, таким образом, были отобраны ключевые факторы риска развития замедления репаративного процесса в послеоперационном периоде. Относительный риск представляет собой отношение риска наступления определенного события у лиц, подвергшихся воздействию фактора риска, по отношению к контрольной группе (группе без воздействия фактора). Относительный риск 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами. Относительный риск <1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной. Относительный риск >1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной. В Таблице 4.46 представлен список из двадцати наиболее значимых для развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде факторов риска.

Таблица 4.46 – Наиболее значимые факторы риска развития замедления репаративного процесса в послеоперационном периоде в исследуемых группах ($p < 0,05$)

Фактор	Развитие осложнений/ замедление раневого процесса (риск,%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительны й риск (95% ДИ)	Уровень р
	фактор нет	фактор есть			
Propionibacterium $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм	1 (5,9%)	20 (72,5%)	56,6 (36,5; 76,8)%	10,62 (1,56; 72,49)	0,0001*

Продолжение Таблицы 4.46

Фактор	Развитие осложнений/ замедление раневого процесса (риск, %)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень p
	фактор нет	фактор есть			
<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> (Гр 1) $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм	7 (26,9%)	14 (70,9%)	33,9 (7,7; 60,2)%	2,26 (1,11; 4,61)	0,0166*
<i>Streptomyces</i> $< 82,0 \times 10^5$ клеток/грамм	8 (28,6%)	13 (61,9%)	33,3 (6,7; 60,0)%	2,17 (1,10; 4,26)	0,0196*
<i>Propionibacterium Jensenii</i> $< 70,0 \times 10^5$ клеток/грамм	13 (34,2%)	8 (72,7%)	38,5 (8,2; 68,9)%	2,13 (1,20; 3,76)	0,0230*
<i>Lactobacillus</i> $\geq 4 601,0 \times 10^5$ клеток/грамм	10 (31,2%)	11 (64,7%)	33,5 (5,6; 61,3)%	2,07 (1,11; 3,86)	0,0243*
<i>Clostridium Hystoliticum</i> $\geq 254,0 \times 10^5$ клеток/грамм	12 (33,3%)	9 (69,2%)	35,9 (6,5; 65,3)%	2,08 (1,15; 3,74)	0,0250*
<i>Eubacterium/ Clostridium Coocoides</i> $< 6 079,0 \times 10^5$ клеток/грамм	7 (28,0%)	14 (58,3%)	30,3 (3,9; 56,8)%	2,08 (1,02; 4,25)	0,0320*
<i>Peptostreptococcus anaerobus</i> (Гр2) $\geq 562,0 \times 10^5$ клеток/грамм	16 (37,2%)	5 (83,3%)	46,1 (13,0; 79,3)%	2,24 (1,32; 3,80)	0,0325*
<i>Clostridium Difficile</i> $< 554,0 \times 10^5$ клеток/грамм	9 (31,0%)	12 (60,0%)	29,0 (1,7; 56,3)%	1,93 (1,01; 3,70)	0,0440*
Cytomegalovirus $\geq 351,0 \times 10^5$ клеток/грамм	15 (36,6%)	6 (75,0%)	38,4 (5,0; 71,8)%	2,05 (1,16; 3,62)	0,0446*
Эндотоксин $\geq 0,7$ нмоль/мл	9 (32,9%)	7 (76,9%)	33,9 (7,7; 60,2)%	2,26 (1,11; 4,61)	0,0447*
<i>Streptococcus</i> (оральные) $\geq 2 135,0 \times 10^5$ клеток/грамм	14 (35,9%)	7 (70,0%)	34,1 (2,0; 66,2)%	1,95 (1,09; 3,50)	0,0519
<i>Pseudonocardia</i> $< 40,0 \times 10^5$ клеток/грамм	13 (35,1%)	8 (66,7%)	31,5 (0,7; 62,3)%	1,9 (1,05; 3,43)	0,0551
<i>Propionibacterium Spp</i> $< 1 588,0 \times 10^5$ клеток/грамм	7 (29,2%)	14 (56,0%)	26,8 (0,2; 53,5)%	1,92 (0,94; 3,92)	0,0578
<i>Streptococcus mutans</i> $< 325,0 \times 10^5$ клеток/грамм	5 (26,3%)	16 (53,3%)	27,0 (0,4; 53,7)%	2,03 (0,89; 4,62)	0,0626
<i>Propionibacterium Acnes</i> $< 284,0 \times 10^5$ клеток/грамм	5 (26,3%)	16 (53,3%)	27,0 (0,4; 53,7)%	2,03 (0,89; 4,62)	0,0626
<i>Bacillus megaterium</i> $\geq 34,0 \times 10^5$ клеток/грамм	8 (30,8%)	13 (56,5%)	25,8 (-1,2; 52,7)%	1,84 (0,93; 3,62)	0,0691
Плазмалоген $< 55,7$ мкг/мл	9 (32,1%)	12 (57,1%)	25,0 (-2,3; 52,3)%	1,78 (0,93; 3,42)	0,0801

Продолжение Таблицы 4.46

Фактор	Развитие осложнений/ замедление раневого процесса (риск,%)		Изменение риска (95% ДИ)	Относительный риск (95% ДИ)	Уровень р
	фактор нет	фактор есть			
Bifidobacterium <3 318,0×10 ⁵ клеток/грамм	1 (14,3%)	20 (47,6%)	33,3 (3,3; 63,3)%	3,33 (0,53; 21,03)	0,0990
Rhodococcus <1 089,0×10 ⁵ клеток/грамм	5 (27,8%)	16 (51,6%)	23,8 (-3,3; 51,0)%	1,86 (0,82; 4,22)	0,1041

На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что 10 из 20 факторов имеют статистическую значимость для возможности развития замедления течения репаративного процесса в послеоперационном периоде с диапазоном уровней рисков от 58,3% до 83,3%. Под воздействием этих факторов риски замедления репаративного процесса или развития осложнений в послеоперационном периоде увеличиваются от 47,6% до 83,3%.

Лидирующими статистически значимыми факторами с повышением уровня риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде от 72,7% до 83,3% является повышение уровня *Peptostreptococcus anaerobus* в кишечной микробиоте пациентов $\geq 562,0 \times 10^5$ клеток/грамм – в таком случае риск развития неблагоприятного течения раневого процесса повышается на 83,3% по сравнению с контрольной группой, также к факторам, повышающим риск развития замедления репаративного процесса (на 76,9% по сравнению с контрольной группой) в послеоперационном периоде, можно отнести повышение уровня эндотоксина в микробиоте (выше 0,7 нмоль/мл.), выявление уровня *Cytomegalovirus* в микробиоте пациентов $\geq 351,0 \times 10^5$ клеток/грамм повышает риск неблагоприятного течения раневого процесса на 75% по сравнению с контрольной группой (группа 1), в то время, как снижение уровня *Propionibacterium* в микробиоте пациентов $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм повышает риск неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде (72,5%) по сравнению с контрольной группой (группа 1).

По результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития замедления репаративного процесса в послеоперационном периоде выявлены пять ключевых статистически значимых факторов риска (определяемых во время предоперационного периода) с уровнями абсолютного риска более 60,9%: снижение уровня в кишечной микробиоте *Propionibacterium* $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм, при этом прогностически важным для возможного прогнозирования риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде является снижение в кишечной микробиоте *Propionibacterium Jensenii* $< 70,00 \times 10^5$ клеток/грамм; кроме этого, к факторам риска возможно отнести повышение уровня *Peptostreptococcus anaerobius* $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм в кишечной микробиоте пациентов, повышение уровня Цитомегаловируса $\geq 351,00 \times 10^5$ клеток/грамм, а также повышение уровня эндотоксина в кишечной микробиоте более 0,7 нмоль/мл по сравнению с контрольной группой (группа 1).

Необходимо отметить, что наличие одного из пяти значимых факторов риска повышает вероятность развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде более, чем в два раза.

Одной из задач нашего исследования являлось определение возможности быстро проводить экспресс-диагностику новых пациентов. Для этой цели всех пациентов разделяют на несколько рискованных классов целевого события с помощью комбинации влияющих факторов и далее ранжируют классы по уровню рисков. Для решения данной задачи хорошо зарекомендовал себя метод «дерево классификации». Главным преимуществом данного метода является то, что он может обрабатывать как количественные, так и номинальные показатели, а также позволяет дать понятную интерпретацию каждого рискованного класса с оценкой степени риска.

Для оценки прогностического качества построенного алгоритма выявления пациентов, относящихся к группе риска развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде, используются такие показатели, как AuROC, чувствительность и специфичность. AuROC – площадь,

ограниченная ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AuROC, тем качественнее классификатор, при этом значение 0,5 демонстрирует непригодность выбранного метода классификации. Если значение AuROC меньше 0,75, то прогнозные качества дерева на низком уровне, при значениях меньше 0,85 – прогножное качество на среднем уровне и значения выше 0,85 говорят о высоком прогностическом качестве модели. Чувствительность представляет собой долю истинно-положительных результатов среди всех положительных, а специфичность, напротив, долю истинно-отрицательных результатов среди всех отрицательных.

Ниже на Рисунке 4.21 представлена диаграмма алгоритма прогнозирования риска развития осложнений в послеоперационном периоде на основе комбинации трех влияющих факторов: «Propionibacterium», «Peptostreptococcus anaerobius» и «Эндотоксин».

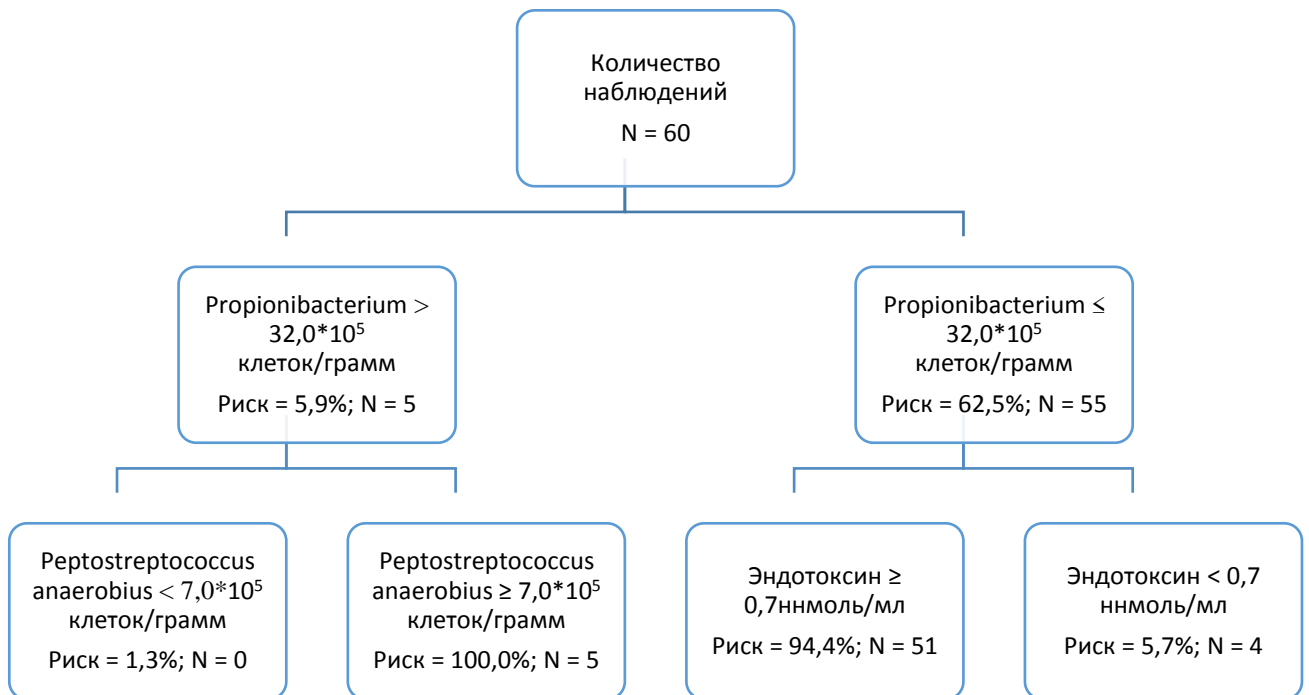


Рисунок 4.21 – Прогностический алгоритм оценки риска развития осложнений в послеоперационном периоде

Всего с помощью данного алгоритма было выделено 4 группы факторов риска (Таблица 4.47).

Таблица 4.47 – Факторы риска развития осложнений в послеоперационном периоде

№	Определение класса	Количество наблюдений, n	Доля класса, %	Риск, %
1	Propionibacterium $>32,0 \times 10^5$ клеток/грамм / Peptostreptococcus anaerobius $<7,0 \times 10^5$ клеток/грамм	16	2,0%	1,3%
2	Propionibacterium $>32,0 \times 10^5$ клеток/грамм / Эндотоксин $<0,7 \times 10^5$ клеток/грамм	14	28,6%	5,7%
3	Propionibacterium $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм / Эндотоксин $\geq 0,7 \times 10^5$ клеток/грамм	18	36,7%	94,4%
4	Propionibacterium $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм / Peptostreptococcus anaerobius $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм	1	32,7%	100,0%

Наиболее высокий риск (100,0%) развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде наблюдается у пациентов со следующей комбинацией факторов: «Propionibacterium $<32,0 \times 10^5$ клеток/грамм» и «Peptostreptococcus anaerobius $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм»

Наименьший уровень риска (Риск=1,3%) развития замедления репаративных процессов в послеоперационный период наблюдается для следующей комбинации факторов: «Propionibacterium $>32,0 \times 10^5$ клеток/грамм» и «Peptostreptococcus anaerobius $<7,0 \times 10^5$ клеток/грамм».

Ниже на Рисунке 4.22 представлены ROC-анализ и прогностические показатели качества разработанного алгоритма прогноза развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационный период. Точка отсечения представляет собой оптимальную границу отделения положительного прогноза от отрицательного.

Значение AuROC равной 0,96 говорит о высоком прогностическом качестве смоделированного алгоритма. Если оценка риска $\geq 44,4\%$, то следует считать, что мы ожидаем положительный результат, в противном случае – отрицательный. При таком подходе в 100,0% случаев мы будем правильно идентифицировать положительный результат и в 88,9% случаев – правильно идентифицировать отрицательный результат.

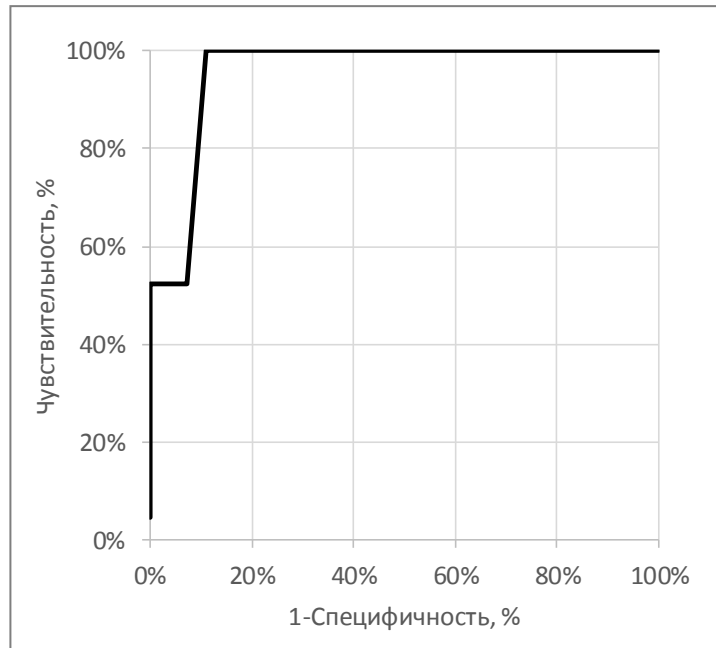


Рисунок 4.22 – ROC-кривая для показателя возможного риска развития осложнений в послеоперационном периоде

На основе предложенного алгоритма прогностической оценки степени риска развития осложнений в послеоперационном периоде было выделено четыре группы факторов риска (на этапе предоперационного обследования) с уровнями риска от 1,3% до 100,0% с помощью следующих трех влияющих факторов: «Propionibacterium», «Peptostreptococcus anaerobius (Гр 1)» и «Эндотоксин». Наиболее высокий риск (100,0%) определяется на основе комбинации факторов повышения уровня Propionibacterium в микробиоте кишечника $\geq 3,2 \times 10^5$ клеток/грамм» и повышения уровня эндотоксина $\geq 0,7$ ннмоль/мл.

В заключение необходимо отметить, что полученные данные о взаимосвязи выявленных на предоперационном этапе изменений в микробиоте кишечника пациентов с избыточной массой тела и развитием неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде, выраженного в замедлении процессов тканевой репарации и формировании длительно незаживающих ран, позволяют прогнозировать и контролировать течение раневого процесса в послеоперационном периоде, а также своевременно выявлять пациентов из группы риска развития неблагоприятного течения раневого процесса.

4.4. Анализ гистологической картины подкожной клетчатки для прогноза развития местных осложнений в послеоперационном периоде

4.4.1. Оценка прогностической значимости отдельных критериев гистологической картины подкожной клетчатки в плане риска послеоперационных раневых осложнений

В последние годы возрос интерес к нозологиям, сопутствующим повышению массы тела. Имеются разрозненные данные, указывающие на то, что патологические состояния, сопутствующие избыточной массе тела намного более обширны, чем было принято считать, и в значительной степени связаны с развитием системной воспалительной реакции [36, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 515, 530, 536, 507, 659]. Воспаление относится к числу наиболее распространенных типовых патологических процессов. Помимо острых процессов воспаления выделяют также вялотекущее или хроническое системное воспаление. Под хроническим системным воспалением понимается хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего, ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных факторов воспаления. В отличие от острого воспаления, когда секреция этих факторов увеличивается в десятки и сотни раз, при хроническом системном низкоградуированном воспалении она повышается всего в 3-5 раз. Вызывает интерес наличие связи между увеличением массы тела и наличием субклинического хронического воспаления подкожной клетчатки, а также его роль в развитии неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде [36, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 515, 530, 536, 507, 659].

В данный раздел работы включен анализ клинических случаев пациентов, обратившихся в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС РФ в период с 2019 по 2020 гг. для выполнения плановых операций по эстетическим показаниям, направленных на коррекцию контуров тела.

В исследование было включено 89 пациентов. Критериями включения в исследование служили женский пол, возраст 30-60 лет, индекс массы тела 25-29,9, окружность талии более 80 см.

В ходе исследования все пациенты были разделены на две группы. Ведущим критерием выделения групп явилось клиническое течение послеоперационного периода.

Группа 1 – 22 (24,49%) – пациенток со стандартно протекающим раневым процессом в послеоперационный период (СРП).

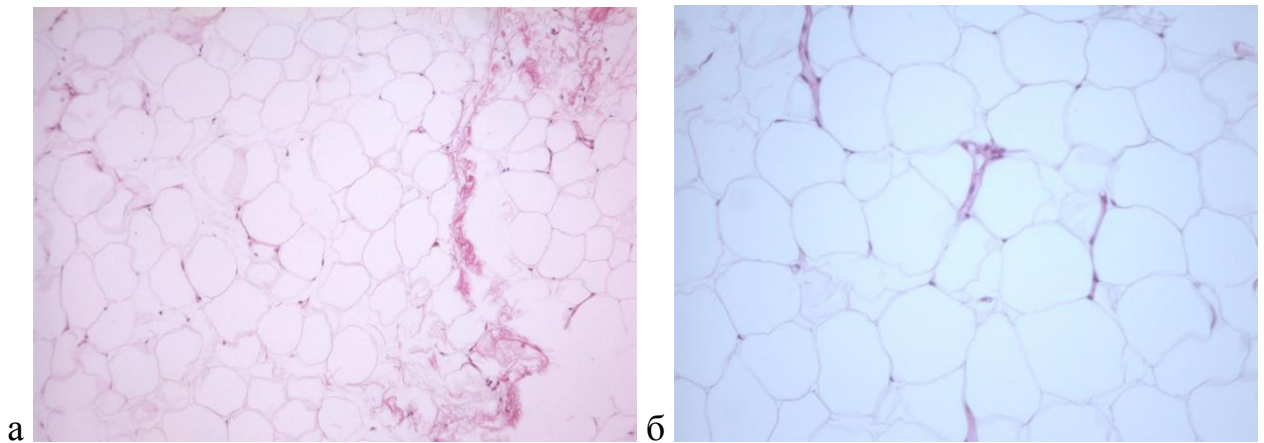
Группа 2 – 67 (75,51%) -пациенток с замедленным и осложненным течением послеоперационного периода (подгруппа 2.1 – 22 (32,65%) – пациенток с замедленным раневым процессом; подгруппа 2.2 – 45 (67,35%) пациенток, с развитием местных послеоперационных осложнений)

Морфологическое исследование подкожной жировой клетчатки проводили с учетом оценки морфологии адипоцитов (форма, размер), сосудов (плотность на 1мм^2 , толщина стенок), междольковой соединительной клетчатки и инфильтрации иммунокомпетентными клетками (имунофенотип, количество).

4.4.2. Гистологическая картина изменений в подкожной жировой клетчатке в зависимости от течения раневого процесса

При гистологическом исследовании выделены два морфологических типа строения подкожной жировой клетчатки: адипоцитарной и адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) (Рисунки 4.23-4.25).

Адипоцитарный тип строения подкожной жировой клетчатки представлен собственно жировой тканью из типовых зрелых адипоцитов с межадипоцитарными мелкими капиллярами, которая имеет дольчатое строение с тонкими прослойками междольковой соединительной клетчатки (Рисунок 4.23, а, б). Данный морфологический тип строения установлен у 27,27% (6 из 22) пациенток 1 группы и не определялся у пациенток 2 группы (0%).



а – типовые адипоциты с мелкими прослойками соединительной клетчатки; б – мелкими капиллярами. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$ (а) и Ув. $\times 200$ (б).

Рисунок 4.23 – Адипоцитарный тип строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с неосложненным послеоперационным периодом

Смешанный адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип строения подкожной жировой клетчатки характеризовался различным соотношением двух тканевых компонентов – жировой и фиброзной. Данный морфологический тип (гистотип) строения подкожной жировой клетчатки установлен у 72,73% (16 из 22) пациенток 1 группы и у 100% (67) пациенток 2 группы (Рисунки 4.24, 4.25, Таблица 4.48).

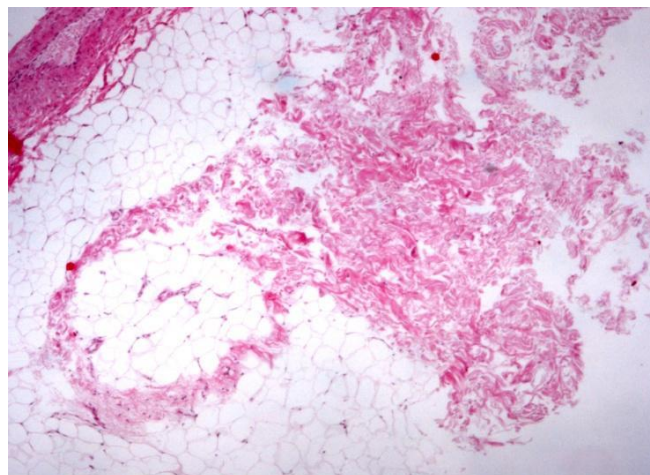


Рисунок 4.24 – Адипоцитарный тип строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с неосложненным послеоперационным периодом: участки преобладания жировой клетчатки в сочетании крупноочаговыми и микронодулярными разрастаниями фиброзной ткани.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$

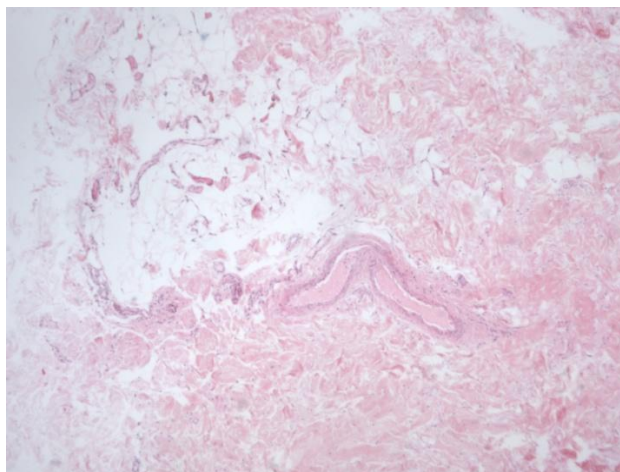


Рисунок 4.25 – Адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с осложненным послеоперационным периодом: неравномерный диффузный рост преимущественно фиброзной ткани с мелкоочаговыми фокусами жировой клетчатки.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$

Таблица 4.48 – Распределение морфологических типов строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с неосложненным (группа 1) и осложненным (группа 2) послеоперационными периодами ($p < 0,05$)

Группы наблюдения (n число пациентов)	Адипоцитарный тип, число пациентов (%)	Адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип, число пациентов (%)	p, Хи-квадрат
Группа 1 (n=22)	6 (27,27%)	16 (72,73%)	0,002*
Группа 2 (n=67)	0	67 (100%)	

Смешанный адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип строения подкожной жировой клетчатки отличался непостоянством фиброзного компонента, характера роста и площади распространения в жировой клетчатке, зрелостью коллагеновых волокон, степенью васкуляризации и клеточной инфильтрации.

Так, у пациенток 1 группы в сравнении с пациентками 2 группы достоверно чаще выявлялся адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип строения подкожной жировой клетчатки с преобладанием адипоцитарного компонента, соответственно, 81,25% (13 из 16) случаев в сравнении с 19,4% (13 из 67) случаев ($p=0,0190$) (Таблица 4.49).

Таблица 4.49 – Соотношение адипоцитарного и фиброзного тканевых компонентов при адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) типе строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с неосложненным (1 группа) и осложненным (2 группа) послеоперационным периодом ($p < 0,05$)

Группы наблюдений (n – количество пациентов с данным гистотипом)	Адипоцитарно-фиброзный тип подкожной жировой клетчатки		p, Хи-квадрат
	с преобладанием адипоцитарного компонента (A>Ф)	с преобладанием фиброзного компонента (Ф>A)	
Группа 1 (n=16)	13 (81,25%)	3 (18,75%)	0,019 *
Группа 2 (n=67)	13 (19,40%)	54 (80,60%)	

Примечание – А – адипоцитарный компонент, Ф – фиброзный компонент.

Адипоцитарный тканевой компонент подкожной жировой клетчатки в адипоцитарном типе и адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) типе с преобладанием адипоцитарного компонента имеет типовое схожее строение и состоит из зрелых адипоцитов (Рисунки 4.23, 4.24).

При морфометрическом исследовании средние размеры адипоцитов у пациенток 1 группы при данных двух гистотипах строения подкожной жировой клетчатки не имели достоверных отличий и составили, соответственно, 79 мкм и 82 мкм (Таблица 4.50).

Таблица 4.50 – Средний размер адипоцитов подкожной жировой клетчатки при адипоцитарном типе и адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) типе с преобладанием адипоцитарного компонента у пациенток с неосложненным послеоперационным периодом (1 группа)

Морфологический тип подкожной жировой клетчатки, (n – количество наблюдений)	Средний размер адипоцитов, мкм Me (min-max)	p, тест Манна-Уитни
Адипоцитарный, n=6	79 (45-125)	$p > 0,05$
Адипоцитарно-фиброзный с преобладанием адипоцитарного компонента, n=16	82 (35-138)	–

Так же в группе 1 выявлен фокальный анизоадипоцитоз, характеризующийся сочетанием крупных адипоцитов (от 125 мкм до 138 мкм) и средних размеров (от 50 мкм до 80 мкм) округлой формы. В зоне фиброза

фокально определялись адипоциты с признаками атрофии мелких размеров (от 20 мкм до 35 мкм) полигональной и неправильной формы.

Участки фиброзной клетчатки у пациенток 1 группы с адипоцитарно-фиброзным типом строения подкожной жировой клетчатки имели неравномерный очаговый характер роста от мелких фокусов рыхлой стромы до крупных очагов и тяжей грубоволокнистой стромы с формированием мелкоузловых структур жировой клетчатки.

Разрастание фиброзной ткани в подкожной жировой клетчатке сочеталось с зонами атрофии жировой клетчатки, уменьшением размеров адипоцитов. Средний размер адипоцитов при этом адипоцитарно-фиброзном типе строения подкожной жировой клетчатки с преобладанием фиброзного компонента был достоверно ниже у пациенток 2 группы в сравнении с пациентками 1 группы, соответственно, 59 мкм в сравнении с 70 мкм (Таблица 4.51).

Таблица 4.51 – Средний размер адипоцитов подкожной жировой клетчатки при адипоцитарно-фиброзном типе строения с преобладанием фиброзного компонента у пациенток с неосложненным (1 группа) и осложненным (2 группа) послеоперационным периодом

Количество пациенток С адипоцитарно-фиброзным типом с преобладанием фиброзного компонента (Ф>А), (n)	Средний размер адипоцитов, мкм Me (min-max)	p, тест Манна-Уитни
Группа 1, n=3	70 (20-100)	p<0,05
Группа 2, n=54	59 (20-112)	–
Примечание – n – число пациенток, которым выполнено морфометрическое исследование размеров адипоцитов (общее число пациенток); А–адипоцитарный компонент; Ф – фиброзный компонент.		

У пациенток 1 группы подкожная жировая клетчатка адипоцитарно-фиброзного типа строения отличалась слабой васкуляризацией и слабой клеточной инфильтрацией (Рисунок 4.26).

Мелкие типовые капилляры в жировой клетчатке без патологических изменений сосудистой гистоархитектоники определялись у большинства пациенток 1 группы – в 72,72% (16 человек). В 27,28% (6 человек) обнаружены

очаговое полнокровие сосудов, фокальная гипervasкуляризация с незначительным увеличением количества сосудов, до 5-7 мелких тонкостенных сосудов на площадь 1 мм² (Рисунки 4.26, 4.27) и фокальный периваскулярный фиброз (Рисунки 4.28, 4.29).

Адипоцитарно-фиброзный (воспалительный) тип строения подкожной жировой клетчатки у пациенток 2 группы в сравнении с пациентками 1 группы достоверно чаще характеризовался преобладанием фиброзного компонента, соответственно, 80,60% (54 из 67) случаев в сравнении с 18,75% (3 из 16) случаев ($p < 0,05$) (Таблица 4.49).

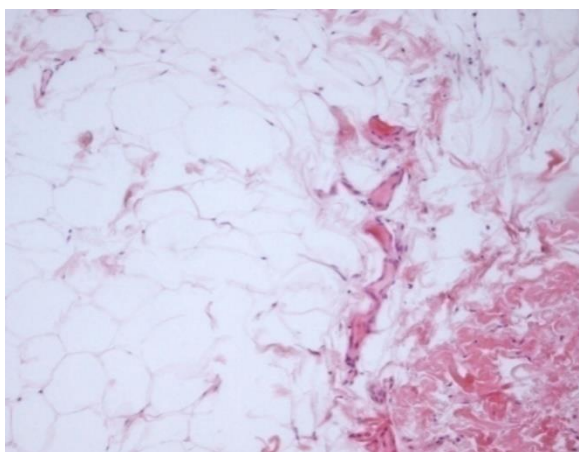


Рисунок 4.26 – Очаговое полнокровие тонкостенных сосудов в зоне жировой клетчатки, слабая клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином.
Ув. $\times 100$

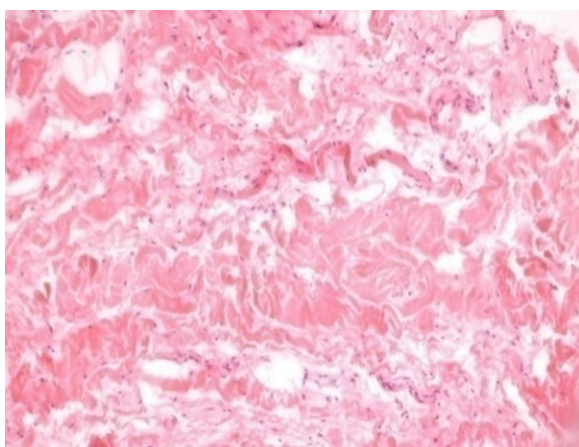


Рисунок 4.27 – Полнокровие тонкостенных сосудов в зоне фиброзной ткани, рассеянная слабая клеточная инфильтрация. Окраска гематоксилином и эозином.
Ув. $\times 100$

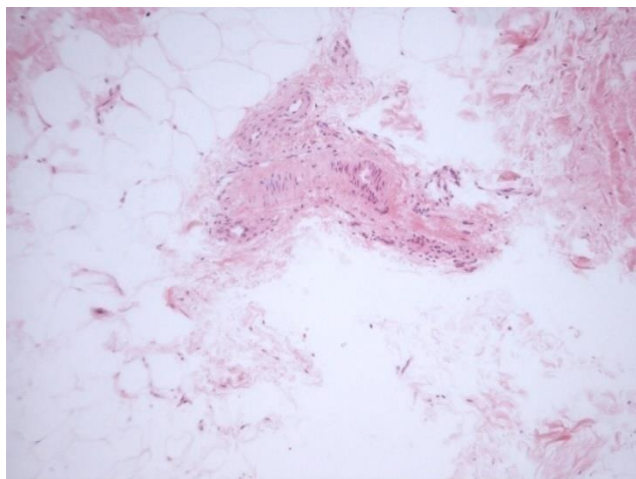


Рисунок 4.28 – Ангиоматоз очаговый в жировой клетчатке с периваскулярным фиброзом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

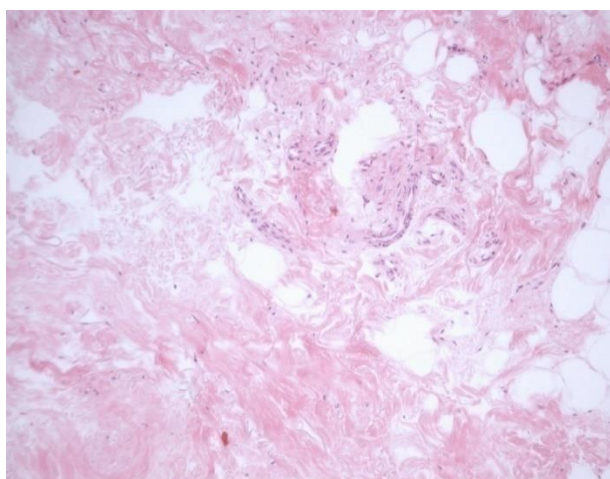


Рисунок 4.29 – Ангиоматоз очаговый в участках фиброзной ткани, сближенные тонкостенные сосуды. Окраска гематоксилином и эозином Ув. $\times 100$

Нарушения сосудистой гистоархитектоники достоверно в 3 раза чаще обнаруживались у пациенток 2 группы в сравнении с пациентками 1 группы, соответственно, в 44,78% (30 из 67) случаев в сравнении с 13,63% (3 из 22) ($p < 0,05$). Выявлены следующие патологические изменения: очаги неоангиогенеза и гиперваскуляризации со значимым увеличением количества сосудов, до 10-15 сосудов на 1 мм^2 , дилатация просветов, изменения формы, появление ветвящихся и удлинённых сосудов с извитыми и кистозно-расширенными просветами, полнокровие сосудов, перифокальный отек, фокальный периваскулярный фиброз, мультифокальный ангиоматоз и утолщение стенок сосудов (Рисунки 4.30-4.32).

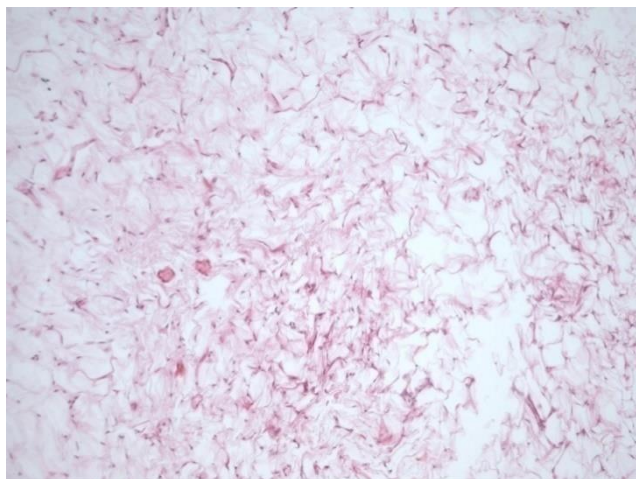


Рисунок 4.30 – Неоангиогенез при адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) строении подкожной жировой клетчатки у пациенток с осложненным послеоперационным периодом: клеточная пролиферация с образованием рыхлой соединительной клетчатки и обилие новообразованных сосудов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

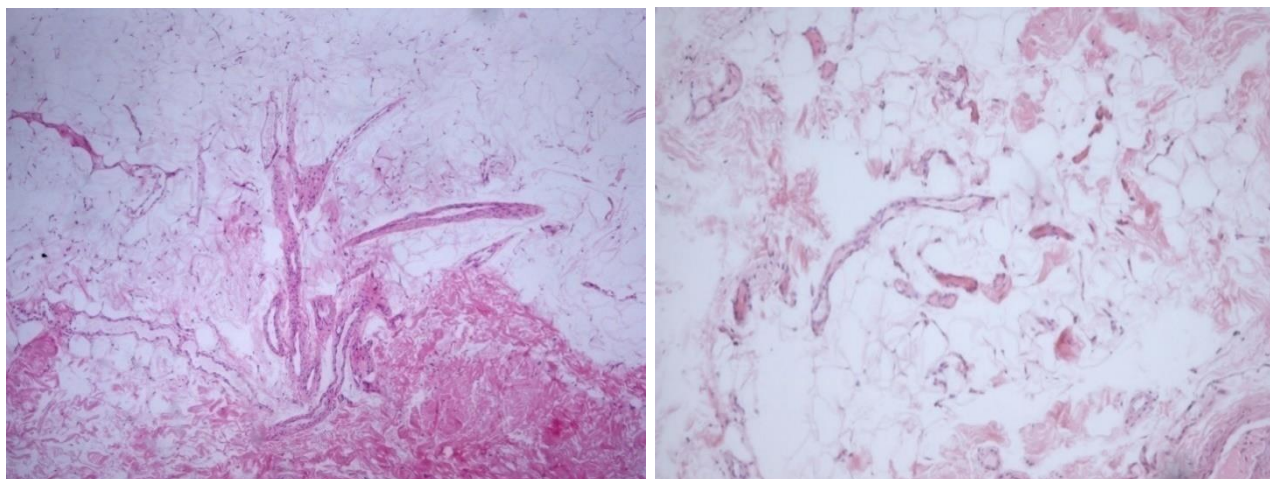


Рисунок 4.31 – Неоангиогенез при адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) типе строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с осложненным послеоперационным периодом: 2-4 – очаги гиперваскуляризации – сеть расширенных и полнокровных сосудов жировой клетчатки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

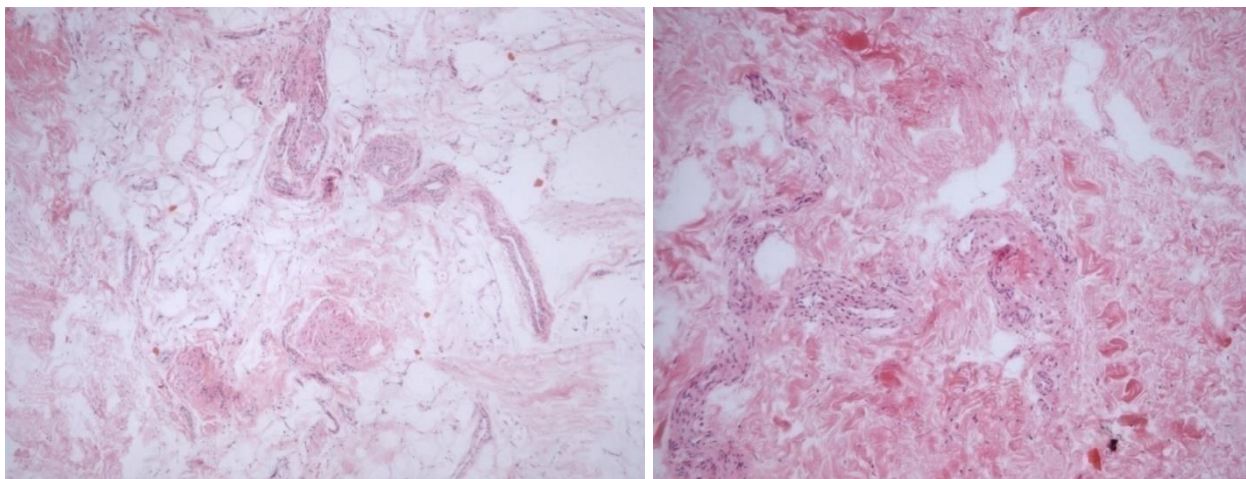
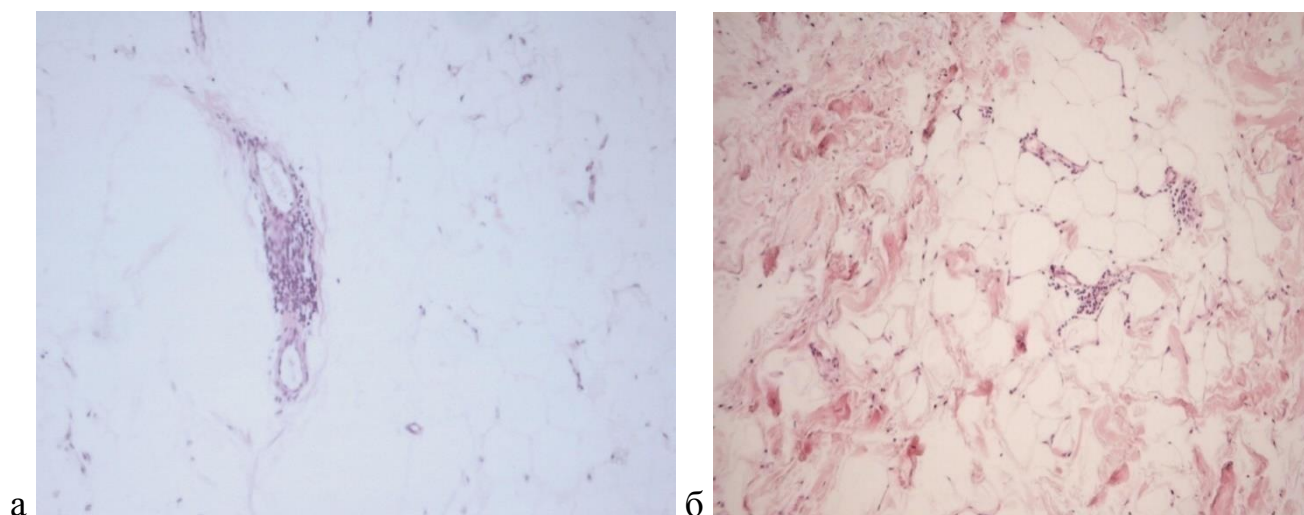


Рисунок 4.32 – Неоангиогенез при адипоцитарно-фиброзном (воспалительном) типе строения подкожной жировой клетчатки у пациенток с осложненным послеоперационным периодом: ангиоматоз и очаговый периваскулярный фиброз. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 100$

Круглоклеточные инфильтраты обнаружены в периваскулярных пространствах и в волокнистой строме в 56,71% случаев (у 38 из 67 пациенток) у пациенток 2 группы и в 18,75% случаев (у 3 из 16 пациенток) у пациенток 1 группы при адипоцитарно-фиброзном типе подкожной жировой клетчатки (Рисунок 4.33, а, б).



а – фокальная; б – диффузная, мультифокальная.

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 200$ (а); ув. $\times 100$ (б).

Рисунок 4.33 – Периваскулярная круглоклеточная инфильтрация

Клеточные периваскулярные инфильтраты сочетались с экссудативным отеком окружающей жировой клетчатки, полнокровием сосудов, пролиферацией эндотелиоцитов.

4.4.3. Результаты иммуногистохимического исследования подкожной клетчатки в зависимости от течения раневого процесса

Оценку показателей локального иммунного ответа в подкожной жировой ткани у пациенток с осложненным и неосложненным послеоперационным периодами выполняли иммуногистохимическим методом.

Определяли следующие показатели локального иммунного ответа: CD20+ В-лимфоциты, CD4+ Т-лимфоциты, CD8+ Т-лимфоциты, CD68+ макрофаги, маркер активации иммунных клеток HLA-DR(II)+.

Подсчет клеток на поле зрения (кл/п.зр) выполняли при увеличении микроскопом $\times 400$ (объектив $\times 40$, окуляр $\times 10$).

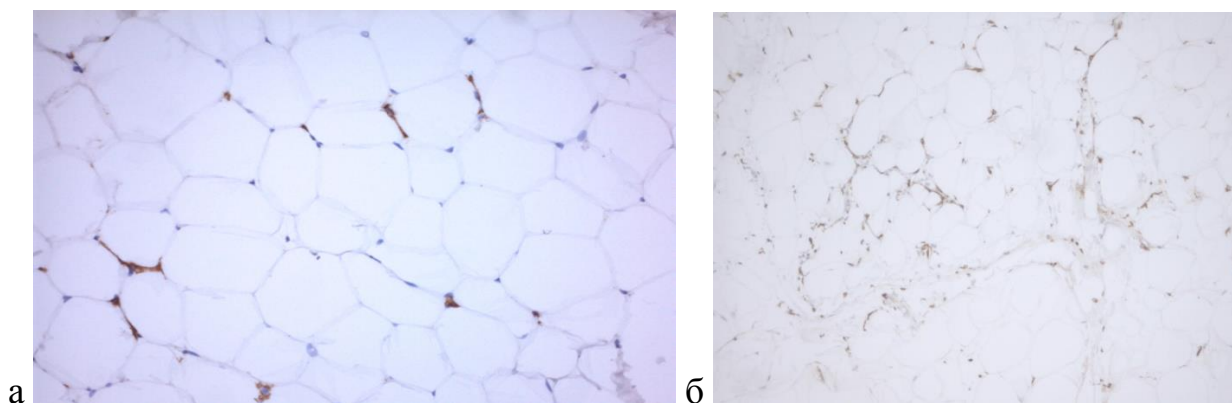
Результаты количественной оценки вышеперечисленных показателей в подкожно-жировой ткани представлены в Таблице 4.52.

Таблица 4.52 – Показатели локального клеточного иммунного ответа в подкожной жировой клетчатке у пациенток с осложненным и неосложненным послеоперационным периодами

Исследуемый показатель	Среднее количество клеток в подкожно-жировой ткани в поле зрения Me (min-max)	
	группа 1 (неосложненный послеоперационный период), n=22	группа 2 (осложненный послеоперационный период), n=67
CD20+ В-лимфоциты	0 (0-1)	1 (0-5)
HLA-DR + клетки	5 (3-10)	8 (3-22)
CD4+Т-лимфоциты	3 (1-8)	6 (0-14)
CD8+Т-лимфоциты	2 (1-5)	2 (0-8)
CD68+ макрофаги	6 (2-10)	11 (4-30)

Основным и постоянным иммунным компонентом подкожной жировой клетчатки у пациенток 1 и 2 групп были CD68+ макрофаги и HLA-DR+

позитивные иммунные клетки, экспрессия которых определялась на межадипоцитарных и стромальных макрофагах, активированных иммунных клетках, в том числе, и на веретеновидных фибробластах, эндотелиоцитах как адипоцитарного, так и фиброзного компонентах подкожно-жировой ткани (Рисунки 4.34, а, б). При этом, среднее количество клеток с экспрессией CD68⁺ и HLA-DR⁺ достоверно было выше у женщин во 2 группе (осложненным послеоперационным периодом) в сравнении с 1 группой; соответственно, 11 кл/п.зр. в сравнении с 6 кл/п.зр- для CD68⁺ клеток и 8 кл/п.зр в сравнении с 5 кл/п.зр. для HLA-DR⁺ клеток.



а – у женщин 1 группы; б – у женщин 2 группы.

Рисунок 4.34 – CD68⁺ экспрессия в подкожно-жировой ткани.

Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 200$

Экспрессия CD68⁺ и HLA-DR⁺ позитивных клеток была выраженной в фиброзном компоненте в сравнении с адипоцитарным как у женщин 1 группы, так и у 2 группы. При этом отмечалось увеличение количества иммунных клеток в периваскулярных зонах.

Экспрессия Т-лимфоцитов CD4⁺ и CD8⁺ выявлялась на единичных рассеянных лимфоцитах, среднее количество которых составило 2-3 кл/п.зр. При этом увеличение CD4⁺ экспрессии у женщин во 2 группе отмечалось за счет CD4⁺ макрофагов (Рисунки 4.35-4.39).

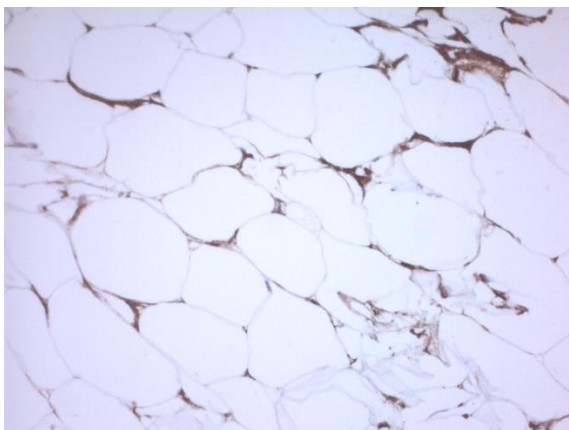


Рисунок 4.35 – CD 4+ экспрессия в подкожно-жировой ткани у женщин 2 группы.
Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 200$

CD20+ В-лимфоцитов в жировой клетчатке не определялись и были обнаружены в периваскулярной зоне фиброзного компонента смешанного адипоцитарно-фиброзного типа подкожной жировой клетчатки (Рисунок 4.36).

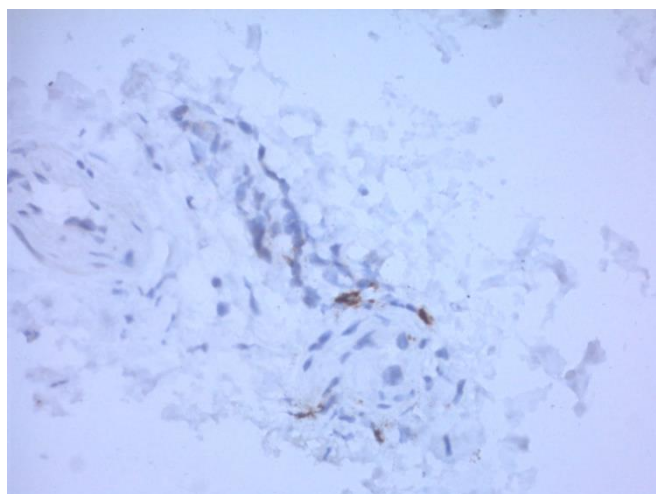


Рисунок 4.36 – CD20 в подкожно-жировой клетчатке:
периваскулярная локализация одиночных В-лимфоцитов.
Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 400$

Среднее количество CD20+ В-лимфоцитов в подкожно-жировой клетчатке у женщин в обеих группах не превышало 1 кл/п.зр. (0,8 и 0,07 кл/п.зр.). Одиночные CD20+ В-лимфоциты обнаруживались фокально, периваскулярно в участках стромально-васкулярного, фиброзного компонентов подкожной жировой клетчатки в 9,1% случаев (2 из 22 пациенток) у пациенток 1 группы и достоверно

чаще у пациенток 2 группы, соответственно; в 35,82% случаев (24 из 67 пациенток) ($p < 0,05$) соответственно.

Фиброзный компонент характеризовался постоянством круглоклеточной инфильтрации у женщин 1 группы. При этом, у 3 пациенток наблюдалось неравномерное диффузное разрастание фиброзного компонента с очагами фокальной компрессионной атрофии жировой ткани, у 13 пациенток – очаговое разрастание фиброзной рыхлой ткани с преобладанием жировой ткани над фиброзной, у 16 пациенток в подкожно – жировой ткани установлено сочетание диффузной пролиферации фибробластов, преадипоцитов, диффузной круглоклеточной лимфоцитарной и очаговой периваскулярной инфильтрации, очаговой пролиферации эндотелиоцитов и неоангиогенеза в виде сети мелких капилляров.

В участках фиброзной ткани пациенток из группы 1 наблюдалась круглоклеточная мононуклеарная инфильтрация: неравномерная диффузная круглоклеточная инфильтрация (13 из 16) и очаговая периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация (3 из 16).

В заключение, необходимо отметить, что у пациентов с осложненным течением раневого процесса достоверно чаще (в 66,7% случаев) определялся адипоцитарно-фиброзный тип с преобладанием фиброзного компонента, атрофией адипоцитов (средний размер 59 мкм), достоверно частыми (в 43,5% случаях) нарушениями сосудистой архитектоники, неоангиогенеза, гипертрофизации, полнокровия и достоверно частой (в 56,4% случаев) круглоклеточной инфильтрацией.

По совокупности проведенного комплексного (морфометрического, гистологического и иммуногистохимического) морфологического исследования выделенный адипоцитарно-фиброзный тип строения подкожной жировой клетчатки с преобладанием фиброзного компонента и повышенным содержанием CD68+клеток и HLA-DR (II) + клеток (Рисунки 4.37, 4.38) является предиктором неблагоприятного прогноза клинического течения послеоперационного периода.

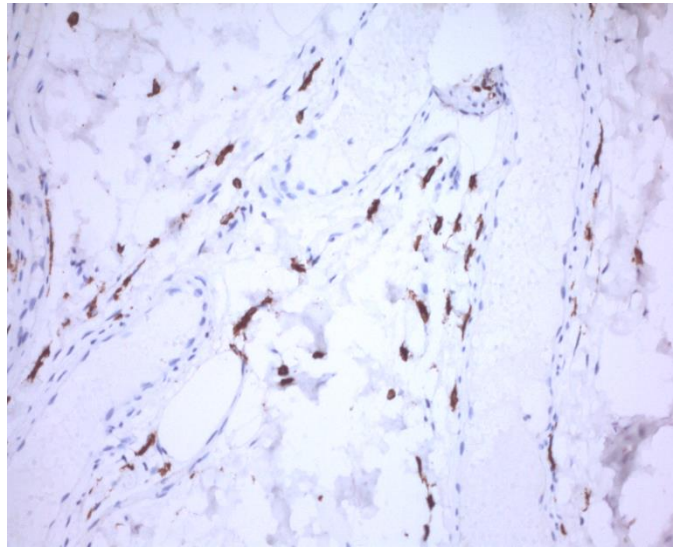


Рисунок 4.37 – H1A-DR (II) + иммунные клетки в подкожно-жировой клетчатке пациенток из группы 1 (периваскулярная локализация).
Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 200$

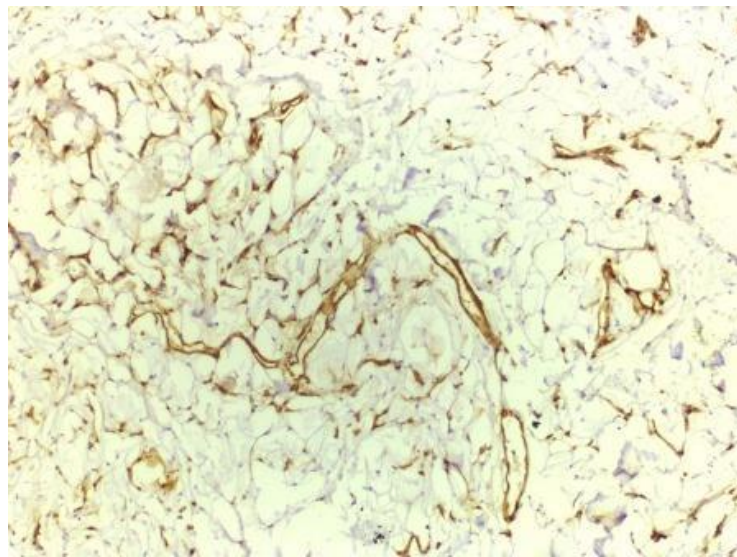


Рисунок 4.38 – H1A-DR (II) + иммунные клетки в подкожно-жировой клетчатке пациенток из группы 2 (периваскулярная локализация).
Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 200$

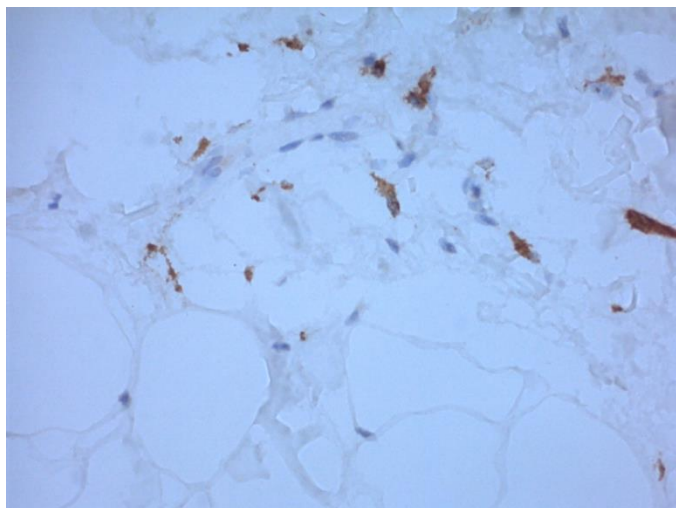


Рисунок 4.39 – CD4 в подкожно-жировой клетчатке: периваскулярная локализация одиночных Т-лимфоцитов.

Иммуногистохимическая реакция увеличение $\times 400$

Совокупность установленных экссудативно-пролиферативных изменений сосудисто-стромального компонента, клеточной инфильтрации с нарастанием количества CD68+позитивных макрофагов и HLA-DR +позитивных иммунных клеток, периваскулярных CD20+ В-лимфоцитов в подкожно жировой клетчатке у пациенток с неблагоприятным течением раневого процесса в послеоперационном период свидетельствуют о проявлении локального хронического воспаления.

Таким образом, стромально-васкулярные зоны подкожной жировой клетчатки являются «Locus minoris resistentiae», а фиброзный компонент подкожной жировой клетчатки можно рассматривать как триггер постоянства поддержания локального хронического воспалительного процесса, персистирующее течение которого активизирует процессы нефиброгенеза и васкулогенеза в окружающей жировой клетчатке. Это, в свою очередь, приводит к последующей атрофии адипоцитов и развитию прогрессирующего фиброза жировой клетчатки [36, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 515, 530, 536, 507, 659].

ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ КОНТУРНОЙ ПЛАСТИКЕ ТУЛОВИЩА

5.1. Предоперационное планирование у пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений при абдоминопластике

Во всех странах мира стремительно растет количество людей, имеющих избыточный вес. По прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожирением в 2035 году каждый второй человек в мире будет иметь как минимум, избыточную массу тела [41, 62, 122, 254, 307, 342, 471].

В современном мире пациенты с избыточной массой тела предпочитают «пойти по легкому пути» и обратиться к пластическим хирургам с целью эстетической коррекции, чем менять образ жизни, пищевые привычки, лечиться у эндокринолога или бариатрического хирурга [41, 62, 122, 254, 307, 331, 342, 471, 537].

Статистические выводы свидетельствуют о большом количестве возможных осложнений контурной пластики туловища. В их число входят: тромбозы магистральных сосудов (0,1-1,3%), гематомы (5,2-7,6%), серомы (31,2-51,5%), в том числе осумкованные (3,4-7,3%), присоединение вторичной инфекции (6,8-11,1%), замедление раневого процесса и формирование длительно незаживающих ран (8,3-11,1%), образование эстетически неприемлемых (гипертрофических и келоидных) рубцов (7,5-12,4%). Все это грозит дополнительными лечебными мероприятиями в послеоперационном периоде, увеличивает стоимость вмешательства и нередко приводит к возникновению юридических последствий врачебной помощи [40, 80, 91, 153, 162, 164, 168, 169, 189, 212, 233, 236, 304].

Проведенное нами исследование патофизиологии причин нестандартно протекающих репаративных процессов у лиц с избыточной массой тела выявило наличие хронического низкоградуированного воспаления подкожной клетчатки, имеющее патогенетическую взаимосвязь с изменением состава кишечной

микробиоты и наличием инсулинорезистентности. Кроме этого, при ретроспективном анализе клинических причин развившихся осложнений после контурной пластики области живота у лиц с избыточной массой тела стало очевидно, что в подавляющем большинстве (98% случаев) осложнения возникали при использовании рутинных техник вмешательства, сопряженных с обширными отслойками тканей в различных плоскостях.

В связи с этим на кафедре пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова была модифицирована и внедрена в клиническую практику методика контурной пластики передней брюшной стенки с предоперационным одномоментным определением необходимого количества удаляемых тканей, сокращенной зоной диссекции и максимальным сохранением перфузии тканей.

В период с 2022 по 2023 год нами прооперировано 30 пациентов с индексом массы тела 25-29,9 кг/м² обратившихся на кафедру пластической хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с целью улучшения контуров передней брюшной стенки.

Все обратившиеся пациенты были женского пола в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст обратившихся 38,4±1,1 год) с индексом массы тела в пределах от 25 до 29,9 кг/м² (средний индекс массы тела 26,4±1,4).

Всем пациентам, после проведенного предоперационного обследования выполнялась пластика передней брюшной стенки по предложенной нами методике.

5.2. Разработка способа эстетической операции на передней брюшной стенке с учетом индивидуальных особенностей тканей пациента

Обследование пациента выполнялось амбулаторно. По завершению амбулаторного этапа обследования пациенты осматривались терапевтом для получения заключения о состоянии здоровья и допуска к проведению планового хирургического вмешательства по эстетическим показаниям. Поступление в стационар производилось в день операции. Прием жидкости и пищи исключался

за 10 часов до поступления в стационар. Предоперационная подготовка включала введение низкомолекулярного гепарина (Клексан) за 12 часов до операции в дозировках в соответствии с массой тела. Для профилактики тромбоземболических осложнений индивидуально подбирали компрессионные чулки.

В день операции пациентка повторно осматривалась терапевтом и анестезиологом. За сорок минут до операции выполнялась антибиотикопрофилактика антибиотиком широкого спектра действия (Цефтриаксон) в необходимой суточной дозе.

Перед операцией выполнялось фотодокументирование внешнего вида пациентки в вертикальном положении во весь рост в пяти стандартных проекциях: анфас, профиль справа, профиль слева, вполоборота справа, вполоборота слева (Рисунок 5.1).



Рисунок 5.1 – Фотографирование пациентки перед проведением абдоминопластики по предложенной нами методике

Предоперационная разметка выполнялась в вертикальном положении с опущенными руками. Отмечались срединная линия туловища, срединные подмышечные линии справа и слева. Обозначался предполагаемый разрез, имеющий дугообразную вогнутую в каудальном направлении форму, нижняя точка разреза по срединной линии в надлобковой области на 4 см выше лонного сочленения, латерально вправо и влево разрез поднимался на уровень передних подвздошных осей и заканчивался на уровне срединных подмышечных линий. Затем в положении пациента сидя с расслабленной спиной при помощи щипковой пробы определялось необходимое количество удаляемых тканей по среднеключичным линиям справа и слева и отмечалась верхняя граница разреза на 1 см ниже точек, определенных при щипковой пробе.

Затем в горизонтальном положении пациентки определялись пальпаторно латеральные границы прямых мышц живота, линии разметки выполнялись по этим границам. Таким образом определялась зона диссекции тканей в форме колокола. Последним этапом разметки было обозначение участка в надлобковой области в котором необходимо сохранить жировую клетчатку для дальнейшей адекватной адаптации краев раны и сохранения лимфатических коллекторов (Рисунок 5.2).

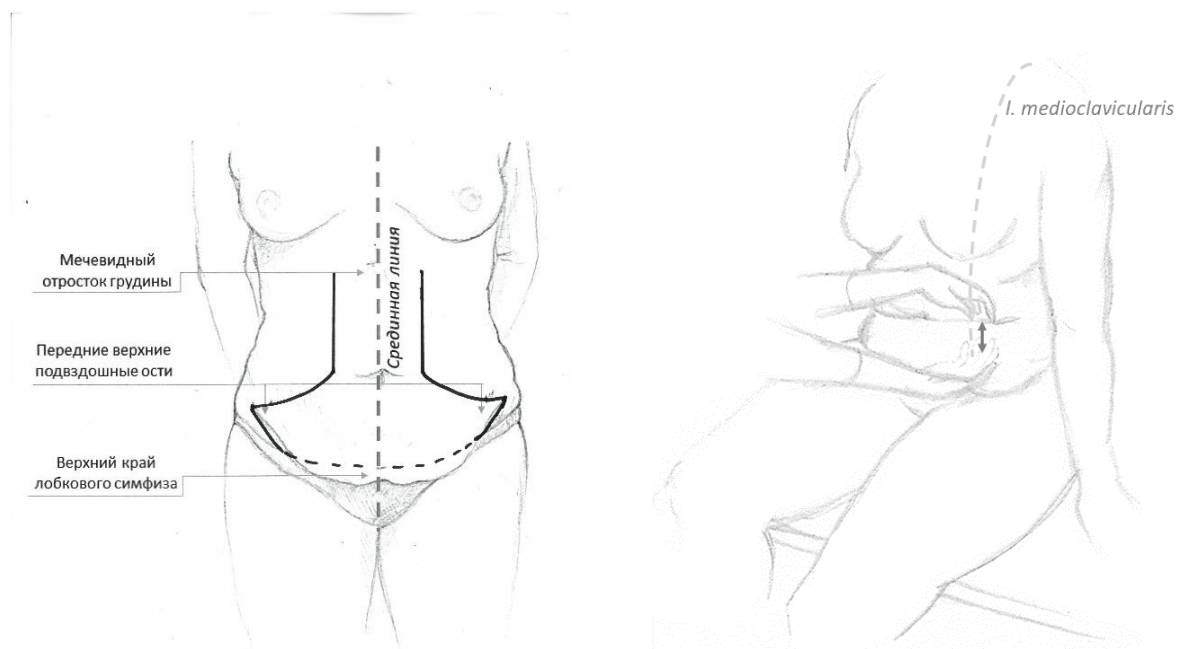


Рисунок 5.2 – Схема модифицированной предоперационной разметки

Затем пациентка направлялась в операционную, где в условиях эндотрахеального наркоза, в положении лежа на спине с отведенными под углом 30 градусов руками выполнялась пластика передней брюшной стенки. После трехкратной обработки операционного поля раствором антисептика. Согласно линиям предварительной разметки, выполнялось рассечение кожи и подкожной клетчатки в надлобковой области до апоневроза прямых мышц живота с сохранением участка клетчатки 3 см и листков фасции Скарпы в надлобковой области. Затем единым блоком иссекались ткани в горизонтальном участке разметки. Пупочное кольцо отделялось от окружающей его кожи с сохранением пупочной ножки. По мере необходимости выполнялся гемостаз. Дальнейшая диссекция проводилась вертикально исключительно в границах прямых мышц живота. Интраоперационно проводилась оценка диастаза краев прямых мышц живота. При наличии диастаза более 2,0-2,5 см выполнялось его устранение путем создания дубликатуры двухрядными П-образными швами нитью Этибонд 1/0. Гемостаз. Затем операционный стал сгибался под углом 20 градусов и лоскут в зоне диссекции смещался каудально (Рисунки 5.3, 5.4).

Лоскут фиксировали 2 или 3 узловыми швами нитью викрил 0- по средней линии, по два фиксирующих шва накладывалось по наружным границам прямых мышц живота и один на середине расстояния между пупочной ножкой и каудальным краем раны. Определялось новое местоположение пупка на 7 см кверху от линии соединяющей передневерхние ости подвздошной кости. Акцепторное ложе для пупочного кольца формировалось путем разреза кожи в виде перевернутой латинской буквы V, пупок вшивался согласно разметке нитями пролен 5/0. Устанавливались два активных дренажа по Редону справа и слева. Операционный доступ закрывался послойно, на подкожную клетчатку накладывались узловые инвертированные швы нитями викрил 2/0, 3/0, кожа ушивалась интрадермальным непрерывным швом по Холстеду нитью монокрал 4/0. На область шва накладывалась асептическая пластырная повязка. Заканчивалась операция надеванием на пациентку компрессионного белья. Ход операции представлен на Рисунке 5.8, а-к. Отдаленные результаты операции представлены на Рисунках 5.9-5.12.

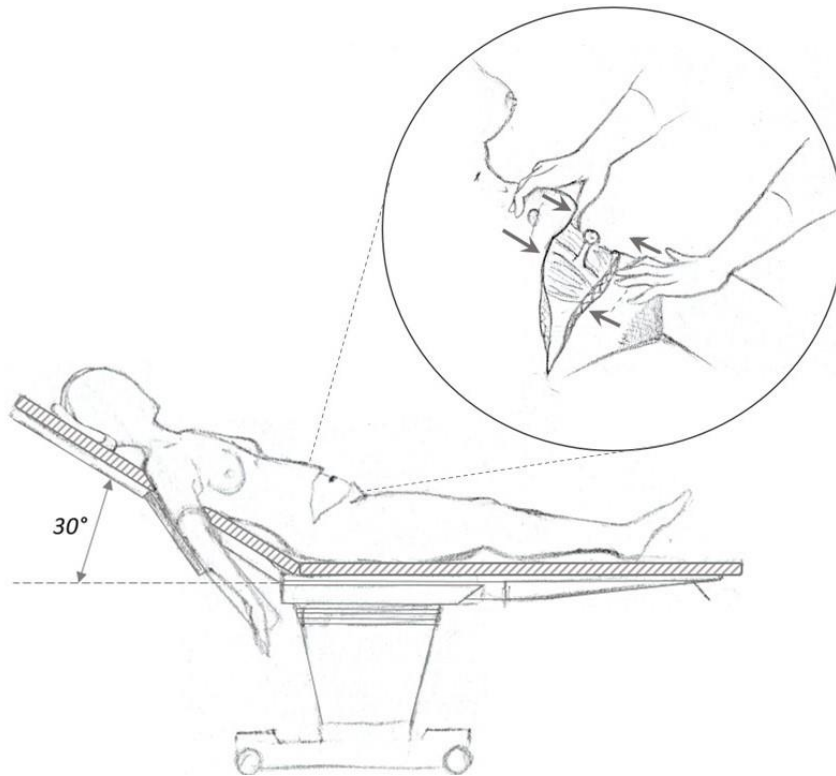


Рисунок 5.3 – Положение пациента на операционном столе перед началом этапа редрапировки кожного-жирового лоскута

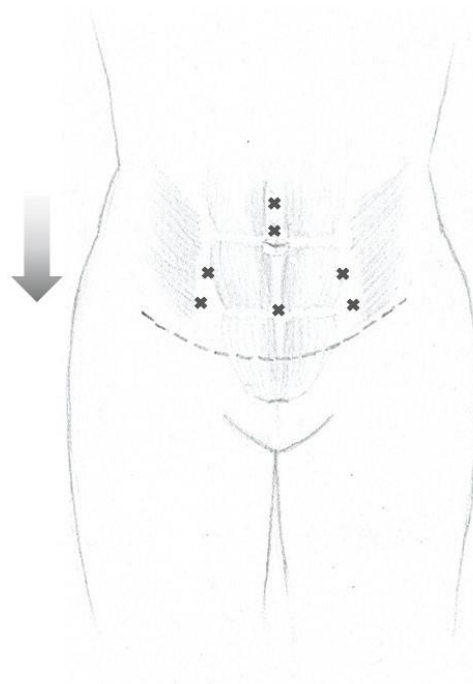


Рисунок 5.4 – Схема фиксации кожно-жирового лоскута к дну раны

После операции пациентка проводила два часа в палате пробуждения, затем переводилась в палату стационара, в которой находилась 1-2 суток до момента

выписки из стационара. В зависимости от объема и характера раневого отделяемого дренажи удалялись через 24, 36 или 48 часов после вмешательства.

Среднее операционное время составило $120,0 \pm 28,15$ минут. В зависимости от общего состояния пациенты выписывались из стационара в течение 24-48 часов после операции. Средний срок госпитализации составил $24 \pm 3,5$ часа.

Контроль за состоянием больных проводился путем клинического наблюдения на 1, 2, 5, 7, 14 сутки после абдоминопластики, далее через 1,5 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев. Оценивалась скорость восстановления целостности кожных покровов, наличие или отсутствие сером, гематом, нарушения перфузии краев раны, лигатурных свищей, а также выраженность болевого синдрома.

Во время нахождения в стационаре 20% пациентов ($n=6$) оценивали болевой синдром как «сильная боль»; 70% ($n=21$) отмечали умеренную боль в раннем послеоперационном периоде; 10% пациентов ($n=3$) указывали на слабую боль в области вмешательства. Крайних значений в оценке боли («боли нет вообще», «очень сильная боль») на этапе стационарного лечения отмечено не было ($n=0$).

На амбулаторном этапе на пятые сутки 3% пациентов ($n=1$) отмечали сильную боль; умеренную боль описывали 40% пациентов ($n=12$); характеризовали болевой синдром как «слабый» 57% ($n=17$) пациентов. На седьмые сутки после операции 5 человек (17%) отмечали умеренную боль, тогда как слабую боль описывали 18 человек (60%), 7 пациентов (23%) на седьмые сутки после операции не отмечали боли как таковой [184].

На 14 сутки после вмешательства 100% ($n=30$) пациентов не отмечали болевого синдрома.

На протяжении всего периода наблюдения гематомы у пациентов после контурной пластики передней брюшной стенки выявлены не были.

За весь период наблюдения мы отметили однократный случай (3%, $n=1$) развития серомы в послеоперационном периоде. Серома возникла на пятые сутки с после операции и опорожнилась самостоятельно через сформировавшийся лигатурный свищ. Размер свищевого дефекта составил 1 см в длину 0,5 см в ширину

(6 см²). Локализация лигатурного свища была на левой половине подпупочной области на 1 см латеральнее срединной линии по ходу шва после абдоминопластики.

Данное состояние потребовало дополнительного амбулаторного лечения, продолжительностью 17 суток. Лечение заключалось в аутолитической очистке раны (перевязки с серебросодержащими препаратами 1 раз в два дня), хирургической обработке раны и наложении вторичных швов. Срок восстановления целостности кожных покровов в этом случае составил 17 суток.

Также мы наблюдали два случая (6%, n=2) развития лигатурных свищей без развития серомы. 1 пациент на 21 сутки после вмешательства, 1 пациент через 8 месяцев после вмешательства. В обоих вышеуказанных случаях целостность кожного покрова восстановилась самостоятельно в течение трех суток и не потребовала дополнительного местного лечения.

Таким образом при статистическом сравнении полученных нами результатов с результатами после проведения абдоминопластики по общепринятой методике с широкой зоной диссекции можно заключить, что среднее время, затраченное на вмешательство сократилось на $60,0 \pm 36,3$ минуты (Рисунок 5.5).

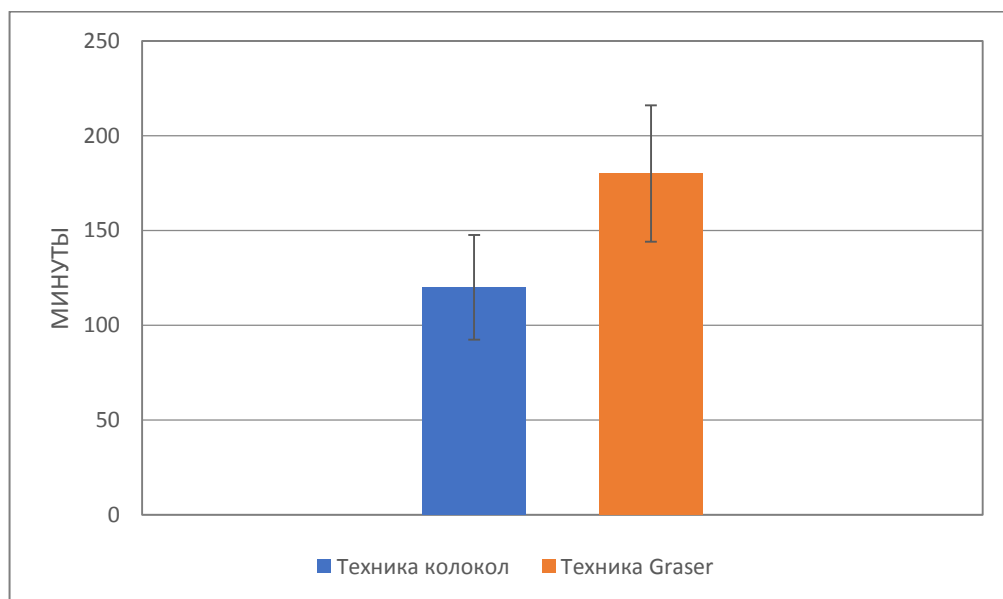


Рисунок 5.5 – Среднее время, затраченное на контурную пластику передней брюшной стенки ($p \leq 0,05$)

Частота развития гематом сократилась на 100% (Рисунок 5.6).

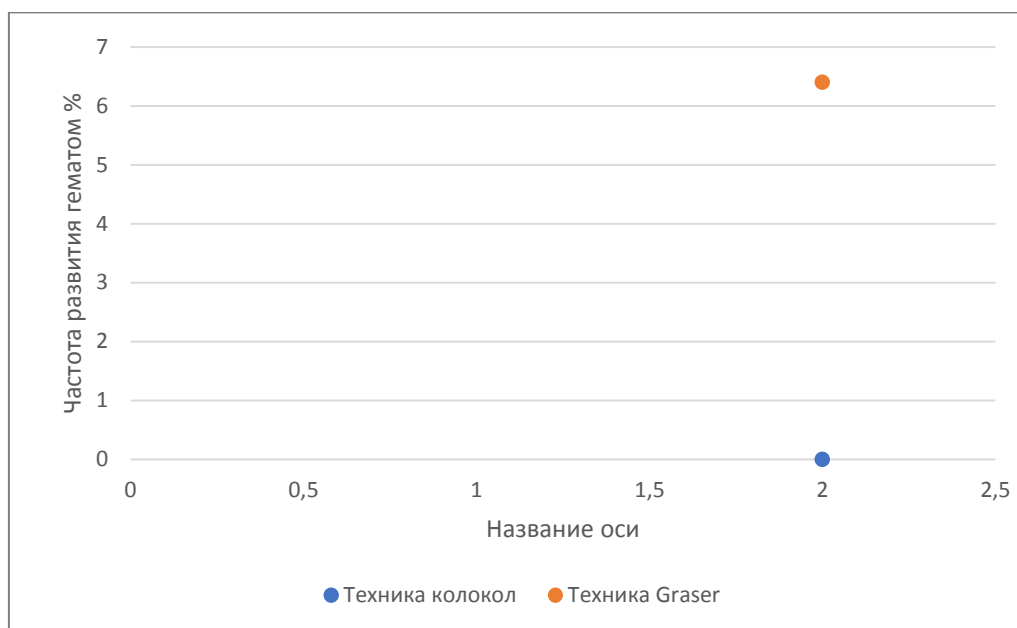


Рисунок 5.6 – Частота развития гематом после контурной пластики передней брюшной стенки ($p \leq 0,05$)

Серомы наблюдались с частотой меньшей в 30 раз (Рисунок 5.7).

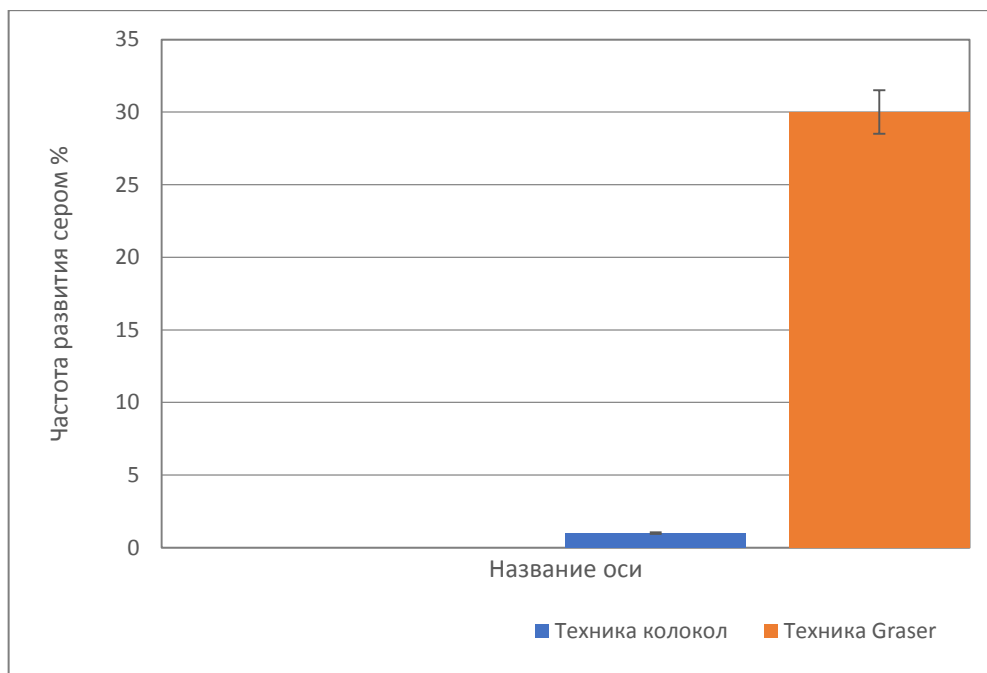
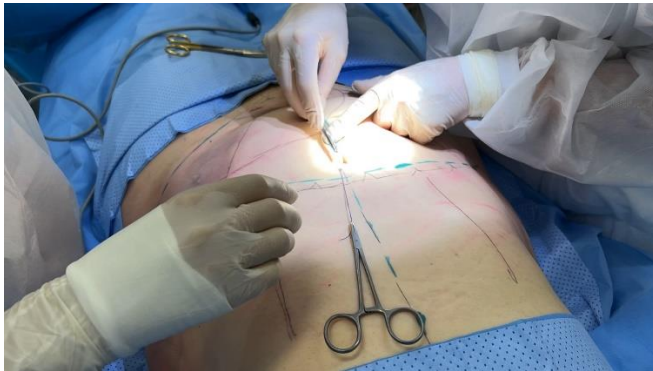


Рисунок 5.7 – Частота развития сером после контурной пластики передней брюшной стенки ($p \leq 0,05$)

Таким образом предложенную нами модифицированную технику пластики контура передней брюшной стенки, суть которой состоит в дооперационном определении количества удаляемых тканей, интраоперационном сокращении зоны диссекции тканей с последующим устранением полости путем фиксации лоскута к дну раны можно рассматривать как наиболее приемлемый вариант операции для пациентов с избыточной массой тела.



а – начало операции;



б – выделение пупочного кольца;



в – выполнение нижнего разреза;



г – выполнение верхнего разреза;



д – начало удаления тканей единым блоком;



е – завершение удаления тканей единым блоком;



ж – фиксация лоскута;



з – фиксация лоскута (продолжение);



и – фиксация лоскута;



к – завершение операции.

Рисунок 5.8 (а-к) – Ход операции

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка К. 36 лет, обратилась в клинику с жалобами избыточный вес и неудовлетворительный контур передней брюшной стенки. Проведено комплексное обследование в соответствии с разработанным клиничко-лабораторным алгоритмом прогнозирования рисков. Выполнена корригирующая операция с применением предложенной усовершенствованной хирургической методики. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. По дренажу за первые сутки 15 мл серозного отделяемого. Дренаж удален на первые сутки после операции. Болевой синдром пациенткой оценивался как слабый. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии через 36 часов после операции. Швы удалены в амбулаторных условиях на 10-е сутки. Результат признан удовлетворительным.



Рисунок 5.9 – Сравнение контура передней брюшной стенки до и после (через 45 дней после оепарции) операции анфас и полоборота

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка А. 42 года. Обратилась в клинику с жалобами на неудовлетворительный контур области живота и рубец после верхне-срединной лапаротомии. На этапе предоперационной подготовки использован разработанный диагностический алгоритм. Вмешательство выполнено по оригинальной хирургической технике и дополнено пластикой рубца после верхне-срединной лапаротомии. Послеоперационное течение без особенностей. За сутки по дренажу 23 мл серозного отделяемого. Болевой синдром оценен пациенткой как умеренный. Срок госпитализации составил 36 часов. Целостность кожных покровов восстановлена на 14 день. Швы удалены. Получен положительный эстетический результат.



Рисунок 5.10 – Сравнение контура передней брюшной стенки до и после (через 180 дней после операции) операции анфас и полоборота

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка Г. 50 лет обратилась в клинику с жалобами на неудовлетворительный контур передней брюшной стенки. Проведено комплексное обследование в соответствии с разработанным клинико-лабораторным алгоритмом прогнозирования рисков. Выполнена корригирующая операция с применением предложенной усовершенствованной хирургической методики. Послеоперационный период протекал гладко, без осложнений. За сутки по дренажу 15 мл серозного отделяемого. Болевой синдром оценен пациенткой как незначительный. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии на следующие сутки (через 24 часа). Целостность кожных покровов восстановлена за 10 дней, швы удалены через 10 суток после операции.



Рисунок 5.11 – Сравнение контура передней брюшной стенки до и после (30 дней после операции) операции по оборота справа и слева

Клинический случай № 4

Пациентка К. 55 лет обратилась в клинику с жалобами на нарушение эстетического контура передней брюшной стенки.

Предоперационное обследование: в ходе предоперационного обследования у пациентки выявлено ожирение 1 степени и повышение уровня инсулина до 19,1 мкЕд/мл, для снижения массы тела и уровня инсулина пациентка была направлена на лечение к эндокринологу. За 5 месяцев лечение индекс массы тела у данной пациентки стал 24,5 кг/м², уровень инсулина снизился до 9,6 мкЕд/мл. Риски проведения операции признаны минимальными.

Выполнена абдоминопластика с применением модифицированной техники, направленной на сокращение зоны диссекции и ликвидацию полостей (разработанная нами техника).

Послеоперационное течение: гладкое, без признаков инфекции, гематомы или серомы, мобилизация с первых суток, за сутки по дренажу 18 мл сукровичного отделяемого, дренаж удален на первые сутки после операции. Обезболивание не требовалось.

Исход: Выписана на амбулаторное лечение через 36 часов в удовлетворительном состоянии. Швы сняты на десятые сутки – заживление хирургических ран первичным натяжением. Пациентка оценивает результат как хороший.



Рисунок 5.12 – Сравнение контура передней брюшной стенки до и после (через 180 дней) операции анфас и поборота

ГЛАВА 6. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭТАП ИССЛЕДОВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕНИЯМИ ПОСЛЕ КОНТУРНО-ПЛАСТИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

6.1. Клиническая картина и анализ эффективности физических методов лечения местных осложнений после контурной пластики

В данный этап исследования было включено 254 пациента: в группе 1 (стандартная хирургическая обработка ран острым путем с последующим наложением влажно-высыхающих повязок с раствором антисептика) – 137 пациентов; в группе 2 (ультразвуковая очистка ран с их последующим ведением с использованием аппарата управляемого отрицательного давления) – 117 наблюдений.

Для включения пациентов в исследование были избраны следующие критерии: наличие длительно незаживающих ран кожи (отсутствие признаков эпителизации в течение сроков, характерных для ран подобного типа или локализации (7-21 сутки); возраст пациентов от 30 до 60 лет.

При анализе распределения больных по возрасту и полу выявлено: группы идентичны, каких-либо достоверных различий не обнаружено. Установлено, что основная масса больных в первой и во второй группе приходится на наиболее трудоспособный возраст, т.е. 31-59 лет.

Как было показано ранее в главах 3 и 4 клиническая картина, морфологические, цитологические и иммуноцитохимические параметры в области длительно незаживающих ран имеют существенные особенности, которые обусловлены развитием и персистенцией воспаления, а именно: наличие значительного количества раневого детрита, одновременное присутствие в ране критериев протекания всех трех фаз раневого процесса, макрофагально-моноцитарная инфильтрация вплоть до развития продуктивного воспаления, малое количество фибробластов, миофибробластов и волокон.

Установлено, что при поступлении в стационар во всех наблюдениях клиническая картина длительно незаживающих ран была представлена различными по форме и локализации раневыми дефектами покровных тканей (область головы, область груди, область живота, нижние конечности), у подавляющего большинства (94%) больных раневая поверхность была покрыта наложениями фибрина, грануляционная ткань имела следующие характеристики: вялый рост, бледный цвет, адгезивная способность низкая, краевая эпителизация была слабовыраженной.

В обеих группах размеры раневого дефекта варьировались от 1,9 до 21,1 см². Преимущественно встречались раны площадью от 6 до 19 см² (у 156 (61,3%) пациентов), у 92 (36,4%) больных – от 5,9 до 3,9 см², а в 6 (2,3%) случаях размер язвы составил от 1,9 до 4 см². Это длительно незаживающие раны в области головы, средняя площадь язвенного дефекта составила $8,2 \pm 1,9$ см² (Рисунок 6.1).

Оценку эффективности применяемого лечения проводили во время ежедневного контрольного осмотра путем визуальной оценки состояния длительно незаживающей раны, ее планиметрии, цитологического и бактериологического исследований. Клиническое течение раневого процесса оценивали на основании сроков полного очищения ран от раневого детрита некротических тканей, появления и роста грануляционной ткани начала краевой и островковой эпителизации ран, уменьшение явлений перифокального воспаления.

Для точной динамической регистрации планиметрических параметров раневого дефекта использовалось мобильное приложение +WoundDesk (Япония), основанное на использовании фотокамеры смартфона с операционной системой Android. При выполнении снимка используется индикаторная шкала «+WD» (предоставляется создателями приложения), с помощью которой распознаются контуры исследуемой раны.

В ходе исследования было установлено, что выполнение так называемой стандартной регулярной хирургической обработки хронических длительно незаживающих ран, предусматривающее их обработку острым путем, в том числе ложкой Фолькмана, не может считаться адекватным и эффективным в виду

нерадикальной элиминации раневого детрита, а также травматизации грануляционной ткани, зон очаговой и краевой эпителизации.



Рисунок 6.1 – Длительно незаживающие раны после пластических операций

Вторая и третья фазы раневого процесса при проводимом лечении (сочетание ультразвуковой обработки ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления) клинически характеризовались сокращением площади дефекта, активным ростом грануляционной ткани, уменьшением количества раневого отделяемого, появлением краевой эпителизации. Грануляционная ткань в случае сочетания данных методов физического воздействия имела следующие характеристики: активный рост, ярко-красный цвет и высокую адгезивную способность (Таблица 6.1).

Таблица 6.1 – Сравнительная оценка клинического состояния длительно незаживающих ран в группах сравнения

Анализируемый показатель	При поступлении в стационар		Перед этапом хирургического закрытия раны	
	группа 1 (n=137)	группа 2 (n=117)	группа 1 (n=137)	группа 2 (n=117)
Болевой синдром:				
• сильный	123	111	–	–
• слабый	14	16	60	7
• отсутствует	–	–	77	110
Количество детрита:				
• обильное	134	113	–	–
• умеренное	3	4	44	2
• отсутствует	–	–	93	115
Отек тканей:				
• сильно выраженный	90	101	–	–
• слабо выраженный	47	16	44	10
• отсутствует	–	–	93	107
Гиперемия тканей:				
• сильная	112	100	–	–
• слабая	15	17	42	5
• отсутствует	–	–	95	112
Грануляционная ткань:				
• выполняет всю рану	–	–	102	117
• островки	50	33	35	–
• отсутствует	87	84	–	–
Эпителизация:				
• краевая	24	10	136	117
• нет	113	107	1	–

Планиметрическая оценка длительно незаживающих ран проводилась при поступлении пациентов в стационар и перед их этапом хирургического закрытия раневых дефектов, при этом было установлено, что в первой группе (стандартная острая обработка ран с последующим использованием повязок с антисептиками) сокращение площади раневого дефекта к этапу хирургического закрытия составило в среднем $13,1\% \pm 0,8$, в то время как во второй группе (обработка ран ультразвуком с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления) сокращение площади раневого дефекта произошло в среднем на $38,9 \pm 1,1\%$ в этот же срок наблюдения ($p < 0,05$).

6.2. Цитологическая, иммуноцитохимическая картина и анализ эффективности физического воздействия на местные раневые осложнения

Установлено, что на этапе поступления в стационар (т.е. до начала хирургического лечения) цитологическая картина длительно незаживающих ран характеризовалась наличием вялотекущего хронического воспаления, о чем свидетельствует выявление в препаратах некротического раневого детрита и значительного количества погибших полиморфноядерных лейкоцитов (нейтрофилов) с признаками незавершенного фагоцитоза. Бактерии обнаруживались в большом количестве и были представлены стафилококками, энтеробактериями и грамотрицательными бактериями. Стафилококки, в основном, были представлены эпидермальным стафилококком, однако присутствовал и золотистый стафилококк; энтеробактерии были представлены *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*; группа неферментирующих грамотрицательных бактерий включала *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Agrobacterium faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*. Данные представлены в Таблицах 6.2-6.4

Малое количество клеток фибропластического ряда в тканях свидетельствовало об отсутствии перехода раневого процесса во вторую фазу (Таблица 6.1). На фоне проводимого лечения с применением ультразвуковой

обработки ран в сочетании с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления цитологическая картина ран имела существенную динамику (Таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Параметры цитограмм пациентов с длительно незаживающими ранами при поступлении в стационар

Локализация раны	Анализируемые показатели												
	микрофлора*			детрит	нейтрофилы	макрофаги	лимфоциты	кератиноциты	фибробласты	фагоцитоз		грануляционная ткань	фибрин
	кокки	палочки	бактероиды							завешенный	незавершенный		
Область головы	++ +	+	+	+++	49,1 ±5,5	11,6 ±1,8	3,4 ±0,4	9,5 ±0,8*	1,6 ±0,2*	+	+	-	±
Область Груды	++ +	++	++	+++	51,2 ±4,3	12,6 ±1,4	3,3 ±0,3	4,5 ±0,8	1,2 ±0,3	-	+	-	±
Область живота	++ +	++	++ +	+++	53,1 ±5,5*	15,6 ±1,6	3,4 ±0,4	2,5 ±0,4*	1,2 ±0,2	-	+	-	±
Нижние конечности	++ +	+++	++ +	+++	67,1 ±5,1*	16,5 ±1,7*	4,3 ±0,4	2,3 ±0,2	1,1 ±0,1*	-	+	-	±

Примечание – * $p < 0,05$ – достоверно; – нет; + незначительное количество; ++ умеренное количество; +++ много.

Таблица 6.3 – Параметры цитограмм пациентов с длительно незаживающими ранами перед этапом хирургического закрытия ран с учетом выбора метода их подготовки

Локализация раны	Группы сравнения	Анализируемые показатели												
		микрофлора*			детрит	нейтрофилы	макрофаги	лимфоциты	кератиноциты	фибробласты	фагоцитоз		грануляционная ткань	фибрин
		кокки	палочки	бактероиды							завешенный	незавершенный		
Область головы	гр.1	+	+	-	±	18,1 ±2,5*	6,6± 0,7*	2,1± 0,2*	18,5± 1,1*	14,3± 0,9*	+	+	+	±
	гр.2	+	-	-	-	4,3± 0,1*	1,1± 0,1*	0,5± 0,1*	26,2± 0,9*	21,1± 0,5*	++	-	+++	-

Продолжение Таблицы 6.3

Локализация раны	Группы сравнения	Анализируемые показатели												
		микрофлора*			детрит	нейтрофилы	макрофаги	лимфоциты	кератиноциты	фибробласты	фагоцитоз		грануляционная ткань	фибрин
		кокки	палочки	бактероиды							завешенный	незавешенный		
Область груди	гр.1	+	+	-	±	17,3 ±1,5*	6,3± 0,4*	3,0± 0,1*	17,1± 0,7*	14,2 ±0,1*	+	+	+	±
	гр.2	+	-	-	-	4,6± 0,6*	1,2± 0,1*	0,6± 0,2*	22,2± 0,6*	21,1± 0,4*	++	-	+++	-
Область живота	гр.1	+	-	+	±	18,6± 1,4*	7,2± 0,5*	5,1± 0,3*	16,3± 2,0*	13,9 ±1,7*	+	+	+	±
	гр.2	+	-	-	-	5,3± 0,3*	2,1± 0,2*	0,8± 0,1*	19,2± 0,5*	19,1± 0,5*	++	-	+++	-
Нижние конечности	гр.1	++	++	+	+	20,1± 1,5*	6,8± 0,5*	5,1± 1,2*	13,1± 0,1*	12,3 ±1,0*	+	++	+	±
	гр.2	±	-	-	-	6,6± 0,3*	2,5± 0,4*	1,6± 0,3*	15,2± 0,2*	13,1± 0,6*	++	-	++	-

Примечание – * $p < 0,05$ – достоверно; – нет; + незначительное количество; ++ умеренное количество; +++ много; Гр.1 – острая обработка раны; Гр.2 – ультразвуковая обработка + наложение ВАК.

При анализе цитограмм у пациентов с длительно незаживающими ранами (независимо от локализации дефекта) на фоне применения методик физического лечения уже на 3-5 сутки выявлялась смена цитологической картины и переход цитограммы в регенераторный тип. Это проявлялось снижением нейтрофильной инфильтрации (Таблица 6.2), увеличением количества миофибробластов, появлением зрелых форм фибробластов, клеток эндотелия макрофагов и тучных клеток. Микробных агентов в цитограммах практически не встречалось. Фагоцитоз можно было характеризовать в большей степени, как завершённый (Таблица 6.2).

При иммуногистохимическом анализе на 3-5 сутки госпитализации, после начала хирургического лечения динамики маркеров пролиферации и апоптоза в биоптатах длительно незаживающих ран пациентов анализируемых групп установлено, что экспрессия антигена p53 (один из маркеров апоптоза) оказалась

наименьшей в группе пациентов, которым выполнялась ультразвуковая обработка ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления, показатели составили 8,9 ед., что меньше в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с результатами использования общепринятой методики острой обработки раны (Рисунок 6.3).

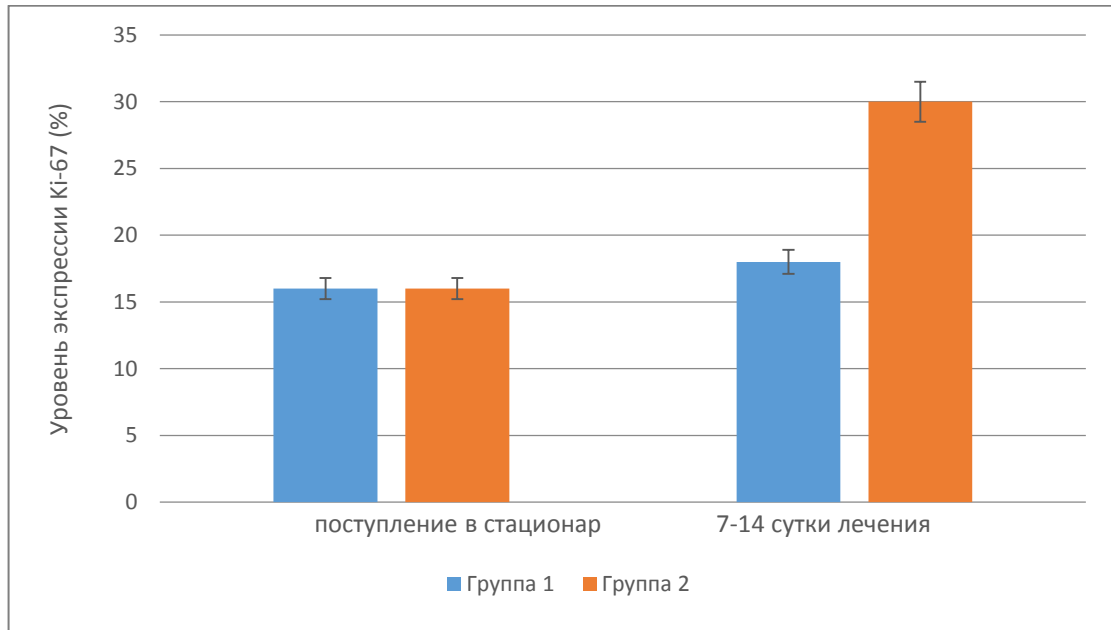
Вполне ожидаемым оказалось, что в те же сроки (3-5 сутки от момента госпитализации) экспрессия антигена Vcl-2 (маркер антиапоптоза) оказалась наибольшей среди пациентов, подготовка ран которых проводилась с помощью ультразвуковой обработки с последующим наложением аппарата ВАК-терапии, по сравнению с группой пациентов, которым обработка длительно незаживающих ран проводилась по общепринятой методике хирургической обработки острым путем. В этой группе пациентов величина анализируемого параметра достигала 54,4 ед., что было в 8,3 раза больше, чем в группе с острой обработкой ран ($p < 0,05$).

Еще одним анализируемым показателем был уровень экспрессии Ki-67 (маркер пролиферативной активности клеток). Для определения истинной пролиферативной активности Ki-67 клетки считались положительными, когда их ядро было отчетливо окрашено. Процент положительных клеток рассчитывался для каждого образца с выделением следующих количественных градаций: низкий ($< 20\%$), средний (20-30%), высокий ($> 30\%$) уровни.

Результаты иммуноцитохимического исследования биоптатов из длительно незаживающих ран с целью определения уровня экспрессии Ki-67 на этапе поступления в стационар свидетельствуют о том, что в 100% клинических наблюдений констатировалась его крайне низкая величина ($< 20\%$) в хронических ранах независимо от локализации.

Повторная оценка маркера выполнялась на фоне проводимого лечения (острая обработка ран или ультразвуковая обработка ран в сочетании с использованием аппарата управляемого отрицательного давления) перед этапом их хирургического закрытия (7-14 сутки). Установлено, что в 100% клинических наблюдений, в которых выполнялась ультразвуковая обработка ран в сочетании с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления,

уровень экспрессии Ki-67 в регенерирующих тканях повышался до средних (20-30%) величин, в то время, как этапное выполнение стандартной механической обработки раны острым путем не приводило к повышению уровня анализируемого показателя (<20%) (Рисунок 6.2).



Группа 1 – стандартная методика острой обработки ран;
 Группа 2 – ультразвуковая обработка + наложение аппарата вакуум-терапии; * $p < 0,05$.

Рисунок 6.2 – Уровень экспрессии Ki-67 в анализируемых группах с учетом проводимого лечения

Кроме этого, при анализе экспрессии Ki-67 установлено, что его наименьшее содержание в биоптатах перед этапом хирургического закрытия раны (7-14 сутки) выявлено на фоне применения стандартной методики острой обработки длительно незаживающих ран ложкой Фолькмана, величина показателя составила 4,3 ед. В тот же срок на фоне применения ультразвуковой обработки ран с последующим наложением аппарата ВАК-терапии экспрессия Ki-67 оказалась выше на 59% ($p < 0,05$).

Также перед этапом хирургического закрытия ран экспрессия антигена HLA-Dr (human leucocyte antigens), являющегося маркером воспаления, оказалась наименее выраженной в группе пациентов, подготовка ран которых проводилась по методике сочетания ультразвуковой обработки с последующим наложением

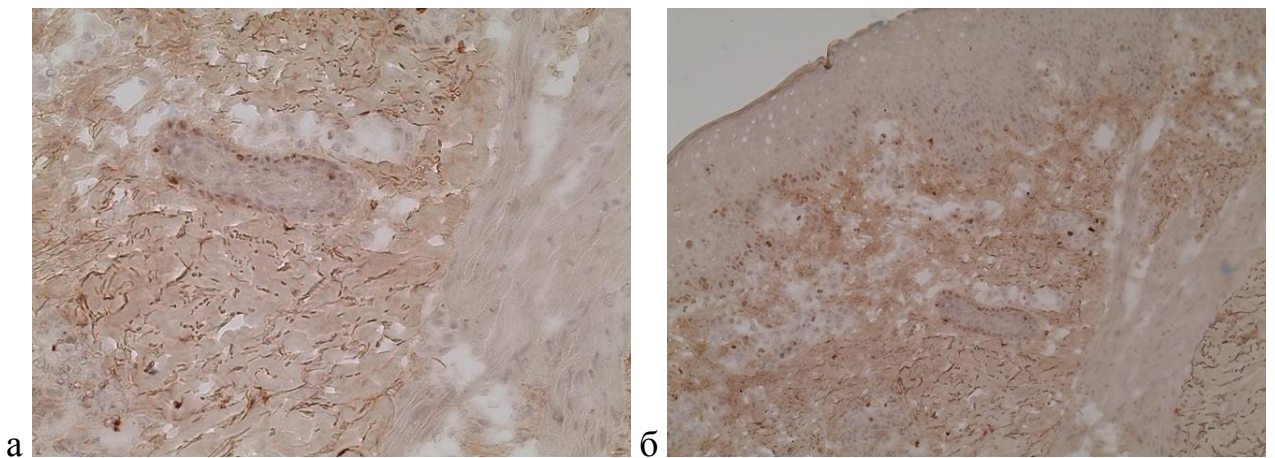
аппарата управляемого отрицательного давления. Величина анализируемого параметра в этой группе пациентов равняется 4,1 ед., что в 5,1 раз меньше ($p < 0,05$), чем на фоне выполнения острой механической обработки ран (Таблица 6.4).

Таблица 6.4 – Иммуногистохимическая оценка биоптатов из длительно незаживающих ран перед этапом хирургического закрытия ран с учетом выбора метода их подготовки

Анализируемые параметры	Средняя величина параметров (ед., $M \pm m$) при использовании	
	стандартная острая обработка раны	ультразвуковая обработка+ВАК
p53	12,5±0,8	8,9±1,6*
Ki-67	4,3±0,3*	6,9±0,9
Vcl-2	6,5±0,4*	54,4±1,5
HLA-Dr	20,9±1,1	4,1±0,3*

Примечание – * – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со стандартной острой обработкой ран.

При оценке интенсивности экспрессии антигена Vcl-2 в эпидермисе длительно незаживающих ран установлено, что перед этапом хирургического закрытия ран наибольшая интенсивность показателя была характерна для группы пациентов, лечение которых проводилось при помощи ультразвуковой очистки ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления (54,4 ед.), различия по сравнению с результатом использования стандартной острой обработкой ран – в 8,3 раза (Рисунки 6.3-6.5) ($p < 0,01$).



а – слабая экспрессия антигена; б – яркая экспрессия антигена молодыми фибробластами грануляционной ткани. Биоптаты их области хронической раны на 3 сутки (а), на 7 сутки (б).
Рисунок 6.3 – Экспрессия антигена Vcl-2 в эпидермисе длительно незаживающих ран. Окраска маркера Ki-67, ув. $\times 80$ и 40

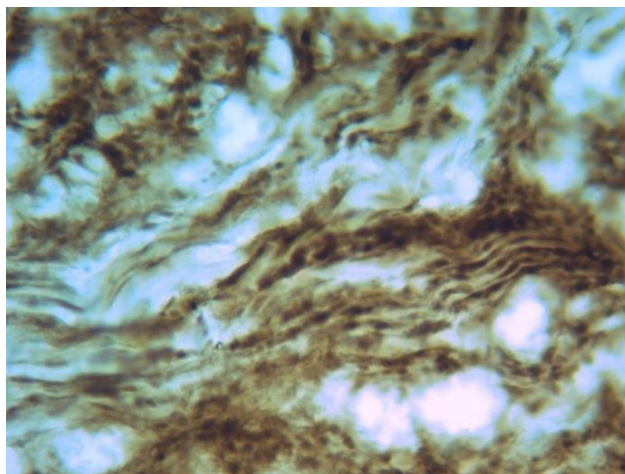


Рисунок 6.4 – Длительно незаживающая рана перед этапом хирургического закрытия (10 сутки; ультразвуковая обработка с последующим наложением ВАК). Окраска маркера p53, ув. $\times 40$. Яркая экспрессия антигена новообразованными фибробластами по ходу и вне коллагеновых волокон

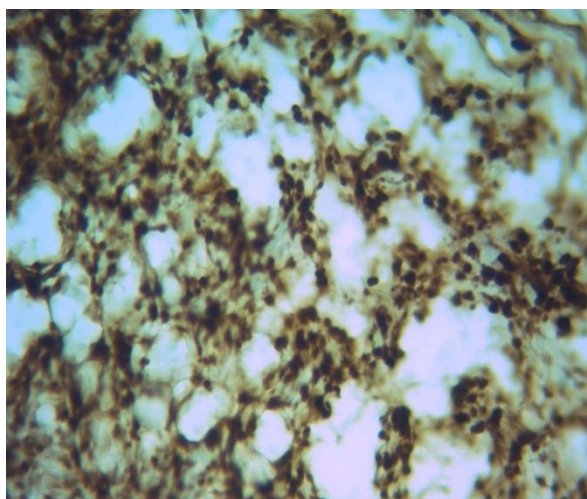


Рисунок 6.5 – Длительно незаживающая рана перед этапом хирургического закрытия (10 сутки; ультразвуковая обработка с последующим наложением ВАК). Окраска маркера – HLA-Dr, ув. $\times 40$. Новообразованные фибробласты грануляционной ткани ярко экспрессируют антиген

Таким образом в ходе проведенного исследования установлено, что применение физических способов обработки длительно незаживающих ран статистически достоверно ускоряет процесс заживления и способствует переходу раневого процесса в третью стадию [3, 121, 161, 214, 251, 257].

6.3. Динамика микробного пейзажа у пациентов с местными раневыми осложнениями после контурной пластики

Взятие биопсии для оценки микробного пейзажа выполняли в момент поступления пациента в стационар и непосредственно перед этапом хирургического закрытия раневого дефекта (7-14 сутки). Бактериологическое исследование отделяемого язв включало в себя качественное и количественное изучение раневой микрофлоры в динамике от момента поступления до хирургического закрытия раны на 7-14 сутки после начала лечения. Идентификацию выделенных культур микроорганизмов до вида проводили по ключам и схемам, рекомендованным в определителе бактерий Барджи X издания (Дж. Хоулт и соавт., 1997). В зависимости от сектора и количества, выросших колоний судили о массивности микробной обсемененности. Чувствительность к антибиотикам определяли на среде Мюллера-Хинтона диско диффузионным методом.

На этапах исследования (поступление в стационар/хирургическое закрытие раны) в обеих группах пациентов бактерии в длительно незаживающих ранах были представлены стафилококками, энтеробактериями и грамотрицательными бактериями. Стафилококки, в основном, были представлены эпидермальным стафилококком, однако присутствовал и золотистый стафилококк. Этеробактерии были представлены *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*. Группа неферментирующих грамотрицательных бактерий включала *Acinetobacter baumannii*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Agrobacterium faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*.

При поступлении в стационар у пациентов в большинстве наблюдений (89%) высевался эпидермальный стафилококк, в 14% наблюдений превалировали грамотрицательные бактерии, из которых наиболее часто встречались *Acinetobacter baumannii* (65%), *Stenotrophomonas maltophilia* (29%) (Рисунок 6.6).

В динамике лечебных мероприятий (на 3 сутки) микробная обсемененность снижалась, однако состав микробного пейзажа длительно незаживающих ран не изменялся.

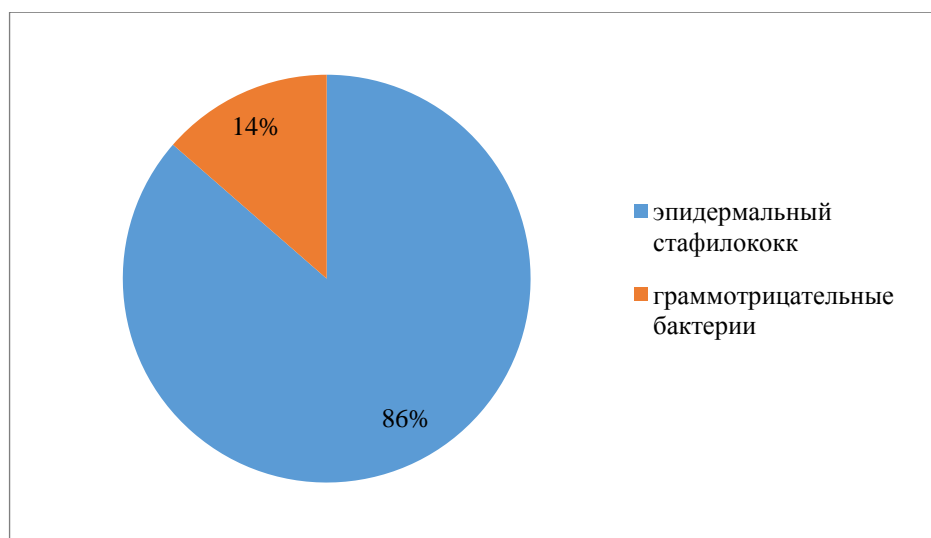


Рисунок 6.6 – Качественный состав флоры длительно незаживающих ран при поступлении пациентов в стационар

При поступлении в стационар микрофлора ран больных как в группе с проводимой стандартной механической очисткой, так и в группе, получавшей ультразвуковую очистку ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления, была представлена преимущественно монокультурами (92%). Перед этапом хирургического закрытия ран доля выделенных монокультур в группе снизилась до 34% в обеих группах (Рисунок 6.7).

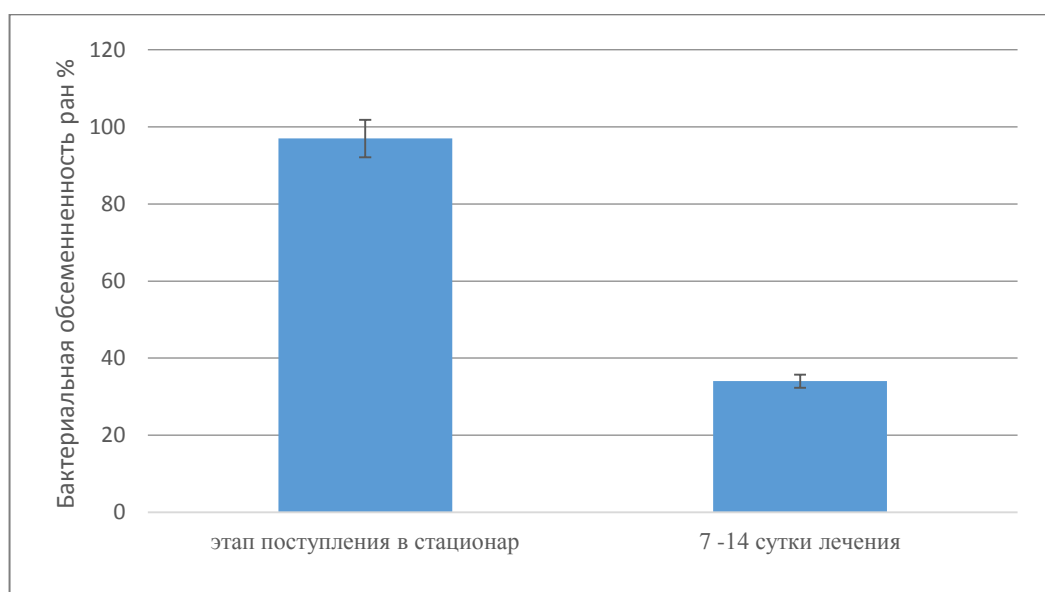
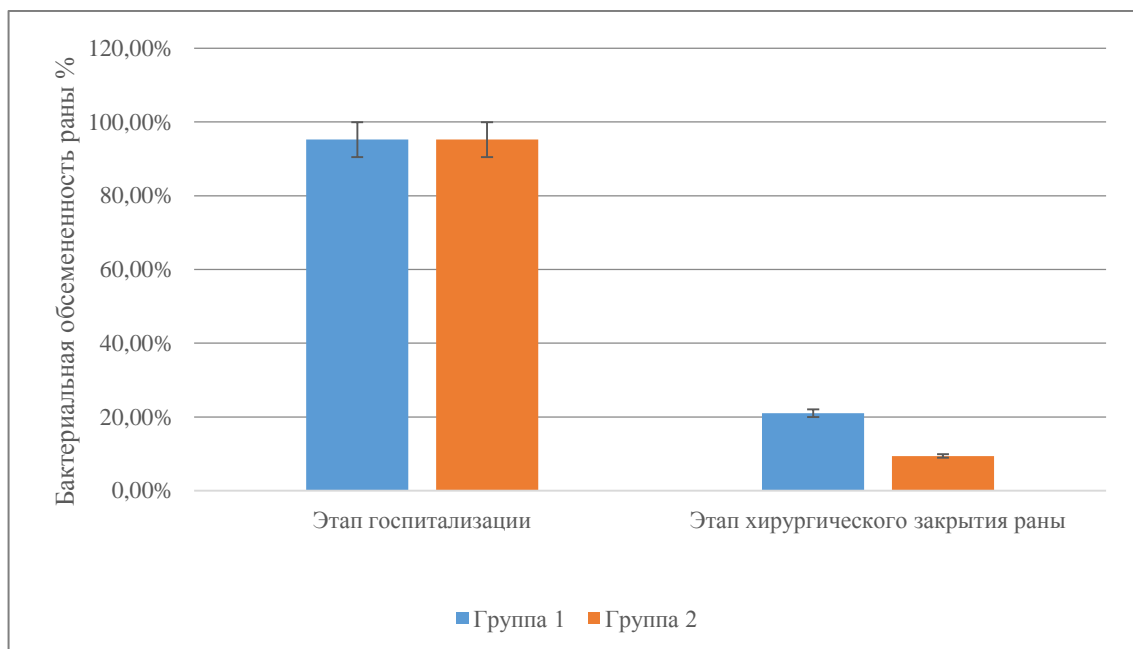


Рисунок 6.7 – Динамика количественных показателей бактериальной обсемененности длительно незаживающих ран ($p < 0,05$)

В момент поступления в стационар микроорганизмы из биоптатов ран выделены у всех пациентов вне зависимости от локализации раневого дефекта, при этом у 241 (95,2%) их количество составляло 10^5 и более КОЕ/г ткани (Рисунок 6.8). Перед этапом хирургического закрытия ран (7-14 сутки) патологическая раневая флора в первой группе (острая механическая обработка ран) выделялась у (27) 21%, а во второй группе (ультразвуковая обработка ран в сочетании с вакуум-терапией) у 12 (9,4%) пациентов с локализацией ран на нижних конечностях и обсемененность составила 10^5 и более КОЕ/г.



Группа 1 – стандартная методика острой обработки ран;

Группа 2 – ультразвуковая обработка +ВАК.

Рисунок 6.8 – Динамика уровня микробной обсеменённости раны на фоне проводимого лечения ($p < 0,05$)

Величина микробного обсеменения ран у пациентов с хроническими длительно незаживающими ранами при первом (в момент поступления в стационар) и втором (перед этапом хирургического закрытия раневого дефекта на 7-14 сутки) посевах составила соответственно $6,4 \pm 0,04 \times 10^7$ КОЕ/г, $3,1 \pm 0,03 \times 10^5$ КОЕ/г. Результаты позволяют сделать вывод о ведущей роли выделенных микроорганизмов в развитии и поддержании инфекционного

процесса и замедлении репаративных процессов в хронических длительно незаживающих ранах.

Результаты посева из хронических длительно незаживающих ран при поступлении пациентов в стационар существенно не отличались по локализациям раневого дефекта. Микроорганизмы выделены из биоптатов длительно незаживающих ран у 254 больных (100%). Из них у 241 пациента (95,2%) бактериальная обсемененность ран составляла 10^5 и более КОЕ/г., лишь у 6 больных (2,4%) возбудители выделялись в меньшем количестве – 10^3 КОЕ/г. Это пациенты с локализацией длительно незаживающих ран в области головы.

Вторая сессия посевов выполнялась перед этапом хирургического закрытия ран на фоне проводимой подготовки на 7-14 сутки госпитализации. Обращает на себя внимание, что общая обсемененность длительно незаживающих ран на фоне лечения снизилась в обеих группах. Однако в группе 2, где проводилась ультразвуковая обработка ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления, количество микроорганизмов в ранах у 127 больных (100%) снизилось: степень обсемененности не превышала 10^5 КОЕ/г, а у 81 пациента (63,8% от всего количества наблюдений) оказалась менее 10^5 КОЕ/г. Необходимо отметить, что эту группу, в основном, составили пациенты, у которых хронические длительно незаживающие раны локализовались в области головы, в области груди и в области живота. У 46 (36,2%) пациентов с локализацией раневых дефектов на нижних конечностях обсеменённость ран при втором посеве составляла 10^5 и более КОЕ/г.

Количество микроорганизмов в 1 г ткани у пациентов с локализацией ран на нижних конечностях составляло $7,5 \times 10^7$ при первом посеве, $2,8 \times 10^5$ – при втором посеве на фоне сочетанного применения ультразвуковой обработки ран и наложения аппарата вакуум-терапии ран.

Количество микроорганизмов в 1 г. ткани у пациентов с локализацией длительно незаживающих ран в области живота, груди и головы составляло $6,1 \times 10^7$ при первом посеве, $4,1 \times 10^4$ – при втором посеве на фоне сочетанного применения ультразвуковой обработки ран и аппарата вакуум-терапии ран.

Таким образом, применение ультразвуковой обработки ран в сочетании с применением аппарата управляемого отрицательного давления позволило в короткие сроки снизить микробную контаминацию ран и сократить сроки второй фазы раневого процесса.

6.4. Оценка клинической эффективности сочетания ультразвуковой обработки с наложением аппарата управляемого отрицательного давления при лечении местных раневых осложнений после контурной пластики

При поступлении в стационар в длительно незаживающих ранах диагностировалось значительное количество раневого отделяемого, отмечался отек окружающих тканей с признаками воспалительного процесса. Краевая эпителизация отсутствовала или была неярко выраженной. В ходе исследования получены убедительные данные, что сочетанное применение ультразвуковой обработки длительно незаживающих ран совместно с наложением аппарата управляемого отрицательного давления ведет к ускорению очищения длительно незаживающих ран, снижению выраженности воспалительной реакции, сокращает площадь раневого дефекта, ускоряет рост грануляционной ткани и сокращает сроки подготовки раны к этапу хирургического закрытия.

Среднее количество койко-дней для пациентов с хроническими длительно незаживающими ранами в области головы составило 5 суток, в области груди и в области живота – 6 суток, на нижних конечностях – 21 сутки, тогда как при ретроспективной оценке пациенты с ранами соответствующих локализаций находились в стационаре с хроническими ранами нижних конечностей в среднем 42 суток; для больных с ранами с локализацией в области груди и живота срок госпитализации был в среднем на 7 суток дольше ($p < 0,05$).

Кроме этого, отмечено ускорение подготовки ран к этапу хирургического закрытия на 2 – 10 суток в зависимости от локализации, а неудовлетворительный результат хирургического закрытия ран наблюдался в 0,91% случаев ($p < 0,05$).

Что касается сроков подготовки хронических длительно незаживающих ран к этапу хирургического лечения, то для ран, локализующихся в области головы, сроки составили $3\pm 0,2$ суток, в области груди – $7\pm 0,3$ суток, в области живота – $7\pm 0,5$ суток, на нижних конечностях – $14\pm 0,5$ суток, в то время, как при проведении ретроспективной оценки сроки составили $12\pm 0,5$, $16\pm 0,5$, $19\pm 0,6$, $29\pm 0,6$ суток соответственно (Таблица 6.5).

Таблица 6.5 – Сроки подготовки длительно незаживающих ран к хирургическому закрытию

Локализация раны	Период подготовки (сутки)	
	ультразвуковая обработка + ВАК аппарат	стандартная методика острой обработки ран
Область головы	$3\pm 0,2^*$	$12\pm 0,5^*$
Область груди	$7\pm 0,3^*$	$16\pm 0,5^*$
Область живота	$7\pm 0,5^*$	$19\pm 0,6^*$
Нижние конечности	$14\pm 0,5^*$	$29\pm 0,6^*$

Примечание – * – достоверно ($p < 0,05$) по сравнению со стандартной острой очисткой ран.

Кроме того, необходимо отметить, что сокращение площади раневого дефекта, которое возникает в ходе применения сочетания ультразвуковой обработки раны и наложения аппарата управляемого отрицательного давления, позволило для закрытия ран в области головы, груди и живота использовать простое закрытие раны, известное как «ушивание в линию». Такой метод может считаться наиболее приемлемым в виду хорошего функционального и эстетического результата. С другой стороны, уменьшение площади дефекта в области нижних конечностей также можно отнести к несомненным плюсам данного метода лечения. Для закрытия раны в области нижних конечностей использовалась аутодермопластика. Взятие аутодермотрансплантата меньшей площади ведет к улучшению косметического результата и снижению объема интраоперационной травмы донорской области.

В случае предварительной подготовки раны с применением ультразвуковой обработки с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления неудовлетворительный результат (частичный лизис трансплантата и

необходимость повторных вмешательств) наблюдался в 0,91% случаев, тогда как выполнение стандартной методики острой обработки приводило к неудовлетворительным результатам в 12,3% наблюдений (Рисунок 6.9).

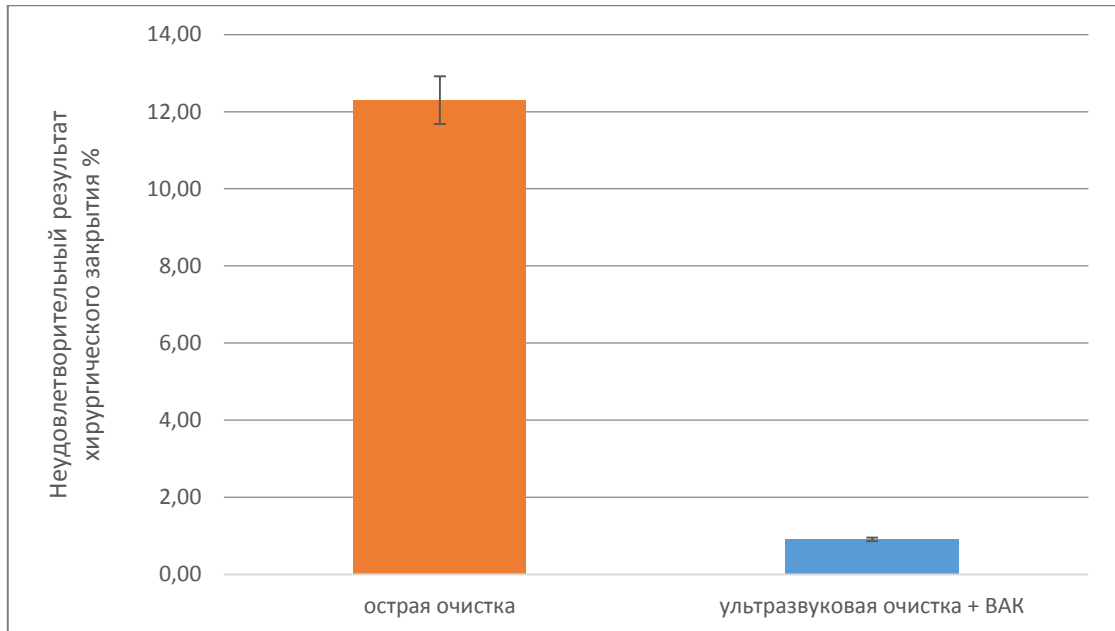


Рисунок 6.9 – Сравнительная оценка частоты лизиса трансплантата при проведении этапа хирургического закрытия длительно незаживающих ран ($p < 0,05$)

В заключение необходимо отметить, что течение раневого процесса в длительно незаживающих ранах характеризуется замедлением фаз раневого процесса, отсутствием стадийности раневого процесса, обильным раневым отделяемым, преобладанием воспалительно-экссудативных изменений, замедлением или отсутствием анаболических процессов (Таблицы 6.1-6.4). Применение сочетания физических методов воздействия на рану (ультразвуковая обработка раны и наложение системы управляемого отрицательного воздействия на рану) позволяет ускорить очищение раны, снизить выраженность микробной контаминации раны, активировать пролиферативно-регенераторные процессы в ране, что, в конечном итоге, ведет к ускорению подготовки раны к этапу хирургического закрытия, сокращению сроков госпитализации и временной нетрудоспособности на 42% и улучшению эстетического результата.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В своей практической деятельности эстетические пластические хирурги часто недооценивают негативное влияние избыточной массы тела на исход вмешательства по эстетическим показаниям и применяют к пациентам с избыточной массой тела традиционные подходы, которые приводят к развитию осложнений в послеоперационном периоде, удлинению сроков лечения, увеличению стоимости лечения и возникновению судебных исков [34, 65, 168, 169, 268, 321, 322, 603]. При этом во всем мире прогрессивно растет количество людей, имеющих избыточную массу тела и по прогнозам Всемирной федерации по борьбе с ожирением при сохранении современной тенденции к 2035 году каждый второй человек в мире будет иметь как минимум избыточную массу тела [41, 62, 122, 254, 307, 453], следовательно, количество обращений подобных пациентов к пластическим хирургам будет расти.

Как показало проведенное нами исследование работа с пациентами, имеющими избыточную массу тела имеет некоторые трудности в частности, возникает пролонгация раневого процесса и формируются длительно незаживающие раны, кроме этого ряд авторов считает избыточную массу тела причиной развития персистирующих сером и лигатурных свищей [62, 169, 239, 268, 283, 321, 322, 603, 649, 663].

Хирургическая тактика в отношении пациентов с избыточной массой тела чаще всего идет по пути применения традиционной (наиболее распространённой) методики, без учета предсуществующего соматического статуса пациента. Так, в ходе проведенного нами исследования было установлено, что 86% пациентов с избыточной массой тела у которых сформировались длительно незаживающие раны передне-боковой брюшной стенки после абдоминопластики были оперированы по традиционной методике предполагающей широкую диссекцию тканей без дополнительной фиксации.

Осуществленный нами в ходе диссертационного исследования анализ клинических данных 89 женщин с избыточной массой тела, которым в период

с 2019 по 2020 гг. выполнялась пластика передне-боковой брюшной стенки по Graiser после проведенного на догоспитальном этапе расширенного обследования показал наличие взаимосвязи клинических проявлений замедления репаративных процессов и развития осложнений в послеоперационном периоде после контурной пластики передней брюшной стенки с трансформацией морфологической картины подкожной клетчатки по адипоцитарно-фиброзный тип. Нами выявлено, что у пациентов с осложненным течением раневого процесса достоверно чаще (в 66,7% случаев) определялся адипоцитарно-фиброзный тип с преобладанием фиброзного компонента, атрофией адипоцитов (средний размер 59 мкм.), достоверно частыми (в 43,5% случаях) нарушениями сосудистой архитектоники, неоангиогенеза, гиперваскуляризации, полнокровия и достоверно частой (в 56,4% случаев) клеточной воспалительной инфильтрацией. При этом, среднее количество клеток с экспрессией CD68+ и HLA-DR+ достоверно было выше у женщин в группе 2 с осложненным послеоперационным периодом в сравнении с контрольной группой; соответственно, 11 кл/п.зр. в сравнении с 6 кл/п.зр. для CD68+ клеток и 8 кл/п.зр. в сравнении с 5 кл/п.зр. для HLA-DR+ клеток.

Совокупность установленных нами экссудативно-пролиферативных изменений сосудисто-стромального компонента, клеточной инфильтрации с нарастанием количества CD68+ позитивных макрофагов и HLA-DR+ позитивных иммунных клеток, периваскулярных CD20+ В-лимфоцитов может свидетельствовать о наличии у пациентов с избыточной массой тела преобладающего низкоградуированного асептического воспаления подкожной клетчатки, что по-видимому и служит отправной точкой для развития локальных осложнений после проведения вмешательств по эстетическим показаниям.

В последнее время все большее количество исследователей публикуют данные, что помимо острых процессов воспаления выделяют также вялотекущее или хроническое системное воспаление [36, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 349, 352, 432, 581]. Под хроническим системным воспалением понимается хроническая избыточная продукция активированной иммунной системой, прежде всего, ее мононуклеарным фагоцитирующим звеном, различных факторов воспаления. В

отличие от острого воспаления, когда секреция этих факторов увеличивается в десятки и сотни раз, при хроническом системном низкоградуированном воспалении она повышается всего в 3-5 раз [36, 212, 217, 228, 281, 288, 289, 349, 352, 432, 581]. Складывается впечатление, что наличие местных признаков низкоградуированного воспаления в подкожной клетчатке у пациентов с избыточной массой тела является предиктором развития местных раневых осложнений после проведения контурной пластики туловища. Поэтому нам было интересно выявить статистически достоверные связи между трансформацией морфологической картины подкожной клетчатки пациентов и наличием изменений в показателях периферической крови и в составе кишечной микробиоты, так как в последнее время появились сообщения о ведущей роли изменения состава кишечной микробиоты в генезе системного асептического воспаления [2, 32, 39, 54, 63, 72, 114, 118, 119, 120, 150, 173, 199, 210, 241, 252, 280, 330, 345, 349, 352, 359, 452, 460].

В ходе нашего исследования были выявлены три биохимических показателя крови, которые достоверно изменены у пациенток с избыточной массой тела и осложненным раневым процессом по сравнению с группой пациенток с избыточной массой тела и неосложненным раневым процессом. По результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития послеоперационных осложнений можно сделать вывод, что к трем ключевым статистически значимым факторам следует отнести «Индекс инсулинорезистентности НОМА-IR $\geq 3,1$ », «Инсулин $\geq 14,0$ мкЕд/мл» и «Интерлейкин-1 β спонтанная продукция $\geq 45,0$ пг/мл» с уровнями абсолютного риска развития осложнений более 87,5%. Наличие одного из трех ключевых факторов повышает уровень риска развития неблагоприятного раневого процесса в послеоперационном периоде более, чем в 3 раза. Мы считаем нужным отметить, что определение уровня инсулина в периферической крови и расчет индекса инсулинорезистентности НОМА IR является широко распространённой методикой и доступна любому практикующему специалисту, поэтому исследование вышеуказанных параметров

должно войти в перечень предоперационного обследования у пациентов с избыточной массой тела.

Что касается изменений в составе микробиоты кишечника то, по результатам проведенного однофакторного анализа рисков развития замедления репаративного процесса в послеоперационном периоде выявлены ключевые статистически значимые факторы риска (которые возможно определить на догоспитальном этапе) с уровнями абсолютного риска более 60,9%: повышение уровня в кишечной микробиоте *Propionibacterium* $\geq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм, повышение уровня *Peptostreptococcus anaerobius* $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм в кишечной микробиоте пациентов, повышение уровня Цитомегаловируса $\geq 351,00 \times 10^5$ клеток/грамм, а также повышение уровня эндотоксина в кишечной микробиоте более 0,7 нмоль/мл по сравнению с контрольной группой (группа с неосложненным течением раневого процесса). Необходимо отметить, что наличие одного из пяти значимых факторов риска повышает вероятность развития неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде более, чем в два раза.

Таким образом можно сделать вывод, что замедленный раневой процесс и развитие локальных осложнений после контурной пластики передней брюшной стенки выявляются у пациентов с предсуществующим низкоградуированным воспалением подкожной клетчатки, которое статистически достоверно коррелирует с повышением уровня инсулина в периферической крови $\geq 14,0$ мкЕд/мл повышением уровня индекса инсулинорезистентности НОМА-IR $\geq 2,5$, а также изменениями состава кишечной микробиоты с понижением уровня *Propionibacterium* $\leq 32,0 \times 10^5$ клеток/грамм, повышением уровня *Peptostreptococcus anaerobius* $\geq 7,0 \times 10^5$ клеток/грамм и повышением уровня эндотоксина более 0,7 нмоль/мл. Мы полагаем, что полученные данные можно использовать в виде алгоритма выявления пациентов из группы риска на предоперационном этапе [135, 212].

Что касается выбора хирургической тактики контурной пластики передней брюшной стенки у пациентов с избыточной массой тела, то выявленное нами существующее низкоградуированное асептическое воспаление подкожной клетчатки требует применения методики абдоминопластики направленной на снижение ятрогенного влияния на ткани. Предложенные ранее методики отвечали заявленным требованиям лишь частично, так например предложенная Baroudi в 1974 году методика абдоминопластики предполагала фиксацию тканей к дну раны, но была основана на обширной площади диссекции и интраоперационном определении площади иссекаемого лоскута, Uebel (2015) предлагает ограниченную отслойку, но не фиксирует композитный лоскут тканей передней брюшной стенки к дну раны и также определяет количество удаляемых тканей интраоперационно, Al Aly (2012) выполняет дооперационный расчет удаляемых тканей и уменьшает площадь диссекции, но не фиксирует ткани.

Суть разработанной и внедренной нами в практику модификации методики вмешательства состоит в сочетании предоперационного определения необходимого количества удаляемых тканей, интраоперационного удаления определенного объема тканей без проведения латеральной диссекции тканей в области передней брюшной стенки и плотной фиксации композитного лоскута тканей.

В период с 2022 по 2023 год нами прооперировано 30 пациентов с индексом массы тела 25-29,9 кг/м². Разработанная нами методика позволила сократить время операции. Среднее операционное время составило 120,0±28,15 минут. В зависимости от общего состояния пациенты выписывались из стационара в течение 24-48 часов после операции. Средний срок госпитализации составил 24±3,5 часа. Во время нахождения в стационаре 20% пациентов (n=6) оценивали болевой синдром как «сильная боль»; 70% (n=21) отмечали умеренную боль в раннем послеоперационном периоде; 10% пациентов (n=3) указывали на слабую боль в области вмешательства. Крайних значений в оценке боли («боли нет вообще», «очень сильная боль») на этапе стационарного лечения отмечено не

было ($n=0$). На амбулаторном этапе на 14 сутки после вмешательства 100% ($n=30$) пациентов не отмечали болевого синдрома.

На протяжении всего периода наблюдения гематомы у пациентов после контурной пластики передней брюшной стенки выявлены не были.

За весь период наблюдения мы отметили однократный случай (3%, $n=1$) развития серомы в послеоперационном периоде. Серома возникла на пятые сутки с после операции и опорожнилась самостоятельно через участок с нарушенной перфузией краев раны. Размер участка с нарушением перфузии составил 1 см в длину 0,5 см в ширину (0,5 см²). Локализация участка тканей с нарушением перфузии была на левой половине подпупочной области на 1 см латеральнее срединной линии туловища, каудально участок нарушения перфузии был ограничен швом после абдоминопластики.

Также мы наблюдали два случая (6%, $n=2$) развития лигатурных свищей. 1 пациент на 21 сутки после вмешательства, 1 пациент через 8 месяцев после вмешательства. В обоих случаях целостность кожного покрова восстановилась самостоятельно в течение трех суток и не потребовала дополнительного местного лечения.

Таким образом при статистическом сравнении полученных нами результатов с результатами после проведения абдоминопластики по общепринятой методике с широкой зоной диссекции по Graser можно заключить, что среднее время, затраченное на оперативное вмешательство, сократилось на $60,0 \pm 36,3$ минуты. За время наблюдения не было выявлено ни одного случая развития гематом, мы наблюдали однократное развитие серомы (2%) и два случая развития лигатурных свищей (4%).

Несомненно, минимизация хирургической травмы во время проведения контурной пластики области живота может рассматриваться как патогенетически обоснованный вариант модификации стандартной методики абдоминопластики и, таким образом предложенную нами модифицированную технику пластики контура передней брюшной стенки, суть которой состоит в дооперационном определении количества удаляемых тканей, интраоперационном сокращении

зоны диссекции тканей с последующим устранением полости путем фиксации лоскута к дну раны можно рассматривать как наиболее приемлемый вариант операции для пациентов с избыточной массой тела.

Тем не менее оставался открытым вопрос местного лечения развившихся осложнений после контурно-пластических вмешательств. Мы считаем, что лечение осложнений должно проводиться в клиниках пластической хирургии с учетом принципов работы с длительно незаживающими ранами. В связи с этим мы проанализировали клинические данные полученные от 254 пациентов с длительно незаживающими ранами в том числе после контурно-пластических вмешательств в области туловища, находившихся на стационарном лечении в ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. Пациенты рандомно были разделены на две группы. В группе 1 (стандартная хирургическая обработка ран острым путем с последующим наложением повязок с антисептиком) – 137 пациентов; в группе 2 (ультразвуковая очистка ран с их последующим ведением с использованием аппарата управляемого отрицательного давления) – 117 наблюдений. В обеих группах размеры раневого дефекта варьировались от 1,9 до 21,1 см².

В первой группе (стандартная острая обработка ран с последующим использованием повязок с антисептиками) сокращение площади раневого дефекта к этапу хирургического закрытия составило в среднем $13,1\% \pm 0,8$, в то время как во второй группе (обработка ран ультразвуком с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления) сокращение площади раневого дефекта произошло в среднем на $38,9 \pm 1,1\%$ в этот же срок наблюдения. Вторая и третья фазы раневого процесса при проводимом лечении (сочетание ультразвуковой обработки ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления) клинически характеризовались сокращением площади дефекта, активным ростом грануляционной ткани, уменьшением количества раневого отделяемого, появлением краевой эпителизации. Грануляционная ткань в случае сочетания данных методов

физического воздействия имела следующие характеристики: активный рост, ярко-красный цвет и высокую адгезивную способность

При анализе цитограмм у пациентов с длительно незаживающими ранами (независимо от локализации дефекта) на фоне применения методик физического лечения уже на 3-5 сутки выявлялась смена цитологической картины и переход цитограммы в регенераторный тип. Это проявлялось снижением нейтрофильной инфильтрации, увеличением количества миофибробластов, появлением зрелых форм фибробластов, клеток эндотелия макрофагов и тучных клеток. Микробных агентов в цитограммах практически не встречалось. Фагоцитоз можно было характеризовать в большей степени, как завершённый.

На этапах исследования (поступление в стационар/хирургическое закрытие раны) в обеих группах пациентов бактерии в длительно незаживающих ранах были представлены стафилококками, энтеробактериями и грамотрицательными бактериями. При поступлении в стационар у пациентов в большинстве наблюдений (89%) высевался эпидермальный стафилококк, в 14% наблюдений преобладали грамотрицательные бактерии, из которых наиболее часто встречались *Acinetobacter baumannii* (65%), *Stenotrophomonas maltophilia*. Результаты посева из хронических длительно незаживающих ран при поступлении пациентов в стационар существенно не отличались по локализациям раневого дефекта.

Вторая сессия посевов выполнялась перед этапом хирургического закрытия ран на фоне проводимой подготовки на 7-14 сутки госпитализации. Обращает на себя внимание, что общая обсемененность длительно незаживающих ран на фоне лечения снизилась в обеих группах. Однако в группе 2, где проводилась ультразвуковая обработка ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления, количество микроорганизмов в ранах у 127 больных (100%) снизилось: степень обсемененности не превышала 10^5 КОЕ/г, а у 81 пациента (63,8% от всего количества наблюдений) оказалась менее 10^5 КОЕ/г. Необходимо отметить, что эту группу, в основном, составили пациенты, у которых хронические длительно незаживающие раны локализовались

в области головы, в области груди и в области живота. У 46 (36,2%) пациентов с локализацией раневых дефектов на нижних конечностях обсеменённость ран при втором посеве составляла 10^5 и более КОЕ/г.

Таким образом, применение ультразвуковой обработки ран в сочетании с применением аппарата управляемого отрицательного давления позволило в короткие сроки снизить микробную контаминацию ран и сократить сроки протекания второй фазы раневого процесса и переход в третью фазу, а также сократить сроки подготовки ран к пластическому закрытию. Для ран, локализующихся в области головы, сроки подготовки к пластике составили $3\pm 0,2$ суток, в области груди – $7\pm 0,3$ суток, в области живота – $7\pm 0,5$ суток, на нижних конечностях – $14\pm 0,5$ суток, в то время, как при проведении ретроспективной оценки сроки составили $12\pm 0,5$, $16\pm 0,5$, $19\pm 0,6$, $29\pm 0,6$ суток соответственно. Так же необходимо отметить, что сокращение площади раневого дефекта, которое возникает в ходе применения сочетания ультразвуковой обработки раны и наложения аппарата управляемого отрицательного давления, позволило для закрытия ран в области головы, груди и живота использовать простое закрытие раны, известное как «ушивание в линию». Такой метод может считаться наиболее приемлемым в эстетической практике в виду хорошего функционального и эстетического результата [19, 170, 212, 223, 224, 233, 253, 254, 257, 286].

Резюмируя следует отметить, что проблема избыточной массы тела выходит далеко за границы изменений внешности. Данная категория пациентов требует отдельных патофизиологически обоснованных алгоритмов работы как на этапе планирования и предоперационного обследования, так и на интраоперационном этапе и на этапе ведения послеоперационного периода [141, 175, 182, 199, 212, 223, 253, 254].

ВЫВОДЫ

1. При наличии у пациента избыточной массы тела в 42% случаев контурная пластика туловища сопровождается возникновением осложнений местного характера, включающих развитие несостоятельности послеоперационных швов, персистирующих сером и некроз мягких тканей передней брюшной стенки.

2. Основными факторами риска осложнённого течения раневого процесса при контурной пластике туловища являются параметры характеризующие состояние углеводного обмена (уровень инсулина в периферической крови натощак $\geq 14,0$ мкЕд/мл, повышение уровня индекса инсулинорезистентности $\text{НОМА-IR} \geq 3,1$), системного воспаления (спонтанная продукция интерлейкина- 1β $\geq 45,0$ пг/мл) и морфотип подкожной клетчатки пациентов, характеризующийся замещением типичных адипоцитов фиброзными разрастаниями, провоспалительной клеточной трансформацией и нарушением ангиоархетоники).

3. При планировании контурной пластики передней брюшной стенки у пациентов с избыточной массой тела показано определение уровня инсулина в периферической крови и расчет НОМА IR индекса как наиболее доступных объективных маркеров провоспалительной трансформации гистиотипа подкожной клетчатки.

4. При выполнении абдоминопластики предложенным способом местные раневые осложнения в послеоперационном периоде встречаются с меньшей частотой по сравнению с альтернативными методиками. Предложенный способ является наиболее безопасным для пациентов с избыточной массой тела по критерию развития местных послеоперационных осложнений.

5. Обоснованный алгоритм лечения местных осложнений после контурной пластики передней брюшной стенки, предусматривающий ультразвуковую обработку раны с последующим наложением аппарата управляемого

отрицательного давления является патогенетически обоснованным и может быть использован врачом пластическим хирургом в амбулаторной практике.

6. Методика прогнозирования послеоперационных осложнений при планировании контурной пластики передней брюшной стенки представляет собой простой и надежный способ выявления пациентов из группы риска развития местных послеоперационных осложнений и позволяет оптимально подобрать тактику хирургической коррекции контурных деформаций передней брюшной стенки.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения частоты возникновения местных раневых осложнений после контурной пластики передней брюшной стенки у пациентов с избыточной массой тела следует проводить тщательное предоперационное планирование и использовать оптимальные методики хирургического вмешательства.

2. Для выявления пациентов из группы риска развития местных раневых осложнений в предоперационное обследование пациентов с избыточной массой тела следует включить оценку уровня инсулина в периферической крови и расчет НОМА IR индекса.

3. Способ выполнения предоперационной разметки при абдоминопластике рекомендуется применять у пациентов с избыточной массой тела для профилактики развития местных раневых осложнений в послеоперационном периоде.

4. При выполнении абдоминопластики у пациентов с избыточной массой тела и высоким риском развития местных раневых осложнений в послеоперационном периоде следует рассчитать количество удаляемых тканей, интрооперационно следует удалить конкретный массив тканей единым блоком без диссекции и фиксировать лоскут к дну раны при ушивании.

5. Для работы с возникшими местными раневыми осложнениями после абдоминопластики целесообразно использовать сочетание ультразвуковой очистки ран с последующим наложением аппарата управляемого отрицательного давления это позволяет сократить сроки лечения, оптимальным образом подготовить рану к пластическому закрытию, снизить количество повторных реконструктивных вмешательств и добиться лучших эстетических результатов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- 5П медицина – современная концепция, включающая пять ключевых принципов:
предиктивная, профилактическая, персонализированная,
партисипативная и позитивная медицина.
- ДИ – доверительный интервал
- ИМТ – индекс массы тела
- ИФ – интeрооперационный фактор
- ПБС – передняя брюшная стенка
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов (OR – Odds ratio)
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- Ф1, 2 ... – фактор риска 1, 2 ...
- ФР – фактор риска
- ЭТН – эндотрахеальный наркоз
- AUC – площадь под кривой
- ISAPS – The International Society of Aesthetic Plastic Surgery
(Международное общество эстетической пластической хирургии)
- ROC-кривая – статистический метод, применяемый в доказательной
медицине, медицине и здравоохранении в целом, в частности
для оценки точности диагностических тестов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абаев, Ю.К. Биология заживления острой и хронической раны / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. – 2003. – № 6. – С. 3-10.
2. Айтбаев, К.А. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии / К.А. Айтбаев, И.Т. Муркамилов // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2017. – № 3. – С. 120-130.
3. Акопян, Б.В. Основы взаимодействия ультразвука с биологическими объектами / Б.В. Акопян, Ю.А. Ершов. – Москва: Изд-во МГТУ им. Н.Э. Баумана, 2005. – 224 с.
4. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии / С.Л. Гусева, Н.Н. Макарова, В.В. Трухова, Р.Р. Хисматов // РМЖ. – 2008. – Т. 29. – № 16. – С. 2022-2024.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й выпуск / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – №1S. – С. 8-110.
6. Алексеева, Н.С. Влияние дефицита и недостаточности витамина D на развитие метаболического синдрома / Н.С. Алексеева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 9. – С. 43-47.
7. Алмазов, И.А. Патогенетическое обоснование выполнения хирургической дермабразии при ожогах : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03 / Алмазов Илья Алексеевич. – Санкт-Петербург, 2017. – 150 с.
8. Аналитические методы в биоэлементологии / А.В.Скальный, Е.В. Лакарова, В.В. Кузнецов, М.Г. Скальная. – Санкт-Петербург: Наука, 2009. – 264 с.
9. Антимикробные свойства экзогенного оксида азота II (NO) в клинике хирургических инфекций / Э.Г. Османов, Г.Ю. Анчиков, С.Н. Рустамова, А.М. Казарян // Медицинские науки. – 2006. – Т. 13. – № 1. – С. 34-36.

10. Аралова, М.В. Персонализированная технология регионального лечения больных с трофическими язвами нижних конечностей : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.17 / Аралова Мария Валерьевна. – Воронеж, 2019. – 310 с.
11. Аргоновый плазменный поток в комплексном лечении различных форм рожи / А.М. Шулутко, Э.Г. Османов, Н.В. Антропова, Г.Ю. Анчиков // Хирурги. – 2006. – № 3. – С. 59-62.
12. Ардатская, М.Д. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции / М.Д. Ардатская, О.Н. Минушкин // Consilium Medicum. Приложение «Гастроэнтерология». – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 4-18.
13. Артемьева, О.В. Воспалительное старение как основа возраст-ассоциированной патологии / О.В. Артемьева, Л.В. Ганковская // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22. – № 3. – С. 419-432.
14. Аухадеев, Э.И. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья, рекомендованная ВОЗ, – новый этап в развитии реабилитологии / Э.И. Аухадеев // Казанский медицинский журнал. – 2007. – № 1. – С. 5-9.
15. Афиногенова, А.Г. Микробные биопленки ран: состояние вопроса / А.Г. Афиногенова, Е.Н. Даровская // Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3. – С. 119-125.
16. Ахтямов, С.Н. Практическая дерматокосметология: учебная литература для слушателей постдипломного образования / С.Н. Ахтямов, Ю.С. Бутусов. – Москва: Изд-во РГМУ, 2003. – С. 147-155, 197-305.
17. Ацербин в комплексном лечении длительно незаживающих ран / Л.А. Блатун, Н.Г. Аскеров, И.А. Чекмарева [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костючёнка. – 2018. – Т. 5. – № 2. – С. 32-40.
18. Бакалец, Н.Ф. Метаболический синдром как фактор риска кожной патологии / Н.Ф. Бакалец, Л.А. Порошина // Проблемы здоровья и экологии. – 2018. – Т. 58. – № 4. – С. 9-15.

19. Басангова, В.А. Отсроченная VATC-торакопластика в профилактике бронхоплевральных осложнений и реактивации туберкулеза после пневмонэктомии : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.9, 3.1.26 / Басангова Валерия Алексеевна. – Москва, 2025. – 149 с.
20. Безрукова, М.А. Применение биологических препаратов в лечении хронических ран у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Безрукова М.А. – Самара, 2017. – 24 с.
21. Беликов, Д.В. Возможности оптимизации лечения больных трофическими язвами венозной этиологии / Д.В. Беликов, Е.А. Упаева, Е.В. Королёва // Международный журнал экспериментального образования. – 2015. – № 6. – С. 54.
22. Берсенёва, О.А. Особенности этиопатогенеза метаболического синдрома / О.А. Берсенёва, Е.С. Агеева // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. – 2019. – № 2. – С. 67-75.
23. Беспалова, И.Д. Воспалительный процесс в патогенезе метаболического синдрома : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03, 14.01.04 / Беспалова И.Д. – Томск, 2016. – 48 с.
24. Бесчастнов, В.В. Экспериментально-клиническое обоснование применения дозированной дермотензии в первую фазу раневого процесса / В.В. Бесчастнов, Н.Ю. Орлинская, М.Н. Кудыкин // Новости хирургии. – 2012. – № 2. – С. 55-59.
25. Биопластический материал на основе гиалуроновой кислоты как матрица для создания биомедицинских клеточных экспресс-продуктов для восстановления кожи / Н.В. Калмыкова, О.Г. Спичкина, В.Н. Эллиниди [и др.] // Гены и клетки. – 2014. – № 2. – С. 68-75.
26. Блатун, Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения / Л.А. Блатун // Consilium medicum. Хирургия. – 2007. – № 1, прил. № 1. – С. 9-16.
27. Бледнов, А.В. Результаты применения перевязочных средств «Комбиксин» и «Диосепт» в клинике (клинические испытания перевязочных средств) / А.В. Бледнов // Новости хирургии. – 2007. – № 2. – С. 90-97.

28. Богданец, Л.И. Концепция влажного заживления венозных язв / Л.И. Богданец, С.С. Березина, А.И. Кириенко // Хирургия. – 2007. – № 5. – С. 60-63.
29. Богомолов, М.С. Сравнительный анализ эффективности современных перевязочных средств при лечении венозных трофических язв / М.С. Богомолов // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. – 2015. – № 4. – С. 32-38.
30. Бокерия, Л.А. Влияние ожирения на результаты эндоваскулярного и хирургического лечения ишемической болезни сердца / Л.А. Бокерия, М.А. Какителашвили, И.Ю. Сигаев // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2008. – № 3. – С. 52-55.
31. Бондаренко, В.М. Дисбактериозы кишечника у взрослых / В.М. Бондаренко, Н.М. Грачева, Т.В. Мацулевич. – Москва: КМК Scientific Press, 2003. – 220 с.
32. Бондаренко, В.М. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека / В.М. Бондаренко, В.Г. Лиходед, М.Ю. Яковлев // Журнал микробиологии. – 2002. – № 2. – С. 83-89.
33. Бондаренко, В.М. Роль инфекционного фактора в патогенезе атеросклероза / В.М. Бондаренко, А.Л. Гинцбург, В.Г. Лиходед // Эпидемиология и инфекционные болезни № 1. – 2011. – № 1. – С. 7-11.
34. Бордаков, П.В. Понятие, классификация, метод определения хронической раны / П.В. Бордаков, В.Ф. Зубрицкий // Медицинский вестник МВД. – 2018. – Т. 96. – № 5. – С. 22-29.
35. Бреговский, В.Б. Поражения нижних конечностей при сахарном диабете / В.Б. Бреговский, А.А. Зайцева, А.Г. Залевская. – Санкт-Петербург: Диля, 2004. – 234 с.
36. Варианты промоторов генов цитокинов, ассоциированные с системным воспалением, у больных сахарным диабетом 2 типа / В.В. Климонтов, Н.В. Тянь, А.В. Шевченко [и др.] // Достижения персонализированной медицины сегодня-результат практического здравоохранения завтра : сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва, 2016. – С. 66.

37. Вартамян, Р.В. Проблемы цитомегаловирусной инфекции / Р.В. Вартамян // Врач. – 2002. – № 3. – С. 26-28.
38. Васильченко, Е.М. Показатели выживаемости пациентов с заболеваниями периферических артерий недиабетического генеза после ампутации нижней конечности популяционное исследование / Е.М. Васильченко, Г.К. Золоев // Анналы хирургии. – 2012. – № 3. – С. 49-53.
39. Влияние рациона питания на состояние микробиоты у пациентов с метаболическим синдромом / А.Ф. Тарасевич, П.С. Новиков, Н.А. Черевко [и др.] // Вестник восстановительной медицины. – 2020. – № 1. – С. 85-91.
40. Возможности применения низкотемпературной аргоновой плазмы в лечении послеоперационных и длительно незаживающих ран / С.А. Фролов, А.М. Кузьминов, Д.В. Вышегородцев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2020. – Т. 29. – № 6. – С. 15-21.
41. Вознесенская, Т.Г. Расстройства пищевого поведения при ожирении и их коррекция / Т.Г. Вознесенская // Фарматека. – 2009. – № 12. – С. 91-94.
42. Воинов, В.А. Аутоиммунные механизмы развития атеросклероза и возможности эфферентной терапии / В.А. Воинов // Эфферентная терапия. – 2006. – Т. 12. – № 2. – С. 51-57.
43. Волков, А.В. Краткий обзор коммерчески доступных клеточных продуктов для восстановления кожных покровов / А.В. Волков // Гены и клетки. – 2006. – № 4. – С. 62-65.
44. Выбор лечебной тактики в отношении остаточных длительно существующих ожоговых ран / А.А. Алексеев, А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков, М.Г. Лагвилава // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2011. – № 1. – С. 17-21.
45. Галимов, О.В. Оптимизация хирургического лечения желчнокаменной болезни у пациентов с избыточной массой тела и ожирением / О.В. Галимов, В.О. Ханов, Д.М. Зиганшин // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – № 4. – С. 26-30.

46. Геппе, Н.А. Кандидозы / Н.А. Геппе, Н.А. Белоусова // *Consilium medicum*. – 2010. – Т. 12. – № 4. – С. 34-38.
47. Гидрохирургическая обработка ран / Р.Т. Налбандян, В.А. Митиш, П.В. Мединский, А.В. Никонов // *Детская хирургия*. – 2016. – № 3. – С. 160-163.
48. Глухов, А.А. Клиническая эффективность различных способов дебридмента трофических язв венозной этиологии / А.А. Глухов, М.В. Аралова // *Новости хирургии*. – 2017. – № 3. – С. 257-266.
49. Гостищев, В.К. Инфекции в хирургии: руководство для врачей / В.К. Гостищев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 768 с.
50. Гостищев, В.К. Оперативная гнойная хирургия / В.К. Гостищев. – Москва: Медицина, 1996. – 416 с. – ISBN 5-225-02738-5.
51. Гостищев, В.К. Учебник по общей хирургии / В.К. Гостищев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 728 с. – ISBN 978-5-9704-3214-3.
52. Государственный доклад о состоянии здоровья населения Российской Федерации в 2005 г. // *Здравоохранение Российской Федерации*. – 2007. – № 5. – С. 8-18.
53. Григорьев, А.В. Лечение переломов проксимального отдела плечевой кости хирургическим методом / А.В. Григорьев // *Журнал экспериментальной, клинической и профилактической медицины*. – 2024. – Т. 113. – № 2. – С. 44-63.
54. Гриневич, В.Б. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека и способы коррекции его нарушений / В.Б. Гриневич, М.М. Захарченко // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 2003. – № 3. – С. 13-20.
55. Данилов, Р.К. Раневой процесс: гистогенетические основы / Р.К. Данилов. – Санкт-Петербург: ВМедА им. С.М. Кирова, 2008. – 380 с.
56. Дедов, И.И. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // *Сахарный диабет*. – 2015. – Т. 18. – № 3. – С. 5-22.

57. Дедов, И.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2016. – Т. 19. – № 2. – С. 104-112.
58. Дедов, И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) / И.И. Дедов // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6-13.
59. Дедов, И.И. Экономические проблемы сахарного диабета в России / И.И. Дедов, Ю.И. Сунцов, С.В. Кудрякова // Сахарный диабет. – 2000. – № 3. – С. 56-58.
60. Дедов, И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. – 2017. – Т. 20. – № 1. – С. 13-41.
61. Дермальные фибробласты для лечения дефектов кожи / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, О.С. Петракова, В.Р. Черкасов // Гены и клетки. – 2009. – № 4. – С. 26-40.
62. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний : национальные клинические рекомендации / Е.В. Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради [и др.]. – Санкт-Петербург, 2017. – 164 с.
63. Егшатын, Л.В. Метаболический синдром и кишечная микробиота / Л.В. Егшатын, А.М. Мкртумян, Л.А. Звенигородская // Фарматека. – 2016. – № 16. – С. 23-28.
64. Егшатын, Л.В. Неклассические эффекты витамина D / Л.В. Егшатын // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 1. – С. 12-18.
65. Ермолова, Д.А. Применение обогащенной тромбоцитами плазмы в лечении хронических ран : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Ермолова Д.А. – Москва, 2017. – 25 с.
66. Ефименко, Н.А. Комплексное лечение больных с трофическими язвами голени на фоне хронической венозной недостаточности / Н.А. Ефименко, С.И. Овчинников // Проблемы Лимфологии. – 2008. – № 2. – С. 6-10.

67. Ефремова, Е.Д. Сахарный диабет: современные достижения и перспективные направления в профилактике и лечении / Е.Д. Ефремова, Л.А. Ботвинева // Современные аспекты санаторно-курортного лечения и реабилитации на этапах оказания медицинской помощи детскому и взрослому населению. – 2017. – № 1. – С. 77-86.
68. Ефуни, С.Н. Руководство по гипербарической оксигенации / С.Н. Ефуни. – Москва: Медицина. 1986. – 416 с.
69. Желчнокаменная болезнь как клинический маркер метаболического синдрома / А.А. Свистунов, М.А. Осадчук, Н.В. Киреева, А.М. Осадчук // Ожирение и метаболизм. – 2018. – № 3. – С. 3-8.
70. Жолдошбеков, Е.Ж. Опыт лечения длительно незаживающих ран у больных синдромом диабетической стопы / Е.Ж. Жолдошбеков, Т.И. Чаканов // Молодой ученый. – 2016. – Т. 127. – № 23. – С. 140-142.
71. Зайцева, Е.Л. Клинические, морфологические и иммуногистохимические особенности репарации мягких тканей нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы на фоне различных методов местного лечения : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 / Зайцева Екатерина Леонидовна. – Москва, 2015. – 200 с.
72. Захарова, И.Н. Ожирение и кишечная микробиота / И.Н. Захарова, И.В. Бережная, Ю.А. Дмитриева // Медицинский совет. – 2017. – № 19. – С. 139-141.
73. Звонарева, Е.В. Нарушение обмена липидов / Е.В. Звонарева // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2019. – № 3. – С. 76-80.
74. Звягинцева, Т.В. Метаболитотропная терапия хронических ран / Т.В. Звягинцева, И.В. Халин. – Харьков, 2011. – 183 с.
75. Зорин, В.Л. Анализ зарубежного рынка регенеративной медицины / В.Л. Зорин, А.И. Зорина, В.Р. Черкасов // Гены и клетки. – 2009. – № 3. – С. 68-78.
76. Зуев, В.А. Медленные вирусные инфекции человека и животных / В.А. Зуев. – Москва: Наука, 1988. – 250 с. – ISBN 5225001114.

77. Иванов, Г.Г. Характеристика раневого процесса у больных с синдромом диабетической стопы : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Иванов Г.Г. – Санкт-Петербург, 2018. – 30 с.
78. Иванов, С.В. Метаболический синдром: от человекообразного примата до человека / С.В. Иванов, Ю.П. Успенский, Ю.А. Фоминых // ЭИКГ. – 2017. – Т. 143. – № 7. – С. 135-140.
79. Иванов, С.В. Суточная потребность витамина d и проявления гиповитаминоза в современных условиях / С.В. Иванов, К.В. Зеленая // Фундаментальные основы инновационного развития науки и образования. – Пенза, 2018. – С. 187-189.
80. Иванова, Ю.В. Комплексное лечение длительно незаживающих ран у больных с сахарным диабетом / Ю.В. Иванова, И.С. Пуляева, Д.А. Кириенко // Харківська хірургічна школа. – 2016. – № 6. – С. 26-30.
81. Измайлова, А.Х. Препараты пиримидинового ряда в экспериментальных и клинических исследованиях / А.Х. Измайлова, Д.Х. Шакирова, А.Г. Измайлов // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – № 2. – С. 31-34.
82. Инновационные принципы комплексного лечения хронических ран / Ю.М. Гаин, М.А. Герасименко, С.В. Шахрай [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – № 4. – С. 223-242.
83. Ирисин, бетатрофин, сахарный диабет, ожирение и метаболический синдром. Эпигенетические механизмы регуляции / В.Х. Хавинсон, Б.И. Кузник, Г.А. Рыжак [и др.] // Успехи физиологических наук. – 2016. – Т. 49. – № 1. – С. 72-86.
84. Использование богатой тромбоцитами аутоплазмы в хирургическом лечении дефектов костной ткани с нарушением непрерывности кости / В.Г. Самодай, В.Л. Брехов, В.Е. Гайдуков [и др.] // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2007. – Т. 6. – № 2. – С. 493-495.
85. Использование обогащенной тромбоцитами плазмы при лечении ишемии нижних конечностей / А.Г. Драгунов, Ю.В. Александров, С.В. Поляков [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – № 4. – С. 17-19.

86. Использование постгеномных технологий и *in vivo* моделей в исследовании алиментарно-зависимых заболеваний / С.А. Апрятин, Н.В. Трусов, К.В. Мжельская, И.В. Гмошинский // Вопросы питания. – 2018. – № 5, прил. – С. 22-23.
87. Карапетян, Г.Э. Современные аспекты лечения хронических ран / Г.Э. Карапетян. – Новосибирск: Наука, 2019. – 208 с.
88. Кичин, В.В. Влияние микробного фактора на результаты лечения хронических ран мягких тканей / В.В. Кичин, И.Н. Романов, А.В. Шахов // Вятский медицинский вестник. – 2018. – Т. 60. – № 4. – С. 25-29.
89. Кичин, В.В. Особенности микробного пейзажа хронических ран мягких тканей / В.В. Кичин // Журнал МедиАль. – 2019. – Т. 23. – № 1. – С. 22-24.
90. Клеточные и молекулярные основы заживления ран / М.И. Завгородняя, Л.В. Макеева, О.С. Славчева, О.Н. Сулаева // Морфология. – 2016. – Т. 10. – № 3. – С. 19-23.
91. Клеточные технологии и тканевая инженерия в лечении длительно незаживающих ран / Ю.С. Винник, А.Б. Салмина, А.И. Дробушевская [и др.] // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2011. – Т. 4. – № 2. – С. 392-397.
92. Климов, А.Н. Обмен липидов и липопротеинов и его нарушения / А.Н. Климов, Н.Г. Никульчева. – Санкт-Петербург: Питер Ком, 1999. – 512 с.
93. Клинико-морфологическое исследование тканевой репарации при синдроме диабетической стопы / А.Ю. Токмакова, Е.Л. Зайцева, И.А. Воронкова, М.В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2018. – № 6. – С. 490-496.
94. Клинико-экономические аспекты применения современных перевязочных средств при лечении пациентов с венозными трофическими язвами голени / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман, В.Г. Никитин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – № 11. – С. 63-69.
95. Ковальчук, Л.В. Роль TOLL-подобных рецепторов и дефенсинов в противомикробной защите урогенитального тракта женщин / Л.В. Ковальчук //

Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2008. – № 1. – С. 46-50.

96. Коденцова, В.М. Современные тенденции в витаминологии / В.М. Коденцова // Вопросы питания. – 2018. – № 5, прил. – С. 59-60.

97. Колчина, Е.Я. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении ран / Е.Я. Колчина, В.Г. Багаев, Р.Т. Налбандян // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. – 2016. – № 3. – С. 20-25.

98. Кольман, Я. Наглядная биохимия / Я. Кольман, К.Г. Рем. – Москва: Мир. 2004. – 469 с.

99. Комелягина, Е.Ю. Особенности заживления ран у больных с синдромом диабетической стопы / Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2018. – Т. 25. – № 4. – С. 42-47.

100. Комплексное лечение трофических язв нижних конечностей и длительно незаживающих ран (обзор литературы) / А.А. Третьяков, А.Н. Неверов, С.В. Петров, И.З. Гатиатуллин // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – Т. 16. – № 4. – С. 62-68.

101. Кондратенко, Л.Н. Математическое моделирование заживления хронических ран / Л.Н. Кондратенко, М.О. Лямзина, А.К. Коляда // Colloquium-journal. – 2019. – Т. 38. – № 14-2. – С. 61-66.

102. Конев, Ю.В. Метаболизм эндотоксина в организме и его роль в процессах инволюции / Ю.В. Конев, Л.Б. Лазебник // Клиническая геронтология. – 2009. – Т. 15. – № 1. – С. 39-46.

103. Конев, Ю.В. Эндотоксин и метаболический синдром / Ю.В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 10. – С. 32-38.

104. Конев, Ю.В. Эндотоксин (ЛПС) и атеросклероз / Ю.В. Конев // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 11. – С. 24-32.

105. Копчак, Д.В. Роль жирового компонента пищи в возникновении и развитии метаболического синдрома / Д.В. Копчак, В.В. Закревский // Здоровье населения и качество жизни : электронный сборник материалов III Всероссийской

с международным участием заочной научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2016. – С. 90-94.

106. Корнишева, В.Г. Значение витамина Д в иммунной системе и патогенезе аутоиммунных процессов кожи (обзор) / В.Г. Корнишева, К.С. Кукушкина // Проблемы медицинской микологии. – 2018. – № 3. – С. 15-20.

107. Костина, О.В. Особенности воспалительного ответа у пациентов с острыми и длительно незаживающими ожоговыми ранами / О.В. Костина, М.В. Преснякова, В.Л. Кузнецова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62. – № 7. – С. 410-413.

108. Котов, С.В. Диабетическая нейропатия / С.В. Котов, А.П. Калинин, И.Г. Рудакова. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: МИА, 2010. – 440 с.

109. Кошкин, В.М. Консервативная терапия хронических облитерирующих заболеваний артерий конечностей / В.М. Кошкин // Русский медицинский журнал. – 1998. – № 13. – С. 823-825.

110. Кривенчук, В.А. Сравнение репаративных процессов при закрытии асептических ран некоторыми видами узловых швов в эксперименте / В.А. Кривенчук, З.А. Дундаров, С.Л. Зыблев // Современные технологии в хирургической практике : сборник материалов Республиканской научно-практической конференции. – Гродно, 2017. – С. 111-114.

111. Кузин, М.И. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / М.И. Кузин, Б.М. Костюченко. – Москва: Медицина, 1990. – 592 с.

112. Кузнецов, Н.А. Профилактика и лечение инфекции в хирургии: методические рекомендации / Н.А. Кузнецов, Г.В. Родоман. – Москва: РГМУ, 2002. – 75 с.

113. Кузнецов, Н.А. Щадящие хирургические вмешательства и интерактивные повязки в лечении инфицированных ран / Н.А. Кузнецов, В.Г. Никитин // Consilium medicum. Хирургия. – 2006. – Т. 8. – № 2. – С. 39-46.

114. Кузнецова, Э.Э. Микробиота кишечника. Роль в развитии различных патологий / Э.Э. Кузнецова, В.Г. Горохова, С.Л. Богородская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – Т. 61. – № 10. – С. 723-726.

115. Кукольников, Е.Л. Способ местного лечения трофических язв венозной этиологии / Е.Л. Кукольников, Б.Н. Жуков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 7. – С. 67-69.
116. Кунижев, А.С. Консервативное лечение больных хроническими облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей в амбулаторных условиях : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Кунижев А.С. – Москва, 2003. – 113 с.
117. Курганский, К.Н. Использование криогенной стимуляции в лечении хронических ран / К.Н. Курганский В.Л., Климин // Материалы Международной 68-й научной итоговой студенческой конференции / под ред. В.В. Новицкого. – Томск, 2009. – URL: http://tele-conf.ru/index2.php?option=com_content&task=view&id=4301&pop=1&page=0&Itemid=29 (дата обращения 02.12.2019).
118. Курмангулов, А.А. Возможности немедикаментозного влияния на микробиоту кишечника при метаболическом синдроме / А.А. Курмангулов, К.А. Вахромеева, Е.Ф. Дороднева // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 2. – С. 26.
119. Курмангулов, А.А. Клинико-функциональная характеристика нарушений микробиоты кишечника у пациентов с метаболическим синдромом. возможности немедикаментозной коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.04 / Курмангулов А.А. – Екатеринбург, 2016. – 22 с.
120. Курмангулов, А.А. Функциональная активность микробиоты кишечника при метаболическом синдроме / А.А. Курмангулов, Е.Ф. Дороднева, Д.Н. Исакова // Ожирение и метаболизм. – 2016. – Т. 13. – № 1. – С. 16-19.
121. Ларичев, А.Б. Вакуум-терапия в лечении хронических ран : методическое пособие для врачей / А.Б. Ларичев, А.В. Антонюк, В.С. Кузьмин. – Ярославль, 2007. – 43 с.
122. Лебедева, Е.Н. Витамины и ожирение / Е.Н. Лебедева, Н.П. Сетко, С.Н. Афонина // Оренбургский медицинский вестник. – 2018. – Т. 23. – № 3. – С. 12-20.

123. Лечение венозных трофических язв нижних конечностей / Н.А. Сергеев, А.М. Светухин, В.А. Соловьев, А.О. Жуков. – Тверь: РИЦ ТГМА, 2009. – 91 с.
124. Лечение гнойных ран у больных сахарным диабетом / О.Б. Нузова, А.В. Студеникин, А.А. Стадников, Н.И. Колосова // Здоровье и образование в XXI веке. – 2016. – № 11. – С. 48-51.
125. Линейные и гендерные различия в биохимических показателях и показателях обеспеченности жирорастворимыми витаминами у крыс на *in vivo* модели метаболического синдрома / С.А. Апрятин, К.В. Мжельская, А.С. Балакина [и др.] // Вопросы питания. – 2018. – № 1. – С. 51-62.
126. Липницкий, Е.М. Лечение трофических язв нижних конечностей / Е.М. Липницкий. – Москва: Медицина, 2001. – 160 с.
127. Лиходед, В.Г. Микробный фактор и tollподобные рецепторы в патогенезе атеросклероза / В.Г. Лиходед, В.М. Бондаренко // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2009. – № 6. – С. 107-112.
128. Лоос, Ю.Г. Клиника, диагностика и лечение зубов с внутренней резорбцией корня : дис. ... канд. мед. наук : 14.01.14 / Лоос Юлия Германовна. – Москва, 2021. – 189 с.
129. Мазуров, А.В. Физиология и патология тромбоцитов / А.В. Мазуров. – Москва: Литтерра, 2011. – С. 10-56.
130. Мантурова, Н.Е. Старение кожи: механизмы формирования и структурные изменения / Н.Е. Мантурова, Р.В. Городилов, А.В. Кононов // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2010. – № 1. – С. 88-93.
131. «Маркерные» изменения состава микробиоты кишечника у пациентов с нарушениями углеводного обмена / Л.В. Егшатын, О.Н. Ткачева, Д.А. Каштанова [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 172. – № 12. – С. 51-60.
132. Машкова, М.А. Патофизиологические аспекты заживления язв при синдроме диабетической стопы / М.А. Машкова, Т.В. Мохорт // Здравоохранение (Минск). – 2018. – № 12. – С. 29-37.

133. Международное соглашение по диабетической стопе / Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. – Москва: Берг, 1999. – 96 с.
134. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России / В.В. Привольнев, Ю.С. Пасхалова, А.В. Родин, В.А. Митиш // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костючёнка. – 2016. – № 1. – С. 19-24.
135. Метаболические нарушения при адипоцитокиновом дисбалансе и гестационные осложнения / Н.Б. Чабанова, С.И. Матаев, Т.Н. Василькова, И.А. Трошина // Ожирение и метаболизм. – 2017. – № 1. – С. 9-16.
136. Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики / Ю.Н. Беленков, Е.В. Привалова, В.Ю. Каплунова, А.С. Лишута // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2018. – № 5. – С. 757-764.
137. Механизмы нейрогуморальной регуляции клеточного цикла кератиноцитов при сахарном диабете / Е.В. Артемова, А.М. Горбачева, Г.Р. Галстян [и др.] // Сахарный диабет. – 2016. – № 5. – С. 366-374.
138. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – Москва: Медицина, 1991. – 496 с.
139. Миронов, В.И. Учение о ранах. История, развитие, перспективы (часть II) / В.И. Миронов, А.П. Фролов, И.И. Гилева // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2010. – № 5. – С. 134-138.
140. Моделирование раневого процесса в экспериментальной хирургии / С.Е. Гуменюк, Т.В. Гайворонская, А.С. Гуменюк [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – Т. 26. – № 2. – С. 18-25.
141. Модель для оценки риска замедленного течения раневого процесса у больных с избыточной массой тела / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва, Е.В. Зиновьев, Е.С. Князева // Вестник Авиценны. – 2023. – Т. 25. – № 1. – С. 36-46.

142. Моргун, Е.И. Модель ишемизированной длительно незаживающей кожной раны: клеточная гибель и механизмы ранозаживления / Е.И. Моргун, О.С. Роговая, Е.А. Воротеляк // Современные технологии медицины. – 2018. – № 4. – С. 69-77.
143. Морфологическая оценка эффективности применения гидрохирургической системы VersaJet® в сочетании с комбинированной антибактериальной терапией при лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы с биопленочными формами бактерий / И.А. Чекмарева, В.А. Митиш, О.В. Паклина [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченка. – 2015. – № 3. – С. 8-21.
144. Морфологические и физиологические аспекты течения раневого процесса (литературный обзор) / А.А. Супильников, А.А. Девяткин, О.Н. Павлова, О.Н. Гуленко // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2016. – Т. 23. – № 3. – С. 144-151.
145. Нагорнев, В.А., Сахарный диабет и атеросклероз / В.А. Нагорнев, А.Д. Денисенко // Медицинский академический журнал. – 2008. – № 1. – С. 159-167.
146. Нарушения заживления ран / О. Яннаш, П. Бюшель, Д. Таутенхан, Г. Липперт // Хирург. – 2017. – № 9-12. – С. 78-87.
147. Нативный нереконструированный коллаген «Коллост» – физиологическая матрица для коррекции дефектов кожи / В.Г. Нестеренко, А.А. Кубанова, А.А. Сафоян [и др.] // Санкт-Петербургский институт красоты, ГУ НИИЭМ им. Н.Ф. Гамалеи РАМН, Москва. Тезисы 2 Форума Медицины и Красоты НАДК. – Москва, 2009. – URL: <https://www.dermatology.ru/ru/collections/nativnyi-nerekonstruirovannyi-kollagen-fiziologicheskaya-matritsa-dlya-regeneratsii-kozh?ysclid=ltvos14hia245849888> (дата обращения 14.07.2022).
148. Национальные рекомендации по ведению пациентов с сосудистой артериальной патологией (Российский согласительный документ). Часть 1. Периферические артерии. – Москва: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010. – 176 с.

149. Нейроиммуноэндокринная регуляция физиологических и патофизиологических процессов в коже / О.А. Башкина, М.А. Самотруева, А.К. Ажикова, Л.Р. Пахнова // Медицинская иммунология. – 2019. – Т. 21. – № 5. – С. 807-820.
150. Нестеренко, З.И. Микробиота кишечника и метаболический синдром / З.И. Нестеренко // Актуальная эндокринология. – 2016. – № 1. – С. 16-26.
151. Нетребенко, О.К. Кишечная микробиота и хронические неинфекционные заболевания / О.К. Нетребенко // Педиатрия. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 147-154.
152. Нехрикова, С.В. Факторы, приводящие к формированию незаживающих ран после общепроктологических операций / С.В. Нехрикова, А.Ю. Титов // Колопроктология. – 2016. – Т. 55. – № S1. – С. 36а.
153. Никонова, М.Ф. Пролиферативный статус ТН1- и ТН2-клеток человека / М.Ф. Никонова, А.А. Ярилин // Иммунология. – 2006. – № 4. – С. 203-208.
154. Новицкий, А.А. Роль синдрома хронического адаптивного перенапряжения в патогенезе раневой болезни / А.А. Новицкий, М.Г. Кобиашвили // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2019. – № 2. – С. 53-61.
155. Новостной портал РБК : сайт. – Москва, 2025. – URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/685416599a794748b23d7bc> (дата обращения: 15.05.2025).
156. Нотова, С.В. Эколого-физиологическое обоснование методов коррекции элементного статуса и функциональных резервов организма человека : дис. ... д-ра мед. наук: 03.00.13 / Нотова С.В. – Москва, 2005. – 314 с.
157. Нотова, С.В. Элементный состав волос пациентов при различных заболеваниях / С.В. Нотова // Вестник ОГУ. – 2005. – № 2. – С. 47-54.
158. Оберлис, Д. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных / Д. Оберлис, Б. Харланд, А. Скальный. – Санкт-Петербург: Наука, 2008. – 544 с.
159. Оберлис, Д. Новый подход к проблеме дефицита микроэлементов / Д. Оберлис // Микроэлем. Мед. – 2002. – Т. 3, Вып. 1. – С. 2-7.

160. Облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей. Методическое пособие для студентов старших курсов, интернов, ординаторов и практикующих врачей / под ред. А.М. Шулутко, В.И. Семикова.– Москва, 2010. – С. 5-29 с.
161. Оболенский, В.Н. Вакуум-ассистированное лечение венозных трофических язв нижних конечностей / В.Н. Оболенский, В.Г. Никитин, Н.А. Кузнецов // Флебология. – 2011. – Т. 5. – № 25. – С. 58-63.
162. Оболенский, В.Н. Применение тромбоцитарных факторов роста и коллагеновых биопрепаратов в лечении больных с хроническими трофическими язвами различной этиологии / В.Н. Оболенский, Д.А. Ермолова // Хирургия. – 2012. – Т. 42. – № 5. – С. 42-47.
163. Оболенский, В.Н. Современные методы лечения хронических ран / В.Н. Оболенский // Медицинский Совет. – 2016. – № 10. – С. 148-154.
164. Оболенский, В.Н. Хроническая рана: обзор современных методов лечения / В.Н. Оболенский // Русский медицинский журнал. – 2013. – № 5. – С. 282.
165. Олифирова, О.С. Современный комплексный подход к лечению обширных длительно незаживающих ран / О.С. Олифирова, А.А. Козка // Сибирское медицинское обозрение. – 2017. – Т. 105. – № 3. – С. 21-25.
166. Определение уровня высоких ампутаций нижних конечностей у больных диабетической макроангиопатией / В.А. Митиш, С.Ю. Слепнев, Ю.С. Пасхалова [и др.] // Здоровье и образование в XXI веке : электронный сборник научных трудов. – 2009. – Т. 11. – № 12. – С. 506-507.
167. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т. / Дж. Хоулт [и др.] – Москва: Мир, 1997. – 800 с.
168. Орлов, А.Г. Лечение хронических ран – взгляд через века / А.Г. Орлов, А.Н. Липин, К.Л. Козлов // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – Т. 160. – № 5. – С. 147-153.
169. Осложнения эстетической абдоминопластики / К.П. Пшениснов, З.Ц. Григорян, А.В. Седов [и др.] // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2008. – Приложение. – С. 121.

170. Османов, К.Ф. Патологическое обоснование выбора методов лечения донорских ран после аутодермопластики : дис. ... канд. мед. наук : 14.03.03, 14.01.17 / Османов Камил Фахрадинович. – Санкт-Петербург, 2018. – 149 с.
171. Османов, Э.Г. Современные принципы лечения гнойно-некротических заболеваний мягких тканей с большой площадью поражения / Э.Г. Османов, Г.Ю. Анчиков // Медицинские науки. – 2006. – Т. 13. – № 1. – С. 37-39.
172. Основные проблемы заживления ран и использование заменителей кожи / М.В. Константинова, Н.В. Хайцев, А.А. Кравцова, Л.Д. Балашов // Педиатр. – 2015. – № 2. – С. 85-95.
173. Особенности желудочного микробиоценоза, ассоциированного с хеликобактерной инфекцией / А.С. Молостова, А.С. Гусев, А.Н. Шишкин [и др.] // Внутренние болезни как интегральная дисциплина современной медицины : материалы научной конференции. – Санкт-Петербург: Сциентиа, 2018. – С. 43-44.
174. Особенности клинического течения раневого процесса в зависимости от способности возбудителя формировать биопленку / В.И. Петухов, В.К. Окулич, Ф.В. Плотников, С.А. Сенькович // Вестник ВГМУ. – 2013. – № 4. – С. 100-105.
175. Особенности морфологической картины подкожной клетчатки у пациентов с избыточной массой тела как прогностический фактор неблагоприятного течения раневого процесса в послеоперационном периоде / И.Э. Хрусталева, В.Н. Эллиниди, Е.П. Сухопарова, Р. Хамуд // MODERNA ET FUTURA MEDICINA : материалы III Всероссийского конгресса ... – Махачкала, 2024. – С. 64-65.
176. Оспельникова, Т.П. Цитокины при острых и хронических заболеваниях / Т.П. Оспельникова, О.В. Морозова // Фундаментальные аспекты инфекционной патологии человека: вызовы и поиск решений : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – Томск, 2019. – С. 52-55.
177. Остаточные длительно существующие ожоговые раны: определение и особенности лечения / А.Э. Бобровников, М.Г. Крутиков М.Г., Лагвилова, А.А. Алексеев // Комбустиология. – 2010. – С. 40.

178. Охунов, А.О. Клинико-лабораторная характеристика течения раневого процесса мягких тканей / А.О. Охунов, У.И. Пулатов, Д.А. Охунова // Вестник науки и образования. – 2018. – Т. 45. – № 9. – С. 104-110.
179. Охунов, А.О. Морфологическая характеристика течения раневого процесса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей на фоне сахарного диабета / А.О. Охунов, У.И. Пулатов, Д.А. Охунова // Вестник науки и образования. – 2018. – Т. 45. – № 9. – С. 98-104.
180. Патент РФ 2578382 Российская Федерация, С2, МПК (51), А61В 18/02 (2006.01), А61К 33/14 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01), А61F 13/36 (2006.01). Способ лечения больных с трофическими язвами : № 2014123010/14 : заявл. 05.06.2014 : опубл. : 10.12.2015 / Глухов А.А., Аралова М.В. – Бюл. № 34.
181. Патент РФ 2620336 Российская Федерация, С1, МПК (51), А61К 38/21 (2006.01), А61Р 17/02 (2006.01). Способ лечения длительно незаживающих ран : № 2016106493 : заявл. 24.02.2016 : опубл. 24.05.2017 / Кит О.И., Пржедецкий Ю.В., Захарова Н.А. [и др.]. – Бюл. № 15.
182. Патент РФ 2706726 Российская Федерация, МПК А61К36/03. Раневое покрытие : № 2019113025 : заявл. 26.04.2019 : опубл. 20.11.2019 / Кульминская А., Лапина И.М., Журишкина Е., Трашков А.П., Верлов Н.В., Жилин А.А., Попов А.А., Османов К.Ф., Сухопарова Е.П.
183. Патология. Частный курс. Курс лекций в 2 т. / под ред. М.А. Пальцева. – Москва: Медицина. – 2007. – Т. 2. – С. 27-39.
184. Пахтусова, Н.А. Становление сетевой идентичности личности в условиях виртуальной образовательной среды : информационно-аналитический отчет / Н.А. Пахтусова, Н.В. Уварина ; работа выполнена в рамках гранта РФФИ № 013-00492. – Челябинск, 2019. – 120 с.
185. Петренко, В.И. Молекулярно-генетические аспекты в патогенезе метаболического синдрома / В.И. Петренко, И.И. Фомочкина, А.В. Кубышкин // Клиническая патофизиология. – 2017. – Т. 23. – № 1. – С. 19-31.
186. Петров, С.В. Общая хирургия / С.В. Петров. – Санкт-Петербург: Лань, 1999. – 672 с.

187. Печерина, Т.Б. Комплексная оценка клинических молекулярно-генетических факторов прогрессирования разных фенотипов постинфарктной сердечной недостаточности : дис. ... д-ра медицинских наук : 3.1.20 / Печерина Тамара Борзалиевна. – Кемерово, 2022. – 422 с.
188. Пигарова, Е.А. Витамин D в профилактике костных и метаболических нарушений / Е.А. Пигарова, Н.В. Мазурина, Е.А. Трошина // *Consilium Medicum*. – 2019. – № 4. – С. 84-90.
189. Плешков, В.Г. Лечение хронических ран / В.Г. Плешков, В.В. Привольнев, А.В. Голуб // *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. – 2015. – № 2. – С. 58-65.
190. Плотников, Ф.В. Комплексное лечение пациентов с гнойными ранами в зависимости от способности микроорганизмов-возбудителей формировать биопленку / Ф.В. Плотников // *Новости хирургии*. – 2014. – № 5. – С. 575-581.
191. Плотникова, Е.Ю. Микробный пейзаж кишечника и метаболический синдром – что общего? / Е.Ю. Плотникова // *Вестник Клуба панкреатологов*. – 2016. – № 2. – С. 63-72.
192. Поверхностная травма мягких тканей лица с обширными гнойно-некротическими осложнениями / В.И. Колесник, Е.С. Клочко, О.В. Лепеев [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2011. – № 3. – С. 71-72.
193. Покровский, А.В. Ишемическая диабетическая стопа / А.В. Покровский, В.Н. Дан, А.В. Чупин // *Синдром диабетической стопы* / под ред. И.И. Дедова, М.Б. Анциферова, Г.Р. Галстяна, А.Ю. Токмаковой. – Москва, 1998. – С. 82-101.
194. Привольнев, В.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? / В.В. Привольнев, Н.А. Зубарева, Е.В. Каракулина // *КМАХ*. – 2017. – № 2. – С. 131-138.
195. Привольнев, В.В. Основные принципы местного лечения ран и раневой инфекции / В.В. Привольнев, Е.В. Каракулина // *КМАХ*. – 2011. – № 3. – С. 214-222.

196. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / А.А. Андреев, А.Г. Карпухин, Р.Н. Фролов, А.А. Глухов // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2014. – Т. 7. – № 4. – С. 378-387.
197. Применение нативного коллагена в клинической практике для лечения хронических ран / Е.В. Силина, В.А. Ступин, Л.С. Золотарева, А.Н. Комаров // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 9. – С. 78-84.
198. Применение экзогенной NO-терапии для лечения гипертензивно-ишемических язв нижних конечностей (синдром Марторелла-I) / А.Ю. Крылов, А.М. Шулутко, Е.Г. Чирикова, Э.Г. Османов // РМЖ. – 2001. – № 2. – С. 23-25.
199. Прогнозирование осложненного течения раневого процесса у больных с избыточной массой тела в зависимости от состава микробиота кишечника / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва, Е.В. Зиновьев, Е.С. Князева // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2023. – Т. 16. – № 1. – С. 10-17.
200. Проект рекомендаций экспертов российского кардиологического общества по диагностике и лечению метаболического синдрома / В.Б. Мычка, А.Л. Верткин, Л.И. Вардаев [и др.]. – Москва, 2013. – 103 с.
201. Раджабов, А.А. Комплексный подход к лечению длительно не заживающих ран нижних конечностей / А.А. Раджабов, В.А. Дербенев, А.И. Гусейнов // Харизма моей хирургии : сборник трудов конференции. – Ярославль, 2018. – С. 369-372.
202. Рамазанова, Ф.У. Профилактика повторных репродуктивных потерь после неразвивающейся беременности : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.4 / Рамазанова Фатима Умаровна. – Москва, 2023. – 180 с.
203. Раны и раневая инфекция : руководство для врачей / под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костючонок. – Москва: Медицина, 1990. – 592 с.
204. Раны мягких тканей: современное состояние проблемы / Д.В. Архипов, А.А. Глухов, А.А. Андреев, А.П. Остроушко // Многопрофильный стационар. – 2019. – Т. 6. № 2. – С. 186-191.

205. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – Москва: Медиа Сфера, 2003. – 312 с.
206. Рекомендации экспертов Всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр / Кардиология. – 2010. – Т. 44. – № 5. – С. 81-101.
207. Родин, А.В. Применение повидон-йода для лечения и профилактики раневых инфекций в практике врача-хирурга / А.В. Родин, В.В. Привольнев, В.А. Савкин // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3-4. – С. 67-68.
208. Роль кишечной микробиоты в развитии метаболического синдрома / А.Д. Котрова, А.Н. Шишкин, О.И. Семенова, Л.А. Слепых // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 172. – № 12. – С. 101-108.
209. Роль локальной тканевой гипоксии в развитии венозных трофических язв / Н.Б. Захарова, Е.А. Якушева, В.В. Никитин [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2006. – № 5-2. – С. 57-62.
210. Роль микробиоты кишечника в реабилитации больных с ожирением / Д.Н. Бобунов, А.К. Иорданишвили, В.Д. Михайлов, О.Н. Шапурко // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2019. – Т. 165. – № 5. – С. 10-110.
211. Роль некрэктомии в комплексном лечении пациентов с синдромом диабетической стопы / О.А. Шумков, М.С. Любарский, В.В. Нимаев [и др.] // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – № 4. – С. 51.
212. Роль хронического воспаления в патогенезе осложнений после контурно-пластических операций / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва, В.Н. Эллиниди, А.Г. Абгарян // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2025. – Т. 28. – № 3. – С. 35-42.
213. Романовский, А.В. Особенности иммунореактивности у больных варикозной болезнью нижних конечностей, осложненной трофическими язвами / А.В. Романовский, В.К. Макаров // Флебология. – 2006. – Т. 5. – № 2. – С. 57-62.

214. Сабельникова, Т.М. Метод ультразвуковой обработки инфицированных ран и устройство для его осуществления / Т.М. Сабельникова, В.В. Сабельников // Вестник МГТУ им. Н.Э. Баумана. Серия «Приборостроение». – 2015. – Т. 105. – № 6. – С. 103-113.
215. Савельев, В.С. Критическая ишемия нижних конечностей / В.С. Савельев, В.М. Кошкин. – Москва: Медицина, 1997. – 160 с.
216. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – № 3. – С. 144-159.
217. Сахарный диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе (обзор литературы) / Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, В.В. Пушкарев [и др.] // МЭЖ. – 2017. – № 7. – С. 486-498.
218. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств / И.И. Дедов, В.А. Ткачук, Н.Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – № 5. – С. 364-375.
219. Светухин, А.М. Гнойная хирургия: современное состояние проблемы / А.М. Светухин, Ю.А. Амирасланов // 50 лекций по хирургии / В.С. Савельев. – Москва: Медиа Медика, 2003. – С. 335-344.
220. Светухин, А.М. Вопросы патогенеза и тактика комплексного хирургического лечения гнойно-некротических форм синдрома диабетической стопы / А.М. Светухин, А.Б. Земляной // Хирургия. – 2003. – № 3. – С. 85-88.
221. Серебренникова, С.Н. Наномолекулярные механизмы формирования метаболического синдрома / С.Н. Серебренникова, Е.В. Гузовская, И.Ж. Семинский // Забайкальский медицинский вестник. – 2019. – № 2. – С. 169-187.
222. Серебрянский, Е.П. Разработка спектрометрических методов определения химических элементов в окружающей среде и биосредах человека для

гигиенических исследований : дис. ... канд. биол. наук: 14.00.07 / Серебрянский Е.П. – Москва, 2003. – 143 с.

223. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2026610551, Российская Федерация. Программный модуль для автоматизированной оценки рисков развития местных раневых осложнений после контурной пластики туловища на основе клинико-лабораторных данных / Сухопарова Е.П., Зайцева А.Ю., Мазинг М.С., Глебов С.Н., Хрусталева И.Э. / Правообладатель: федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук. – № 2026610551 ; заявл. 24.12.2025 ; опубл. 14.01.2026.

224. Свободная кожная пластика сложными комплексами тканей в мультидисциплинарном хирургическом лечении пострадавших в комбинированными субфасциальными ожогами / С.Г. Шаповалов, В.Н. Вавилов, А.С. Плешков [и др.] // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2019. – № 1. – С. 91-92.

225. Сидоров, П.И. Системный мониторинг общественного здоровья / П.И. Сидоров, А.Б. Гудков, Т.Н. Унгурияну // Экология человека. – 2006. – № 6. – С. 3-8.

226. Сидоров, П.И. Экология человека на Европейском Севере России / П.И. Сидоров, А.Б. Гудков // Экология человека. – 2004. – № 6. – С. 15-21.

227. Силина, Е.В. Роль коллагена в механизмах заживления хронических ран при синдроме диабетической стопы / Е.В. Силина, В.А. Ступин, Р.Б. Габитов // Клиническая медицина. – 2018. – № 2. – С. 106-115.

228. Симбирцев, А.С. Цитокины – новая система регуляции защитных реакций организма / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2002. – № 1. – С. 9-16.

229. Синдром диабетической стопы / И.И. Дедов, М.Б. Анциферов, Г.Р. Галстян, А.Ю. Токмакова. – Москва, 1998. – 138 с.

230. Скальная, М.Г. Гигиеническая оценка влияния минеральных компонентов рациона питания и среды обитания на здоровье населения мегаполиса : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.07 / Скальная М.Г. – Москва, 2005. – 339 с.

231. Склянчук, Е.Д. Стимуляция остеогенеза в комплексном лечении посттравматических нарушений костной регенерации : дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.22 / Склянчук Е.Д. – Москва, 2009. – 260 с.
232. Славников, И.А. Новые подходы к диагностике и комплексному лечению хронических ран у пациентов с сахарным диабетом : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Славников И.А. – Гродно, 2019. – 24 с.
233. Славников, И.А. Оценка эффективности способов подготовки к пластическому закрытию хронических ран у пациентов с сахарным диабетом / И.А. Славников, З.А. Дундаров, Ю.И. Ярец // Журнал ГрГМУ. – 2018. – № 6. – С. 735-739.
234. Смирнов, С.В. Применение биотехнологий в лечении ожоговых ран: проблемы и перспективы (обзор литературы) / С.В. Смирнов, Е.А. Жирикова, М.В. Сычевский // Неотложная медицинская помощь. – 2011. – № 1. – С. 32-35.
235. Смола, Х. Дебридмент хронических ран с помощью повязок HydroClean / Х. Смола // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2017. – № 3-4. – С. 67-68.
236. Современные взгляды на причины возникновения и патогенез хронической раны / Ю.М. Гаин, М.А. Герасименко, С.В. Шахрай [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2017. – № 4. – С. 208-222.
237. Современные методы лечения длительно незаживающих ран кожи / Н.В. Просянникова, Е.В. Липова, К.А. Покровский, Г.Н. Тарасенко // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2012. – № 6. – С. 47-51.
238. Современные подходы к оказанию медицинской помощи пострадавшим от укусов собак / Д.В. Костяков, М.С. Асадулаев, И.М. Лопатин [и др.] // Russian Biomedical Research. – 2018. – Т. 3. – № 4. – С. 8-12.
239. Современные представления о регуляции процесса заживления ран (обзор литературы) / С.Л. Вялов, К.П. Пшениснов, П. Куиндоз [и др.] // Анналы пластической реконструктивной и эстетической хирургии. – 1999. – № 1. – С. 49-56.

240. Солянова, Н.А. Метаболический синдром и дефицит витамина D: клинико-функциональные корреляции / Н.А. Солянова // Академические геронтологические чтения : материалы Международной научной конференции. – Гомель, 2019. – С. 164-166.
241. Состояние микробиоты кишечника и параметры оксидативного стресса у пациентов с метаболическим синдромом / И.И. Шантырь, Г.Г. Родионов, Ю.А. Фоминых, М.В. Санников // Экология человека. – 2019. – № 6. – С. 23-29.
242. Сравнительная оценка витаминного статуса и биохимических маркеров развития метаболического синдрома на моделях грызунов, получающих рационы с высокими квотами различных легкоусвояемых углеводов / С.А. Апрятин, К.В. Мжельская, Н.В. Трусков, И.В. Гмошинский // Вопросы питания. – 2017. – № 6. – С. 42-55.
243. Сравнительная характеристика тромбоцитарных лизатов от разных доноров / Н.В. Калмыкова, Е.В. Скоробогатая, М.А. Берестовой [и др.] // Клеточные технологии в биологии и медицине. – 2011. – № 2. – С. 114-117.
244. Сравнительные результаты реконструктивных операций у больных с атеросклеротическим поражением артерий бедренно-подколенно-берцового сегмента при критической ишемии нижних конечностей / Ю.И. Казаков, А.Ю. Казаков, Д.О. Бобылев, Р.С. Аль-хамад // Гуманитарные, клинические и морфологические аспекты медицины : тезисы докладов сборника научно-практических работ. – Тверь, 2003. – С. 275-276.
245. Стимуляция II-III стадии регенерации венозных трофических язв гидроактивными раневыми покрытиями / Л.И. Богданец, С.С. Березина, В.Н. Лобанов [и др.] // Хирургия. Журн. им. Н. И. Пирогова. – 2009. – № 6. – С. 61-66.
246. Стрелкова, С.Н. Роль немедикаментозных методов лечения метаболического синдрома: трудности и перспективы / С.Н. Стрелкова, К.В. Овсянников, Н.И. Уткина // РФК. – 2016. – № 6. – С. 725-732.

247. Структура бактериальной клетки (движение). – URL: <https://nsau.edu.ru/images/vetfac/images/ebooks/microbiology/stu/bacter/strbkl.html>. Structura bakterial'noy kletki (dvigienie) (accessed 5 May 2019) (дата обращения 15.03.2020).
248. Стряпухин, В.В. Хирургическое лечение диабетической стопы / В.В. Стряпухин, А.Н. Лищенко // Хирургия. – 2001. – № 2. – С. 73-76.
249. Сумеркина, В.А. Маркеры дисфункции эндотелия и цитокиновый профиль у пациентов с метаболическим синдромом и абдоминальным ожирением / В.А. Сумеркина, Е.С. Головнева, Л.Ф. Телешева // Клиническая лабораторная диагностика. – 2016. – № 7. – С. 408-412.
250. Супильников, А.А. Прогнозирование течения раневого процесса при помощи интегральных гематологических индексов / А.А. Супильников, Н.А. Лысов, В.Н. Шабалин // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2017. – Т. 27. – № 3. – С. 54-61.
251. Сухопарова, Е.П. Вакуум-ассоциированная терапия при лечении ран мягких тканей различного генеза с наличием инфекции у сотрудников МЧС России / Е.П. Сухопарова, С.Г. Шаповалов // Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. – 2016. – № 3. – С. 79-85.
252. Сухопарова, Е.П. Влияние изменений микробиоты кишечника человека на замедление раневого процесса у лиц с избыточной массой тела / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва, Е.В. Зиновьев // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 6-14.
253. Сухопарова, Е.П. Влияние исходного состояния подкожной жировой клетчатки пациентов с избыточной массой тела и ожирением на развитие осложнений в послеоперационном периоде / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва, В.Н. Элинниди // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. – 2023. – Т. 26. – № 4. – С. 58-66.
254. Сухопарова, Е.П. Предикторы замедленного течения раневого процесса у пациентов с избыточной массой тела / Е.П. Сухопарова, И.Э. Хрусталёва,

- Е.В. Зиновьев // Пластическая хирургия и эстетическая медицина. – 2023. – № 2. – С. 42-46.
255. Сухопарова, Е.П. Принципы организации, последовательность и особенности оказания медицинской помощи пострадавшим с ожоговой травмой в чрезвычайных ситуациях / Е.П. Сухопарова, С.Г. Шаповалов, С.С. Алексин // Медицина катастроф. – 2019. – Т. 106. – № 2. – С. 15-21.
256. Сухопарова, Е.П. Прогностическая значимость элементного состава волос для оценки риска развития послеоперационных раневых осложнений / Е.П. Сухопарова, Е.В. Зиновьев, Е.С. Князева // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2022. – Т. 66. – № 4. – С. 67-72.
257. Сухопарова, Е.П. Физические методы локального лечения длительно незаживающих ран различного генеза / Е.П. Сухопарова, С.Г. Шаповалов, К.К. Рогалев // Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. – 2016. – № 3. – С. 64-70.
258. Сухопарова, Е.П. Эпидемиология ожоговой травмы в мегаполисе / Е.П. Сухопарова, С.Г. Шаповалов, Е.И. Беседина // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2018. – Т. XXV. – № 3. – С. 79-85.
259. Таранов, А.Г. Диагностические тест-системы (радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики) / А.Г. Таранов. – Москва: Издатель Мокеев, 2002. – 288 с.
260. Тец, В.В. Микробные биопленки проблемы антибиотикотерапии / В.В. Тец, Г.В. Тец // Практическая пульмонология. – 2013. – № 4. – С. 60-64.
261. Токмакова, А.Ю. Современная концепция ведения больных с хроническими ранами и сахарным диабетом / А.Ю. Токмакова, Г.Ю. Страхова, Г.Р. Галстян // Сахарный диабет. – 2005. – № 1. – С. 42-48.
262. Токмакова, А.Ю. Физиология репарации тканей у больных с хроническими язвами нижних конечностей. Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом : сборник лекций для врачей / А.Ю. Токмакова, Н.А. Мыскина, М.И. Арбузова; под ред. проф. М.Б. Анциферова. – Москва, 2003. – С. 75.

263. Тотолян, А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. – Санкт-Петербург: Наука, 2000. – 231 с.
264. Трофические язвы нижних конечностей – обзор проблемы / В.Н. Оболенский, Г.В. Родоман, В.Г. Никитин, М.А. Карев // РМЖ. – 2009. – Т. 364. – № 25. – С. 1647-1662.
265. Туйсин, С.Р. Лечение длительно незаживающих ран путем применения комбинированных перевязочных материалов / С.Р. Туйсин // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 1. – С. 91-94.
266. Тучные клетки как активный компонент процесса репарации ран / М.В. Аралова, Д.А. Атякшин, А.А. Глухов [и др.] // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2018. – Т. 7. – № 2. – С. 103-109.
267. Улучшение местного лечения с использованием раневых покрытий у больных флегмонами лица и шеи в зависимости от фазы раневого процесса / О.А. Парамонова, Ю.П. Савченко, Т.В. Гайворонская [и др.] // Российский стоматологический журнал. – 2018. – № 1. – С. 36-40.
268. Файзуллин, Т.Р. Информационные технологии в прогнозировании и профилактике осложнений хирургии молочной железы : диссертация ... д-ра мед. наук : 3.1.16 / Файзуллин Тагир Ришатович. – Москва, 2025. – 241 с.
269. Факторы, влияющие на заживление язвенных дефектов и его сроки при синдроме диабетической стопы / Е.Ю. Комелягина, М.Б. Анциферов, А.К. Волковой [и др.] // Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. – 2016. – Т. 14. – № 1. – С. 73-80.
270. Федеральная служба государственной статистики : официальный сайт. – <http://www.gks.ru>.
271. Федосеев, А.В. Динамика раневого процесса при терапии кларитромицином у крыс при экспериментальном диабете / А.В. Федосеев, Р.В. Сифоров, С.Ю. Муравьев // Таврический медико-биоргоргический вестник. – 2017. – № 3-2. – С. 257-261.
272. Флебология : руководство для врачей / под ред. В.С. Савельева. – Москва: Медицина, 2001. – 664 с.

273. Фоминых, Е.М. Перспективные перевязочные средства в хирургии гнойных ран / Е.М. Фоминых // Раны и раневые инфекции : материалы I Международного конгресса, посвященного 90-летию проф. Б.М. Костюченка. – Москва, 2012. – С. 332-333.
274. Фоминых, Ю.А. Двигательные расстройства и нарушение микробиоты кишечника как гастроэнтерологический кластер метаболического синдрома: патогенетическое и клиническое значение : автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.04 / Фоминых Ю.А. – Санкт-Петербург, 2019. – 45 с.
275. Формирование метаболического синдрома при системной дисфункции эритроцитов / В.В. Рамазанов, Е.Л. Воловельская, Е.Е. Нипот [и др.] // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2018. – Т. 18, Вип. 2. – № 62. – С. 272-276.
276. Фролова, Э.Б. Метаболический синдром как этиологический фактор неотложных состояний / Э.Б. Фролова, Н.А. Цибулькин, А.И. Абдрахманова // Вестник современной клинической медицины. – 2018. – № 5. – С. 118-124.
277. Хамитова, И.В. Сравнение выявляемости микоплазменной инфекции культуральным методом с полуколичественной оценкой титра и методом полимеразной цепной реакции / И.В. Хамитова, А.В. Семенов // Terra medica. – 2008. – № 3. – С. 13-17.
278. Характеристика и особенности ожоговой травмы у пострадавших в чрезвычайных ситуациях / Е.П. Сухопарова, С.Г. Шаповалов, А.В. Кочетков, Г.В. Дмитриев // Медицина катастроф. – 2019. – Т. 108. – № 4. – С. 20-23.
279. Характеристика мирового рынка клеточных технологий / В.Л. Зорин, В.Р. Черкасов, А.И. Зорина, Р.В. Деев // Гены и клетки. – 2010. – № 3. – С. 96-115.
280. Хачатурян, Н.Э. Модуляция кишечной микробиоты метформином / Н.Э. Хачатурян, Л.В. Егшатын // Эффективная фармакотерапия. – 2017. – № 43. – С. 20-29.
281. Хотулева, А.Г. Биомаркеры системного воспаления в патогенезе синтропии профессиональной бронхиальной астмы и метаболического синдрома /

А.Г. Хотулева, Л.П. Кузьмина // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 7. – С. 39-43.

282. Храмин, В.Н. Современные аспекты местного лечения хронических ран нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.Н. Храмин // Научно-практический медицинский журнал ЭНЦ РАМН. – 2005. – № 4. – С. 26-30.

283. Хронические, длительно не заживающие язвы и раны кожи и подкожной клетчатки / Н.Н. Потекаев, Н.В. Фриго, А.В. Миченко [и др.] // Клиническая дерматология и венерология. – 2018. – Т. 17. – № 6. – С. 7-12.

284. Хронические раны: актуальная статистика и новые данные // Хирург. – 2017. – № 3. – С. 54-56.

285. Хронические раны и трофические язвы : методическое пособие / под ред. М.Д. Дибирова, Ю.М. Стойко. – Москва, 2018. – 58 с.

286. Хрупкин, В.И. Дерматопластика раневых дефектов / В.И. Хрупкин, В.Ф. Зубрицкий, А.Н. Ивашкин. – Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 192 с. – ISBN: 978-5-9704-1204-6.

287. Чекалина, Е.Н. Роль тромбоцитарного концентрата в восстановлении и регенерации тканей / Е.Н. Чекалина // Дентал Юг. – 2005. – Т. 32. – № 3. – С. 23.

288. Чистякова, О.В. Метаболический синдром: причинно-следственные отношения между окислительным стрессом и хроническим воспалением / О.В. Чистякова, И.Б. Сухов, А.О. Шпаков // Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова. – 2018. – Т. 104. – № 2. – С. 138-155.

289. Шевченко, А.Н. Концентрация интерлейкинов ФНО- α , ИЛ-2 и ИЛ-10 в сыворотке крови при карагиненовом хроническом воспалении / А.Н. Шевченко, В.А. Бибиченко // XVI чтения им. В.В. Подвысоцкого : научно-практическая конференция с международным участием. – Одесса, 2017. – Т. 1. – С. 381-383.

290. Шендеров, Б.А. Медицинская микробная экология: некоторые итоги и перспективы исследований / Б.А. Шендеров // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2005. – № 12. – С. 13-17.

291. Шепелькевич, А.П. Современные подходы к профилактике и лечению дефицита витамина D / А.П. Шепелькевич // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2016. – № 4. – С. 7-22.
292. Шестаков, И.А. Применение препарата «Коллост» для профилактики несостоятельности толстокишечных анастомозов : дис. ... канд. мед. наук: 14.00.27 / Шестаков И.А. – Москва, 2009. – 98 с.
293. Шишкин, А.Н. Метаболический синдром. Современные представления / А.Н. Шишкин // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2016. – Т. 75. – № 1. – С. 59-63.
294. Шишкин, А.Н. Нерешённые вопросы метаболического синдрома / А.Н. Шишкин // Медицинский академический журнал. Специальный выпуск. – 2013. – С. 85-86.
295. Щербинина, Т.Н. Новое в изучении метаболического синдрома / Т.Н. Щербинина // News of science and education. – 2019. – № 4. – С. 22-25.
296. Эффекты аскорбата лития у пациентов среднего возраста со стенозирующим атеросклерозом брахиоцефальных артерий / Е.Г. Пепеляев, В.А. Семенов, И.Ю. Торшин, О.А. Громова // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2018. – № 4. – С. 42-49.
297. Экспериментальное изучение формирования ответной реакции ткани при использовании регенеративных технологий на модели хронической раны аноректальной области / Ю.М. Гаин, С.В. Шахрай, Т.Э. Владимирская [и др.] // Инновационные технологии в медицине. – 2018. – № 2. – С. 106-116.
298. Экспериментальное обоснование параметров электростимуляции процессов заживления открытых послеоперационных ран / С.А. Фролов, О.И. Сушков, А.И. Пшеленская [и др.] // Колопроктология. – 2013. – Т. 44, 2. – С. 9-18.
299. Экспериментальное обоснование применения нанокластерного серебра для лечения гнойных ран / К.А. Попов, С.Р. Федосов, В.В. Малышко [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2016. – № 4. – С. 141-146.

300. Эндотоксининдуцированные повреждения эндотелия / М.Ю. Яковлев, В.Г. Лиходед, Н.К. Пермяков, Ю.В. Конев // Архив патологии. – 199. – Т. 58. – № 2. – С. 41-47.
301. Яковлев, М.Ю. Элементы эндотоксиновой теории физиологии и патологии человека / М.Ю. Яковлев // Физиология человека. – 2003. – Т. 29. – № 4. – С. 476-485.
302. Якушкин, С.Н. Результат кратковременного применения гидроактивных повязок в комплексном лечении трофической язвы голени у пациента с посттромботической болезнью / С.Н. Якушкин // Амбулаторная хирургия. Стационарзамещающие технологии. – 2016. – № 1-2. – С. 18-22.
303. Ярец, Ю.И. Новый метод анализа бактериальной биопленки / Ю.И. Ярец, Н.И. Шевченко // Наука и инновации. – 2016. – № 164. – С. 64-68.
304. Ярец, Ю.И. Острый и хронический раневой процесс: патогенетические особенности / Ю.И. Ярец // Медико-биологические проблемы жизнедеятельности. – 2016. – № 2. – С. 21-34.
305. Ярец, Ю.И. Состояние функциональной активности нейтрофилов у пациентов с хроническими ранами различных сроков давности / Ю.И. Ярец // Хирургия. Восточная Европа. – 2016. – Т. 20. – № 4. – С. 553-562.
306. Ярец, Ю.И. Хроническая раневая инфекция: современные представления и диагностические подходы / Ю.И. Ярец // Здравоохранение (Минск). – 2016. – № 7. – С. 39-50.
307. Новостной портал РБК : сайт. – Москва, 2025. – URL: <https://www.rbc.ru/rbcfreenews/685416599a794748b23d7bc> (дата обращения: 15.05.2025).
308. A core gut microbiome in obese and lean twins / P.J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // Nature. – 2009. – Vol. 457. – № 7228. – P. 480-484.
309. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes / J. Qin, Y. Li, Z. Cai [et al.] // Nature. – 2012. – Vol. 490. – № 7418. – P. 55-60.

310. A pilot study evaluating non-contact low-frequency ultrasound and underlying molecular mechanism on diabetic foot ulcers / M. Yao, H. Hasturk, A. Kantarci [et al.] // *Int. Wound J.* – 2014. – Vol. 11. – № 6. – P. 586-593.
311. A platelet derived growth factor delivery system for bone regeneration / J.J. Delgado, E. Sánchez, M. Baro [et al.] // *J. Mater Sci. Mater Med.* – 2012. – Vol. 29. – № 8. – P. 1903-1912.
312. A prospective randomised controlled clinical trial comparing hydrosurgery debridement with conventional surgical debridement in lower extremity ulcers / W.J. Caputo, D.J. Beggs, J.L. DeFede [et al.] // *Int. Wound J.* – 2008. – Vol. 5. – № 2. – P. 288-294.
313. Abnormal connexin expression underlies delayed wound healing in diabetic skin / C.M. Wang, J. Lincoln, J.E. Cook, D.L. Becker // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56. – № 11. – P. 2809-2817.
314. Acellular and cellular approaches to improve diabetic wound healing / H. Cho, M.R. Blatchley, E.J. Duh, S. Gerecht // *Advanced drug delivery reviews.* – 2019. Vol. 146. – P. 267-288.
315. Acute downregulation of connexin at wound sites leads to a reduced inflammatory response, enhanced keratinocyte proliferation and wound fibroblast migration / R. Mori, K.T. Power, C.M. Wang [et al.] // *Journal of Cell Science.* – 2006. – Vol. 119. – Pt. 24. – P. 5193-5203.
316. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction / A.M. Briones, A.N. Cat, G.E. Callera [et al.] // *Hypertension.* – 2012. – Vol. 59. – № 5. – P. 1069-1078.
317. Akira, S. Toll-like receptors and their signaling mechanisms / S. Akira, S. Sato // *Scand J. Infect. Dis.* – 2003. – Vol. 35. – № 9. – P. 555-562.
318. Albaugh, V.L. Proline Precursors and Collagen Synthesis: Biochemical Challenges of Nutrient Supplementation and Wound Healing / V.L. Albaugh, K. Mukherjee, A. Barbul // *J. Nutr.* – 2017. – Vol. 147. – № 11. – P. 2011-2017.

319. Alberti, K.G. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation / K.G. Alberti, P.Z. Zimmet // *Diabet Med.* – 1998. – Vol. 15. – № 7. – P. 539-553.
320. Alberti, K.G. The metabolic syndrome – a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – № 9491. – P. 1059-1062.
321. Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension / Q. Yan, Y. Gu, X. Li [et al.] // *Front Cell. Infect Microbiol.* – 2017. – Vol. 381. – № 7. – P. 381.
322. Altered intercellular communication in lung fibroblast cultures from patients with idiopathic pulmonary fibrosis / A. Trovato-Salinaro, E. Trovato-Salinaro, M. Failla [et al.] // *Respiratory Research.* – 2006. – Vol. 7. – P. 122-131.
323. Aly, A. Belt lipectomy / A. Aly // *Body Contouring after massive weight loss* // A.S. Aly, editor. – 1st ed. – St Louis (Missouri): Quality Medical Publishing, Inc., 2006. – P. 71-145.
324. Aly, A. Commentary on: Outpatient-based massive weight loss body contouring: a review of 260 consecutive cases / A.S. Aly // *Aesthet Surg. J.* – 2012. – Vol. 32. – № 4. – P. 484-485.
325. An essential role of NRF2 in diabetic wound healing / M. Long, M.R. De La Vega, Q. Wen [et al.] // *Diabetes.* – 2016. – Vol. 65. – № 3. – P. 780-793.
326. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P.J. Turnbaugh, R.E. Ley, M.A. Mahowald [et al.] // *Nature.* – 2006. – Vol. 444. – № 7122. – P. 1027-1031.
327. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I / A. Malhotra, B.P.S. Kang, S. Cheung [et al.] // *Diabetes.* – 2001. – Vol. 50. – № 8. – P. 1918-1926.
328. Are granulocyte colony-stimulating factors beneficial in treating diabetic foot infections A meta-analysis / M. Cruciani, B.A. Lipsky, C. Mengoli, F. De Lalla // *Diabetes Care.* – 2005. – Vol. 28. – № 2. – P. 454-460.

329. Armstrong, D. Negative pressure wound therapy after partial diabetic foot amputation: a multicentre, randomised controlled trial / D. Armstrong, L. Lavery // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – № 9498. – P. 1704-1710.
330. Ashcroft, G.S. Ageing and wound healing / G.S. Ashcroft, S.J. Mills, J.J. Ashworth // *Biogerontology*. – 2002. – Vol. 3. – № 6. – P. 337-345.
331. Association of all – cause mortality with overweight and obesity using standart body mass index categories: a systematic review and meta – analysis / K.M. Flegal, B.K. Kit, H. Orpana, B.I. Graubard // *JAMA*. – 2013. – Vol. 309. – № 9(1). – P. 71-82.
332. Associations between the human intestinal microbiota, *Lactobacillus rhamnosus* GG and serum lipids indicated by integrated analysis of high-throughput profiling data / L. Lahti, A. Salonen, R.A. Kekkonen [et al.] // *Peer J*. – 2013. – Vol. 1. – URL: <https://peerj.com/articles/32/> (accessed 2 May 2019) (дата обращения: 04.12.2023).
333. Associations of Nutrient Patterns with the Prevalence of Metabolic Syndrome: Results from the Baseline Data of the Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort Study / Y. Iwasaki, K. Arisawa, S. Katsuura-Kamano [et al.] // *Nutrients*. – 2019. – Vol. 11. – № 5. – P. 990.
334. Atkin, L. Chronic wounds: the challenges of appropriate management / L. Atkin // *Br. J. Community Nurs*. – 2019. – Vol. 24, supl. 9. – P. S26-S32.
335. Augustin, M. Psychosomatic aspects of chronic wounds / M. Augustin, K. Maier // *Dermatol. Psychosomat*. – 2003. – Vol. 4. – № 1. – P. 5-13.
336. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration / E. Anitua, E. Andia, B. Ardanza [et al.] // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – № 1. – P. 4-15.
337. Bacteria aerosol spread with different methods for wound debridement / H.H. Sönnergren, S. Polesie, L. Strömbeck [et al.] // *EWMA*. – 2014. – Vol. 95. – № 3. – P. 272-277.
338. Balke, H. Vom Schönheitsideal zur Krankheit – eine Reise durch die Geschichte der Adipositas [A trip through the history of obesity] / H. Balke, A. Nocito // *Praxis (Bern 1994)*. – 2013. – Vol. 102. – № 2. – P. 77-83. German.

339. Bennett, S.A.L. Receptor-mediated and protein kinase-dependent growth enhancement of primary human fibroblasts by platelet activating factor / S.A.L. Bennett, H.C. Birnboim // *Molecular Carcinogenesis*. – 1997. – Vol. 20. – № 4. – P. 366-375.
340. Bergan, J. Venous ulcers / J. Bergan, C. Shortell // Elsevier Academic Press publications. – 2007. – Vol. II. – № 9. – P. 105-112.
341. Body Contouring After Massive Weight Loss / A. Matarasso, D.J. Hurwitz, A. Aly, T.E. Lockwood // *Aesthetic Surgery Journal*. – 2004. – Vol. 24. – № 5. – P. 452-463.
342. Böni-Schnetzler, M. Islet inflammation in type 2 diabetes / M. Böni-Schnetzler, D.T. Meier // *Semin Immunopathol.* – 2019. – Vol. 41. – № 4. – P. 501-513.
343. Boulton, A.J.M. Clinical Presentation and Management of Diabetic Neuropathy and Foot Ulceration / A.J.M. Boulton // *Diabetic Medicine*. – 1991. – Vol. 8. – P. S52-S57.
344. Boutari, C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on / C. Boutari, C.S. Mantzoros // *Metabolism*. – 2022. – Vol. 133. – P. 155217.
345. Bowering, C.K. Diabetic foot ulcers: pathophysiology, assessment, and therapy / C.K. Bowering // *Can Fam. Phys.* – 2001. – Vol. 47. – P.1007-1016.
346. Bowers, S. Chronic Wounds: Evaluation and Management / S. Bowers, E. Franco // *Am. Fam. Physician*. – 2020. – Vol. 101. – № 3. – P. 159-166.
347. Brahe, L.K. Is butyrate the link between diet, intestinal microbiota and obesity-related metabolic diseases / L.K. Brahe, A. Astrup, L.H. Larsen // *Obes. Rev.* – 2013. – Vol. 14. – № 12. – P. 950-959.
348. Briggs, M. Living with leg ulceration: a synthesis of qualitative research / M. Briggs, K. Flemming // *J. Adv. Nurs.* – 2007. – Vol. 59. – № 4. – P. 319-328.
349. Bruggisser, R. Bacterial and fungal absorption properties of a hydrogel dressing with a superabsorbent polymer core / R. Bruggisser // *J. Wound Care*. – 2005. – Vol. 14. – № 9. – P. 438-442.

350. Burstein, S.H. Ajulemic acid: potential treatment for chronic inflammation / S.H. Burstein // *Pharmacol. Res. Perspect.* – 2018. – Vol. 6. – № 2. – P. e00394.
351. Caesar, R. Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism / R. Caesar, F. Fak, F. Backhed // *J. Intern. Med.* – 2010. – Vol. 268. – № 4. – P. 320-328.
352. Calabrese, E.J. Historical foundations of wound healing and its potential for acceleration: dose-response considerations / E.J. Calabrese // *Wound Repair Regen.* – 2013. – Vol. 21. – № 2. – P. 180-193.
353. Callaway, E. Microbiome privacy risk / E. Callaway // *Nature.* – 2015. – Vol. 521. – № 7551. – P. 136.
354. Cani, P.D. Gut microbiota and obesity: lessons from the microbiome / P.D. Cani // *Brief Funct Genomics.* – 2013. – Vol. 12. – № 4. – P. 381-387.
355. Cani, P.D. Gut microbiota, enteroendocrine functions and metabolism / P.D. Cani, A. Everard, T. Duparc // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2013. – № 13. – P. S1471-4892.
356. Cani, P.D. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease / P.D. Cani, N.M. Delzenne // *Current Pharmaceutical Design.* – 2009. – Vol. 15. – № 13. – P. 1546-1558.
357. Causes and effects of chronic inflammation in venous leg ulcers / M.S. Agren, W.H. Eaglstein, M.W. Ferguson [et al.] // *Acta Derm. Venereol. (Stockh).* – 2000. – Vol. 210, Suppl. – P. 3-17.
358. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein / S.D. Wright, R.A. Ramos, P.S. Tobias [et al.] // *Science.* – 1990. – Vol. 249. – № 4975. – P. 1431-1433.
359. Cebrián Picazo, F. Chronic wounds? Heridas crónicas? / F. Cebrián Picazo // *Enferm. Clin.* – 2017. – Vol. 27. – № 2. – P. 135-136.
360. Changes in cellular motility and cytoskeletal actin in fibroblasts from patients with chronic venous insufficiency and in neonatal fibroblasts in the presence of chronic wound fluid / J.D. Raffetto, M.V. Mendez, B.J. Marien [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 2001. – Vol. 33. – № 6. – P. 1233-1241.

361. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability / P.D. Cani, S. Possemiers, T. Van de Wiele [et al.] // *Gut*. – 2009. – Vol. 58. – № 8. – P. 1091-1103.
362. Chen, X. Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes / X. Chen, S. Devaraj // *Curr. Diab. Rep.* – 2018. – Vol. 18. – № 12. – P. 129.
363. Chylomicrons promote intestinal absorption of lipopolysaccharides / S. Ghoshal, J. Witta, J. Zhong [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2009. – Vol. 50. – № 1. – P. 90-97.
364. Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity related insulin resistance / H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – № 12. – P. 1821-1830.
365. Chronic venous leg ulcer treatment: future research needs / G. Lazarus, M.F. Valle, M. Malas [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2014. – Vol. 22. – № 1. – P. 34-42.
366. Chronische Wunden richtig behandeln [Chronic wounds] / A. Baczako, T. Fischer, A. Konstantinow, T. Volz // *MMW Fortschr. Med.* – 2019. – Vol. 161. – № 5. – P. 48-56.
367. Circadian Rhythm and the Gut Microbiome / R.M. Voigt, C.B. Forsyth, S.J. Green [et al.] // *Int. Rev. Neurobiol.* – 2016. – Vol. 131. – P. 193-205.
368. Clark, R.A.F. *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair* / R.A.F. Clark. – Springer, 2013. – 636 p. – ISBN 1489901876.
369. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds / D.R. Knighton, V.D. Fiegel, K.F. Ciresi [et al.] // *Ann. Surg.* – 1986. – Vol. 204. – № 3. – P. 322-330.
370. Clinical evaluation of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of lower extremity diabetic ulcers / D.L. Steed, M.W. Webster, J.J. Ricotta [et al.] // *Journal of Vascular Surgery*. – 1995. – Vol. 21. – № 1. – P. 71-81.
371. Clinical experiences with activated polyacrylate dressings (TenderWet 24) / P.P. Mwipatayi, D. Angel, P. Dixon [et al.] // *Primary Intention*. – 2005. – Vol. 13. – № 2. – P. 69-74.
372. Comparison of carbon dioxide laser, erbium: YAG laser, dermabrasion, and dermatome: a study of thermal damage, wound contraction, and wound healing in a live

- pig model: implications for skin resurfacing / E.V. Ross, G.S. Naseef, J.R. McKinlay [et al.] // *Jour. Am. acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 42. – № 1, Pt. 1. – P. 92-105.
373. Connexin levels regulate keratinocyte differentiation in epidermis / S. Langlois, A.C. Maher, J.L. Manias [et al.] // *J. biological chemistry.* – 2007. – Vol. 282. – № 41. – P. 30171-30180.
374. Connexins 26, 30, and 43: differences among spontaneous, chronic, and accelerated human wound healing / J.M. Brandner, P. Houdek, B. Hüsing [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2004. – Vol. 122. – № 5. – P. 1310-1320.
375. Consensus Development Conference on Diabetic Foot Wound Care: 7-8 April 1999, Boston, Massachusetts / American Diabetes Association. *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – № 8. – P. 1354-1360.
376. Consensus statement on negative pressure wound therapy for the management of diabetic foot wounds / G. Andros, D.G. Armstrong, C. Attinger [et al.] // *Vasc. Dis Manage.* – 2006. – Suppl. – P. 1-32.
377. Cook, D.N. Toll-like receptors in the pathogenesis of human disease / D.N. Cook, D.S. Pisetsky, D.A. Schwartz // *Nature Immunol.* – 2004. – Vol. 5. – № 10. – P. 975-979.
378. Cooper, P. Tender Wet: an in-novation in moist wound healing / P. Cooper // *Br. J. Nurs.* – 1998. – Vol. 7. – № 20. – P. 1232-1235.
379. Cost-of-illness of leg ulcers in the community / M. Augustin, L.K. Brocatti, S.J. Rustenbach [et al.] // *Int. Wound J.* – 2014. – Vol. 11. – № 3. – P. 283-292.
380. Cross-talk between *Akkermansia muciniphila* and intestinal epithelium controls diet-induced obesity / A. Everard, C. Belzer, L. Geurts [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2013. – Vol. 110. – № 22. – P. 9066-9071.
381. Cultivation-independent analysis of changes in bacterial vaginosis flora following metronidazole treatment / M.J. Ferris, J. Norori, M. Zozaya-Hinchliffe [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2007. – Vol. 45. – № 3. – P. 1016-1018.
382. Davey, M.E. Microbial biofilms: from ecology to molecular genetics / M.E. Davey, G.A. O'Toole // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2000. – Vol. 64. – № 4. – P. 847-867.

383. Debridement of a mixed partial and full thickness burn with an erbium: YAG laser / N. Reynolds, N. Cawrse, T. Burge, J. Kenealy // *Jour. Burns.* – 2003. – Vol. 29. – № 2. – P. 18-188.
384. Defective extracellular matrix reorganization by chronic wound fibroblasts is associated with alterations in TIMP-1, TIMP-2, and MMP-2 activity / H. Cook, K.J. Davies, K.G. Harding, D.W. Thomas // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – № 2. – P. 225-233.
385. Definitions and guidelines for assessment of wounds and evaluation of healing / G.S. Lazarus, D.M. Cooper, D.R. Knighton [et al.] // *Wound Rep. Reg.* – 1994. – Vol. 130. – № 4. – P. 489-493.
386. Definitions of Acute, Sub-acute, and Chronic Wounds Based on the Combination and Numerical Values of Barrier Factors to Wound Healing / Y. Tanaka, Y. Hamamoto, M. Tamai [et al.] // *Sosyo.* – 2014. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-9.
387. Diagnosis and treatment of chronic wounds: current standards of Germany's Initiative for Chronic Woundse / J. Dissemond, A. Bültemann, V. Gerber [et al.] // *J. Wound Care.* – 2017. – Vol. 26. – № 12. – P. 727-732.
388. Diegelmann, R.F. Wound healing : An overview of acute, fibrotic and delayed healing / R.F. Diegelmann, M.C. Evans // *Frontier in Bioscience.* – 2004. – Vol. 9. – P. 283-289.
389. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome / P.J. Turnbaugh, F. Backhed, L. Fulton, J.I. Gordon // *Cell. Host Microbe.* – 2008. – Vol. 3. – № 4. – P. 213-223.
390. Differences in gut microbiota composition between obese and lean children: a cross-sectional study / L. Bervoets, K. Van Hoorenbeeck, I. Kortleven [et al.] // *Gut Pathog.* – 2013. – Vol. 5. – № 1. – P. 10.
391. Diversity of the human intestinal microbial flora / P.B. Eckburg, E.M. Bik, C.N. Bernstein [et al.] // *Science.* – 2005. – Vol. 308. – № 578. – P. 1635-1638.
392. Does physiological stress slow down wound healing in patients with diabetes? / J. Razjouyan, G.S. Grewal, T.K. Talal [et al.] // *Journal of diabetes science and technology.* – 2017. – Vol. 11. – № 4. – P. 685-692.

393. Donovan, S.M. Promoting bifidobacteria in the human infant intestine: why, how and which / S.M. Donovan // *J. Ped. Gastroenterol. Nutr.* – 2011. – Vol. 52. – № 6. – P. 648-650.
394. DPP-4 inhibitors improve diabetic wound healing via direct and indirect promotion of epithelial-mesenchymal transition and reduction of scarring / M. Long, L. Cai, W. Li [et al.] // *Diabetes.* – 2018. – Vol. 67. – № 3. – P. 518-531.
395. Dressings for acute and chronic wounds. A systematic review / G. Chaby, P. Senet, M. Veneau [et al.] // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – № 10. – P. 1297-1304.
396. Dynamic changes in connexin expression correlate with key events in the wound healing process / P. Coutinho, C. Qiu, S. Frank [et al.] // *Cell. Biol. Int.* – 2003. – Vol. 27. – № 7. – P. 525-541.
397. Early differences in fecal microbiota composition in children may predict overweight / M. Kalliomaki, M. Carmen, C. Seppo [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 87. – № 3. – P. 534-538.
398. Ebskov, L.B. Relative mortality and long term survival for the nondiabetic lower limb amputee with vascular insufficiency / L.B. Ebskov // *Prosthetics and Orthotics Intern.* – 1999. – Vol. 23. – № 3. – P. 209-216.
399. Edmonds, M. Are the foot arteries spared in the diabetic ndischaemic limb Materials of the 2 EASD Diabetic Foot Study Group Meeting / M. Edmonds, A. Foster, S. Fraser. – Crieff, Great Britain, 2001. – P. A20.
400. Effective method to remove wound bacteria: comparison of various debridement modalities in an in vivo porcine model / A.G. Nusbaum, J. Gil, M.K. Rippey [et al.] // *Jour. Surg. res.* – 2012. – Vol. 176. – № 2. – P. 701-707.
401. Effectiveness of a monofilament wound debridement pad at removing biofilm and slough: ex vivo and clinical performance / G.S. Schultz, K. Woo, D. Weir [et al.] // *J. Wound Care.* – 2018. – Vol. 27. – № 2. – P. 80-90.
402. Effectiveness of recombinant human platelet-derived growth factor for the treatment of diabetic neuropathic foot ulcers / D.J. Margolis, C. Bartus, O. Hoffstad [et al.] // *Wound Repair and Regeneration.* – 2005. – Vol. 13. – № 6. – P. 531-536.

403. Effects of low-frequency ultrasound on microcirculation in venous leg ulcers / U. Wollina, B. Heinig, G. Naumann [et al.] // *Indian J. Dermatol.* – 2011. – Vol. 56. – № 2. – P. 174-179.
404. Efficacite clinique du pansement irrigo absorbant Hydroclean Active contenant du polyacrylate superabsorbant dans le traitement des plaies chroniques – Etude observationnelle conduite sur 221 patients / D. Kaspar, H. Dehiri, N. Tholon [et al.] // *Journal des plaies et cicatrisations.* – 2008. – Vol. 63. – P. 21-24.
405. Elevated circulating levels of heat shock protein 70 are related to systemic inflammation reaction through monocyte Toll signal in patients with heart failure after acute myocardial infarction / M. Satoh, Y. Shimoda, T. Akatsu [et al.] // *Eur. Soc. Cardiol.* – 2006. – Vol. 8. – № 8. – P. 810-815.
406. Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men / J. Amar, R. Burcelin, J. Bernard [et al.] // *The American Journal of Clinical Nutrition.* – 2008. – Vol. 87. – № 5. – P. 1219-1223.
407. Enoch, S. Cellular, molecular and biochemical differences in the pathophysiology of healing between acute wounds, chronic wounds and wounds in the aged / S. Enoch, P. Price // *World Wide Wounds.* – 2004. – URL: <http://www.worldwidewounds.com/2004/august/Enoch/Pathophysiology-Of-Healing.html> (дата обращения: 09.10.2024).
408. Enterococcus faecalis modulates immune activation and slows healing during wound infection / K.K.L. Chong, W.H. Tay, B. Janela [et al.] // *The Journal of infectious diseases.* – 2017. – Vol. 216. – № 12. – P. 1644-1654.
409. Erbium: YAG laser treatment of post-burn scars: potentials and limitations / A. Eberlein, H. Schepler, G. Spilker [et al.] // *Jour. Burns.* – 2005. – Vol. 31. – № 1. – P. 15-24.
410. Etufugh, C.N. Venous ulcers / C.N. Etufugh, T.J. Philli // *Clin. Dermatol.* – 2007. – Vol. 25. – № 1. – P. 121-130.
411. Evolution or revolution? Adapting to complexity in wound management / K. Harding, D. Gray, J. Timmons [et al.] // *Int. Wound J.* – 2007. – Vol. 4. – Suppl. 2. – P. 1-12.

412. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds / G. Lauer, S. Sollberg, M. Cole [et al.] // *J. Invest. Dermatol.* – 2000. – Vol. 115. – № 1. – P. 12-18.
413. Extending the и concept: what have we learned in the past 10 years? / D.J. Leaper, G. Schultz, K. Carville [et al.] // *Int. Wound J.* – 2012. – Vol. 9. – Suppl. 2. – P. 1-19.
414. Faglia, E. Extensive infrapopliteal angioplasty in diabetic stsubjects with foot ulcer. Materials of the 1 EASD Diabetic Foot Study Group Meeting / E. Faglia, L. Graziani. – Fuigi, Italy, 2000. – P. A10.
415. Falabella, A.F. Debridement and wound bed preparation / A.F. Falabella // *Dermatol Ther.* – 2006. – Vol. 19. – № 6. – P. 317-325.
416. Falanga, V. Wound bed preparation and the role of enzymes: a case for multiple actions of therapeutic agents / V. Falanga // *Intern Wound J.* – 2002. – Vol. 14. – № 2. – P. 47-57.
417. Fecal microbiota transplantation in metabolic syndrome: History, present and future / P.F. de Groot, M.N. Frissen, N.C. de Clercq, M. Nieuwdorp // *Gut. Microbes.* – 2017. – Vol. 8. – № 3. – P. 253-267.
418. Fei, N. An opportunistic pathogen isolated from the gut of an obese human causes obesity in germfree mice / N. Fei, L. Zhao // *The ISME Journal.* – 2013. – Vol. 7. – № 4. – P. 880-884.
419. Ferrannini, E. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance / E. Ferrannini, A. Natali // *The American Heart Journal.* – 1991. – Vol. 121. – № 4. – P. 1274-1282.
420. Feuerer, M. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect methabolic parameters / M. Feuerer // *Nature Med.* – 2009. – Vol. 15. – № 8. – P. 930-939.
421. Flanagan, M. The philosophy of wound bed preparation in clinical practice / M. Flanagan. – Hull: Smith and Nephew Medical, 2003. – 17 p.

422. Fowler, E. Chronic wounds: an overview. *Chronic wound care* / E. Fowler; ed. D. Krasner. – Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 1990. – P. 12-18.
423. Gérard, P. Gut microbiota and obesity / P. Gérard // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73. – № 1. – P. 147-162.
424. Gibson, D.J. Chronic wound diagnostic for matrix metalloproteinase / D.J. Gibson, G. Schulftz // *Wound healing Southern Africa.* – 2009. – Vol. 2. – № 2. – P. 68-70.
425. Gilchrest, B.A. In vitro assessment of keratinocyte aging / B.A. Gilchrest // *J. Invest. Dermatol.* – 1983. – Vol. 81, suppl. 1. – P. 184-189.
426. Goncalves, A. Fat-soluble micronutrients and metabolic syndrome / A. Goncalves, M.J. Amiot // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2017. – Vol. 20. – № 6. – P. 492-497.
427. Gosain, A. Aging and wound healing / A. Gosain, L.A. DiPietro // *World Journal of Surgery.* – 2004. – Vol. 28. – № 3. – P. 321-326.
428. Gottlieb, M.E. Histogenesis versus wound repair: the anatomy of Integra's properties / M.E. Gottlieb // *Proceedings of the Boswick Burn and Wound Meeting.* – 2003. – https://www.arimedica.com/content/arimedica_integra%20histogenesis_gottlieb-me_v2003.pdf (дата обращения: 11.09.2023).
429. Goyer, R.A. Metal toxicology / R.A. Goyer, C.D. Klaassen, M.P. Waalkes. – Academic Press, 1995. – 705 p.
430. Granulocyte/macrophage colony-stimulating factor treatment of human chronic ulcers promotes angiogenesis associated with de novo vascular endothelial growth factor transcription in the ulcer bed / F. Cianfarani, R. Tommasi, C.M. Failla [et al.] // *British Journal of Dermatology.* – 2006. – Vol. 154. – № 1. – P. 34-41.
431. Graziani, L. Pacilli, P. Extensive use of angioplasty revascularization techniques in the treatment of ischemic diabetic foot ulcers: a multicentric study / L. Graziani, P. Pacilli // *Materials of the 2 EASD Diabetic Foot Study Group Meeting.* – Crieff, Great Britain, 2001. – P. A30.

432. Green, H.A. Pulsed carbon dioxide laser ablation of burned skin: in vitro and in vivo analysis / H.A. Green, Y. Domankevitz, N.S. Nishioka // *Jour. Lasers. Surg. Med.* – 1990. – Vol. 10. – № 5. – P. 476-484.
433. Green, M.F. Diabetic Foot: Evaluation and Management / M.F. Green, Z. Aliabadi, B.T. Green // *South Med. J.* – 2002. – Vol. 95. – № 1. – P. 95-101.
434. Gregor, M.F. Inflammatory mechanisms in obesity / M.F. Gregor, G.S. Hotamisligil, // *Annu. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 29. – P. 415-445.
435. Grinnell, F. Fibronectin degradation in chronic wounds depends on the relative levels of elastase, alpha1–proteinase inhibitor, and alpha2-macroglobulin / F. Grinnell, M. Zhu // *J. Invest. Dermatol.* – 1996. – Vol. 106. – № 2. – P. 335-341.
436. Gut dysbiosis is linked to hypertension / T. Yang, M.M. Santisteban, V. Rodriguez [et al.] // *Hypertension.* – 2015. – Vol. 65. – № 6. – P. 1331-1340.
437. Gut metagenome in European women with normal, impaired and diabetic glucose control / F.H. Karlsson, V. Tremaroli, I. Nookaew [et al.] // *Nature.* – 2013. – Vol. 498. – № 7452. – P. 99-103.
438. Gut microbiome and metabolic syndrome / M. Mazidi, P. Rezaie, A.P. Kengne [et al.] // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2016. – Vol. 10. – № 2, suppl. 1. – P. S150-S157.
439. Gut Microbiome Associates With Lipid-Lowering Effect of Rosuvastatin in Vivo / Y. Liu, X. Song, H. Zhou [et al.] // *Front Microbiol.* – 2018. – Vol. 9. – P. 530.
440. Gut Microbiota and Predicted Metabolic Pathways in a Sample of Mexican Women Affected by Obesity and Obesity Plus Metabolic Syndrome / A. Chavez-Carbajal, K. Nirmalkar, A. Perez-Lizaur [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2019. – Vol. 20. – № 2. – P. 438.
441. Gut microbiota composition is associated with body weight, weight gain and biochemical parameters in pregnant women / A. Santacruz, M.C. Collado, L. Garcia-Valdes [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104. – № 1. – P. 83-92.
442. Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension / J. Li, F. Zhao, Y. Wang [et al.] // *Microbiome.* – 2017. – Vol. 5. – № 1. – P. 14.

443. Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Diff ers from Non-Diabetic Adults / N. Larsen, F.K. Vogensen, F.W.J. van den Berg [et al.] // PLoS ONE. – 2010. – Vol. 5. – № 2. – P. e9085.
444. Gut microbiota, obesity and metabolic disorders / A. Federico, M. Dallio, D.I. Sarno [et al.] // Minerva Gastroenterol Dietol. – 2017. – Vol. 63. – № 4. – P. 337-344.
445. Haalboom, M. Chronic Wounds: Innovations in Diagnostics and Therapeutics / M. Haalboom // Curr. Med. Chem. – 2018. – Vol. 25. – № 41. – P. 5772-5781.
446. Hall, C. Pathophysiologic Mechanisms and Current Treatments for Cutaneous Sequelae of Burn Wounds / C. Hall, C. Hardin, C.J. Corkins // Compr. Physiol. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 371-405.
447. Han, G. Chronic wound healing: a review of current management and treatments / G. Han, R. Ceilley // Advances in therapy. – 2017. – Vol. 34. – № 3. – P. 599-610.
448. Harding, K.G. Healing chronic wounds / K.G. Harding, H.L. Morris, G.K. Patel // BMJ. – 2002. – Vol. 324. – P. 160-163.
449. Harries, R.L. Wound bed preparation: TIME for an update / R.L. Harries, D.C. Bosanquet, K.G. Harding // Int. Wound. J. – 2016. – Vol. 13, suppl. 3. – P. 8-14.
450. Healing of Chronic Wounds: An Update of Recent Developments and Future Possibilities / M.H. Kathawala, W.L. Ng, D. Liu [et al.] // Tissue Engineering Part B: Reviews. – 2019. – Vol. 25. – № 5. – P. 429-444.
451. Healing process of venous ulcers: the role of microcirculation / E. Ambryzy, I. Waczulnikov, A. Willfort [et al.] // Int. Wound J. – 2013. – Vol. 10. – № 1. – P. 57-64.
452. Hematopoietic cellspecific deletion of toll-like receptor 4 ameliorates hepatic and adipose tissue insulin resistance in high-fat-fed mice / M. Saberi, N.B. Woods, C. de Luca [et al.] // Cell. Metab. – 2009. – Vol. 10. – № 5. – P. 419-429.
453. Higher blood glucose level associated with body mass index and gut microbiota in elderly people / E. Sepp, H. Kolk, K. Loivukene [et al.] // Ecology in Health & Disease. – 2014. – P. 25.
454. Hill, C.R. Physical Principles of Medical Ultrasonics / C.R. Hill, J.C. Bamber, G.R. ter Haar. – 2nd Edition. – England, 2004. – 528 p. – ISBN: 978-0-471- 97002-6.

455. Hing, C.B. Is obesity the new pandemic? / C.B. Hing, O. Al-Dadah // *Knee*. – 2022. – Vol. 38. – P. A1.
456. Hom, D.B. Promoting healing with recombinant human platelet-derived growth factor-BB in a previously irradiated problem wound / D.B. Hom, J.C. Manivel // *Laryngoscope*. – 2003. – Vol. 113. – № 9. – P. 1566-1571.
457. Host-bacterial mutualism in the human intestine / F. Backhed, R.E. Ley, J.L. Sonnenburg [et al.] // *Science*. – 2005. – Vol. 307. – № 5717. – P. 1915-1920.
458. Howlader, M.H. Increased plasma total nitric oxide among patients with severe chronic venous disease / M.H. Howlader, P.D. Smith // *Int. Angiol.* – 2002. – Vol. 21. – № 2. – P. 180-186.
459. Human gut microbes associated with obesity / R.E. Ley, P.J. Turnbaugh, S. Klein [et al.] // *Nature*. – 2006. – Vol. 444. – № 7122. – P. 1022-1023.
460. Human gut microbiome viewed across age and geography / T. Yatsunenko, F.E. Rey, M.J. Manary [et al.] // *Nature*. – 2012. – Vol. 486. – № 7402. – P. 222-227.
461. Human intestinal metagenomics: state of the art and future / H.M. Blottière, W.M. de Vos, S.D. Ehrlich, J. Doré // *Current Opinion in Microbiology*. – 2013. – Vol. 16. – № 3. – P. 232-239.
462. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity / F.J. Verdam, S. Fuentes, C. de Jonge [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2013. – Vol. 21. – № 12. – P. 607-615.
463. Human skin long noncoding RNA WAKMAR1 regulates wound healing by enhancing keratinocyte migration / D. Li, L. Kular, M. Vij [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2019. – Vol. 116. – № 19. – P. 9443-9452.
464. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy / C.K. Sen, G.M. Gordillo, S. Roy [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2009. – Vol. 17. – № 6. – P. 763-771.
465. Immediate skin grafting of sub-acute and chronic wounds debrided by hydrosurgery / R. Vanwijck, L. Kaba, S. Boland [et al.] // *J. Plast Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2010. – Vol. 63. – № 3. – P. 544-549.

466. Immune aging in diabetes and its implications in wound healing / J. Moura, P. Madureira, E.C. Leal [et al.] // *Clinical Immunology*. – 2019. – Vol. 200. – P. 43-54.
467. Improving Type 2 Diabetes Through a Distinct Adrenergic Signaling Pathway Involving mTORC2 Th at Mediates Glucose Uptake in Skeletal Muscle / M. Sato, N. Dehvari, A.I. Oberg [et al.] // *Diabetes*. – 2014. – Vol. 63. – № 12. – P. 4115-4129.
468. Increased gut microbiota diversity and abundance of *Faecalibacterium prausnitzii* and *Akkermansia* after fasting: a pilot study / M. Remely, B. Hippe, I. Geretschlaeger [et al.] // *Wien Klin Wochenschr*. – 2015. – Vol. 127. – № 9-10. – P. 394-398.
469. Increased intestinal permeability in obese mice: new evidence in the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis / P. Brun, I. Castagliolo, V.D. Leo [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. – 2007. – Vol. 292. – P. G518-525.
470. Inflammation in Chronic Wounds / R. Zhao, H. Liang, E. Clarke [et al.] // *Int. J. Mol. Sci*. – 2016. – Vol. 17. – № 12. – P. 2085.
471. Ingalls, R.R. CD11c/CD18, a transmembrane signaling receptor for lipopolysaccharide / R.R. Ingalls, D.T. Golenbock // *J. Exp. Med*. – 1995. – Vol. 181. – № 4. – P. 1473-1479.
472. Insights into the role of the microbiome in obesity and type 2 diabetes / A.V. Hartstra, K.E. Bouter, F. Backhed [et al.] // *Diabetes Care*. – 2015. – Vol. 38. – № 1. – P. 159-165.
473. International Classification of Functioning, Disability and Health. – Geneva, 2001. – URL: <https://www.who.int/standards/classifications/international-classification-of-functioning-disability-and-health> (дата обращения: 24.06.2022).
474. Intestinal microbiota, diet and health / A. Kassinen, L. Krogius-Kurikka, S.E. Power [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2013. – Vol. 111. – № 03. – P. 387-402.
475. Intestinal micro-biota during infancy and its implications for obesity / C. Reinhardt, C.S. Reigstad, F. Bäckhed // *J. Ped. Gastroenterol. Nutrition*. – 2009. – Vol. 48. – № 3. – P. 249-256.
476. Janis, J.E. Wound Healing: Part I. Basic Science / J.E. Janis, B. Harrison // *Plast. Reconstr. Surg*. – 2016. – Vol. 138. – № 3, suppl. – P. 9S-17S.

477. Järbrink, K. Prevalence and incidence of chronic wounds and related complications: a protocol for a systematic review / K. Järbrink, G. Ni, H. Sönnergren // *Syst. Rev.* – 2016. – Vol. 5. – № 1. – P. 152.
478. Johnston, B.R. Surgical Management of Chronic Wounds / B.R. Johnston, A.Y. Ha, D. Kwan // *RI Med. J.* – 2016. – Vol. 99. – № 2. – P. 30-33.
479. Jude, E.B. Role of neuropathy and plasma nitric oxide in recurrent neuropathic and neuroischemic diabetic foot ulcers / E.B. Jude // *Wound Repair Regen.* – 2001. – Vol. 9. – № 5. – P. 353-359.
480. Kavros, S.J. Treatment of ischemic wounds with noncontact, low-frequency ultrasound: the Mayo clinic experience, 2004-2006 / S.J. Kavros, J.L. Miller, S.W. Hanna // *Adv. Skin Wound Care.* – 2007. – Vol. 20. – № 4. – P. 221-226.
481. Khamitova, I.V. Comparison of detection of mycoplasma infection in culture with a title and a semi-quantitative assessment by polymerase chain reaction / I.V. Khamitova, A.V. Semenov // *Terra medica.* – 2008. – Vol. 3. – P. 13-17 (in Russian).
482. Klein, L.K. Topical treatment for chronic wounds: an overview. Chronic wound care / L.K. Klein, R.L. Lies. – Health Management Publications, Inc. King of Prussia, Pennsylvania, 1990. – P. 263-265.
483. Larson, B.J. Scarless fetal wound healing: a basic science review / B.J. Larson, M.T. Longaker, H.P. Lorenz // *Plast Reconstr. Surg.* – 2010. – Vol. 126. – № 4. – P. 1172-1180.
484. Leung, D.T. Current recommendations for the treatment of genital herpes / D.T. Leung, S.L. Sacks // *Drugs.* – 2000. – Vol. 60. – № 6. – P. 1329-1352.
485. Lewis, G.F. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans: implications for the insulinresistant state / G.F. Lewis, G. Steiner // *Diabetes Care.* – 1996. – Vol. 19. – № 4. – P. 390-393.
486. Lindholm, C. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency / C. Lindholm, R. Searle // *Int. Wound J.* – 2016. – Vol. 13, suppl. 2. – P. 5-15.

487. Lineen, E. Biologic dressing in burns / E. Lineen, N. Namias // *Journal of Craniofacial Surgery*. – 2008. – Vol. 19. – № 4. – P. 923-928.
488. Linking gut microbiota, metabolic syndrome and economic status based on a population-level analysis / Y. He, W. Wu, S. Wu [et al.] // *Microbiome*. – 2018. – Vol. 6. – № 1. – P. 172.
489. Long, C.L. A physiologic basis for the provision of fuel mixture in normal and stressed patients / C.L. Long, C.M. Nelson, J.M. Akin // *J. Trauma*. – 1990. – Vol. 30. – № 9. – P.1077-1086.
490. Long noncoding RNA–antisense noncoding RNA in the INK4 locus accelerates wound healing in diabetes by promoting lymphangiogenesis via regulating miR-181a/Prox1 axis / Z.Y. He, T.H. Wei, P.H. Zhang [et al.] // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234. – № 4. – P. 4627-4640.
491. Long-term homeostasis and wound healing in an in vitro epithelial stem cell niche model / H. Miyashita, H. Niwano, S. Yoshida [et al.] // *Scientific reports*. – 2017. – № 7. – № 1. – P. 43557.
492. Loots, M.A. Differences in cellular infiltrate and extracellular matrix of chronic diabetic and venous ulcers versus acute wounds / M.A. Loots // *J. Invest. Dermatol*. – 1998. – Vol. 111. – № 5. – P. 850-857.
493. Low-frequency ultrasound (20-40 kHz) as an adjunctive therapy for chronic wound healing: a systematic review of the literature and meta-analysis of eight randomized controlled trials / J. Voigt, M. Wendelken, V. Driver [et al.] // *Int. J. Low Extrem Wounds*. – 2011. – Vol. 10. – № 4. – P. 190-199.
494. Low-Level Laser Therapy Facilitates Superficial Wound Healing in Humans: A Triple-Blind, Sham-Controlled Study / J.T. Hopkins, T.A. McLoda, J.G. Seegmiller, G. David Baxter // *J. Athl. Train*. – 2004. – Vol. 39. – № 3. – P. 223-229.
495. Lower limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001 / E. Eskelinen, M. Lepantalo, E.-M. Hietala [et al.] // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. – 2004. – Vol. 27. – № 2. – P. 193-200.

496. Macrophage Phenotypes Regulate Scar Formation and Chronic Wound Healing / M. Hesketh, K.B. Sahin, Z.E. West, R.Z. Murray // *Int. J. Mol. Sci.* – 2017. – Vol. 18. – № 7. – P. 1545.
497. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation / K. Hamidzadeh, S.M. Christensen, E. Dalby [et al.] // *Ann. Rev. Physiol.* – 2017. – Vol. 79. – P. 567-592.
498. Maggots are useful in treating infected or necrotic wounds / S. Thomas, A. Andrews, M. Jones, J. Church // *BMJ.* – 1999. – Vol. 318. – № 7186. – P. 807-808.
499. Manco, M. Gut Microbiota, Lipopolysaccharides, and Innate Immunity in the Pathogenesis of Obesity and Cardiovascular Risk / M. Manco, L. Putignani, G.F. Bottazzo // *Endocrine Reviews.* – 2010. – Vol. 31. – № 6. – P. 817-844.
500. Marchesi, J.R. The gut microbiota and host health: a new clinical frontier / J.R. Marchesi, D.H. Adams, F. Fava // *Gut.* – 2016. – Vol. 65. – № 2. – P. 330-339.
501. Martin, P. Cellular and molecular mechanisms of repair in acute and chronic wound healing / P. Martin, R. Nunan // *Br. J Dermatol.* – 2015. – Vol. 173. – № 2. – P. 370-378.
502. Martinengo, L. Prevalence of chronic wounds in the general population: systematic review and meta-analysis of observational studies / L. Martinengo, M. Olsson, R. Bajpai // *Ann Epidemiol.* – 2019. – Vol. 29. – P. 8-15.
503. McCracken, E. Pathophysiology of the metabolic syndrome / E. McCracken, M. Monaghan, S. Sreenivasan // *Clin. Dermatol.* – 2018. – Vol. 36. – № 1. – P. 14-20.
504. Meads, C. The Debrisoft Monofilament Debridement Pad for Use in Acute or Chronic Wounds: A NICE Medical Technology Guidance / C. Meads, E. Lovato, L. Longworth // *Appl. Health Econ. Health Policy.* – 2015. – Vol. 13. – № 6. – P. 583-594.
505. MEASURE: A proposed assessment framework for developing best practice recommendations for wound assessment / D.H. Keast, K. Bowering, A.W. Evans [et al.] // *Wound Rep. Reg.* – 2004. – Vol. 12. – № 3. – P. 1-17.

506. Mesëe, G. Gap Junctions: basic structure and function / G. Mesëe, G. Richard, T.W. White // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2007. – Vol. 127. – № 11. – P. 2516-2524.
507. Metabolic endo-toxemia initiates obesity and insulin resistance / P.D. Cani, J. Amar, M.A. Iglesias [et al.] // *Diabetes*. – 2007. – Vol. 56. – № 7. – P. 1761-1772.
508. Metalloproteinases in chronic and acute wounds: A systematic review and meta-analysis / A. Tardáguila-García, E. García-Morales, J.M. García-Alamino [et al.] // *Wound Repair Regen*. – 2019. – Vol. 27. – № 4. – P. 415-420.
509. Microbiome Imbalances: An Overlooked Potential Mechanism in Chronic Nonhealing Wounds / M. Pang, M. Zhu, X. Lei [et al.] // *Int. J. Low Extrem. Wounds*. – 2019. – Vol. 18. – № 1. – P. 31-41.
510. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects / A. Schwartz, D. Taras, K. Schafer [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2010. – Vol. 18. – № 1. – P. 190-195.
511. Middermal wound healing: a comparison between dermatomal excision and pulsed carbon dioxide laser ablation / H.A. Green, E. Burd, N.S. Nishioka [et al.] // *Jour. Arch. dermatol*. – 1992. – № 128. – P. 639-645.
512. Minciullo, P.L. Inflammaging and Anti-Inflammaging: The Role of Cytokines in Extreme Longevity / P.L. Minciullo, A. Catalano, G. Mandraffino // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz)*. – 2016. – Vol. 64. – № 2. – P. 111-126.
513. Molecular markers in patients with chronic wounds to guide surgical debridement / H. Brem, O. Stojadinovic, R.F. Diegelmann [et al.] // *Mol. Med*. – 2007. – Vol. 13. – № 1-2. – P. 30-39.
514. Monitoring bacterial community of human gut microbiota reveals an increase in *Lactobacillus* in obese patients and *Methanogens* in anorexic patients / F. Armougom, M. Henry, B. Vialettes [et al.] // *PLoS One*. – 2009. – Vol. 4. – № 9. – P. e7125.
515. Morton, L.M. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds / L.M. Morton, T.J. Phillips // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 2016. – Vol. 74. – № 4. – P. 589-606.

516. Muñoz-Garach, A. Gut microbiota and type 2 diabetes mellitus / A. Muñoz-Garach, C. Diaz-Perdigones, F.J. Tinahones // *Nutr.* – 2016. – Vol. 63. – № 10. – P. 560-568.
517. Murphy, P.S. Advances in wound healing: a review of current wound healing products / P.S. Murphy, G.R. Evans // *Plast Surg Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 190436.
518. Nasef, N.A. Susceptibility to chronic inflammation: an update / N.A. Nasef, S. Mehta, L.R. Ferguson // *Arch. Toxicol.* – 2017. – Vol. 91. – № 3. – P. 1131-1141.
519. Need for Improved Definition of "Chronic Wounds" in Clinical Studies / B.M. Kyaw, K. Järbrink, L. Martinengo [et al.] // *Acta Derm. Venereol.* – 2018. – Vol. 98. – № 1. – P. 157-158.
520. Negative pressure wound therapy technologies for chronic wound care in the home setting: A systematic review / S.M. Rhee, M.F. Valle, L.M. Wilson [et al.] // *Wound Repair Regen.* – 2015. – Vol. 23. – № 4. – P. 506-517.
521. New insights into probiotic mechanisms / J. Bienenstock, G. Gibson, T.R. Klaenhammer [et al.] // *Gut Microbes.* – 2014. – Vol. 4. – № 2. – P. 94-100.
522. New insights into the pathogenesis of diabetic neuropathy / E.L. Feldman, J.W. Russell, K.A. Sullivan, D. Golovoy // *Curr. Opin Neurol.* – 1999. – Vol. 12. – № 5. – P. 553-563.
523. Noncoding RNAs, cytokines, and inflammation-related diseases / J.L. Marques-Rocha, M. Samblas, F.I. Milagro [et al.] // *FASEB J.* – 2015. – Vol. 29. – № 9. – P. 3595-3611.
524. Obesity alters gut microbial ecology / R.E. Ley, F. Backhed, P. Turnbaugh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2005. – Vol. 102. – № 31. – P. 11070-11075.
525. Obesity-Driven Gut Microbiota Inflammatory Pathways to Metabolic Syndrome / L.H.A. Cavalcante-Silva, J.G.F.M. Galvão, J.S. da Silva [et al.] // *Frontiers in Physiology.* – 2015. – Vol. 6. – P. 341.
526. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S.P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – № 12. – P. 1796-808.

527. Okonkwo, U.A. Diabetes and wound angiogenesis / U.A. Okonkwo, L.A. DiPietro // *Int. J. Molecular Sci.* – 2017. – Vol.18. – № 7. – P. 1419.
528. Org, E. Relationships between gut microbiota, plasma metabolites, and metabolic syndrome traits in the METSIM cohort / E. Org, Y. Blum, S. Kasela // *Genome Biol.* – 2017. – Vol. 18. – № 1. – P. 70.
529. Othman, D. Negative Pressure Wound Therapy Literature Review of Efficacy, Cost Effectiveness, and Impact on Patients' Quality of Life in Chronic Wound Management and Its Implementation in the United Kingdom / D. Othman // *Plast Surg Int.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 374-398.
530. Pain management of chronic wounds: Diabetic ulcers and beyond / S.A. Paschou, M. Stamou, H. Vuagnat [et al.] // *Maturitas.* – 2018. – Vol. 117. – P. 17-21.
531. Palfreyman, S. Dressings for venous leg ulcers: systematic review and meta-analysis / S. Palfreyman, E.A. Nelson, J.A. Michaels // *BMJ.* – 2007. – Vol. 335. – № 7613. – P. 244.
532. Paquette, D. Leg ulcers / D. Paquette, V. Falanga // *Clin. Geriatr. Med.* – 2002. – Vol. 18. – № 1. – P. 77-88.
533. Patel, S. Biomarkers for wound healing and their evaluation / S. Patel, A. Maheshwari, A. Chandra // *J. Wound. Care.* – 2016. – Vol. 25. – № 1. – P. 46-55.
534. Pediatric obesity is associated with an altered gut microbiota and discordant shifts in Firmicutes populations / A. Riva, F. Borgo, C. Lassandro [et al.] // *Environ Microbiol.* – 2016. – Vol. 23. – № 10. – P. 1462-2920.
535. Pertungaro, P.S. Application of platelet-rich plasma with growth factors (autogenic platelet gel) / P.S. Pertungaro // *Dental-Market.* – 2002. – Vol. 6. – P. 26-29.
536. Physiology and Pathophysiology of Wound Healing in Diabetes / I. Pastar, N. Ojeh, G.D. Glinos [et al.] // *The Diabetic Foot.* – Humana, Cham. 2018. – P. 109-130.
537. Platelet-rich plasma. Growth factor enhancement for bone grafts / R.E. Marx, E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt [et al.] // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radial. Endod.* – 1998. – Vol. 85. – № 6. – P. 638-646.

538. Prete, P.E. Growth effects of *Phaenicia sericata* larval extracts on fibroblasts: mechanism for wound healing by maggot therapy / P.E. Prete // *Life Sci.* – 1997. – Vol. 60. – № 8. – P. 505-510.
539. Prevalence of Metabolic Syndrome and Metabolic Syndrome Components in Young Adults: A Pooled Analysis / P.B. Nolan, G. Carrick-Ranson, J.W. Stinear [et al.] // *Preventive Medicine Reports.* – 2017. – Vol. 7. – P. 211-215.
540. Protease inhibitors protect growth factor activity in chronic wounds / M. Wlaschek, D. Peus, V. Achterberg [et al.] // *Br. J. Dermatol.* – 1997. – Vol. 137. – № 4. – P. 646.
541. Qing, C. The molecular biology in wound healing & non-healing wound / C. Qing // *Chinese Journal of Traumatology.* – 2017. – Vol. 20. – № 4. – P. 189-193.
542. Rabinovitch, A. Immunoregulation by cytokines in autoimmune diabetes / A. Rabinovitch // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 520. – P. 159-193.
543. Ragnerson-Tennvall, G. Cost – effective management of diabetic foot ulcers / G. Ragnerson-Tennvall, J. Apelqvist // *Pharmacoeconomics.* – 1997. – Vol. 12. – № 1. – P. 42-53.
544. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers / R. Marques da Costa, F.M. Ribeiro Jesus, C. Aniceto, M. Mendes // *Wound Repair and Regeneration.* – 1999. – Vol. 7. – № 1. – P. 17-25.
545. Reaven, G.M. The metabolic syndrome: requiescat in pace / G.M. Reaven // *Clin. Chem.* – 2005. – Vol. 51. – № 6. – P. 931-938.
546. Regulation of serum amyloid A3 (SAA3) in mouse colonic epithelium and adipose tissue by the intestinal microbiota / C.S. Reigstad, G.O. Lunden, J. Felin, F. Backhed // *PloS ONE.* – 2009. – Vol. 4. – № 6. – P. 5842.
547. Reinhardt, C. Intestinal microbiota during infancy and its implications for obesity / C. Reinhardt, C.S. Reigstad, F. Backhed // *J. Ped. Gastroenterol. Nutrition.* – 2009. – Vol. 48. – № 3. – P. 249-256.

548. Relationship between body mass index and length of hospital stay for gallbladder disease / B. Lin, A. Balkwill, E. Spencer, V. Beral // *Journ. Public Health.* – 2008. – Vol. 30. – № 2. – P. 161-166.
549. Relationship between cytokine profiles and clinical outcomes in patients with systemic sclerosis / J. Baraut, L. Michel, F. Verrecchia, D. Farge // *Autoimmun. Rev.* – 2010. – Vol. 10. – № 2. – P. 65-73.
550. Repertoire of human gut microbes / P. Hugon, J.C. Lagier, P. Colson [et al.] // *Microb. Pathog.* – 2017. – Vol. 106. – P. 103-112.
551. Responses of gut microbiota to diet composition and weight loss in lean and obese mice / Y. Ravussin, O. Koren, A. Spor [et al.] // *Obesity (Silver Spring).* – 2012. – Vol. 20. – № 4. – P. 738-747.
552. Rezaie, F. Regeneration and Repair of Skin Wounds: Various Strategies for Treatment / F. Rezaie, M. Momeni-Moghaddam, H. Naderi-Meshkin // *Int. J. Low Extrem Wounds.* – 2019. – Vol. 18. – № 3. – P. 247-261.
553. Richard, G. Connexins: a connection with the skin / G. Richard // *Exp. Dermatol.* – 2000. – Vol. 9. – № 2. – P. 77-96.
554. Risk factors for severity of diabetic polyneuropathy / P.J. Dyck, J.L. Davies, D.M. Wilson [et al.] // *Diabetes Care.* – 1999. – Vol. 22. – № 9. – P. 1479-1486.
555. Robson, M.C. Wound infection: a failure of wound healing caused by an imbalance of bacteria / M.C. Robson // *Surg. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol. 77. – № 3. – P. 637-650.
556. Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea-Induced Hypertension / D.J. Durgan, B.P. Ganesh, J.L. Cope [et al.] // *Hypertension.* – 2016. – Vol. 67. – № 2. – P. 469-474.
557. Round, J.L. Erratum: The gutmicrobiota shapes intestinal immune responses during health and disease / J.L. Round, S.K. Mazmanian // *Nature Reviews Immunology.* – 2009. – Vol. 9. – № 5. – P.313-323.
558. Sainsbury, D.C. Evaluation of the quality and cost-effectiveness of Versajet hydrosurgery / D.C. Sainsbury // *Int. Wound J.* – 2009. – Vol. 6. – № 1. – P. 24-29.

559. Salazar, J.J. Diabetes medications: impact on inflammation and wound healing / J.J. Salazar, W.J. Ennis, T.J. Koh // *Journal of Diabetes and its Complications*. – 2016. – Vol. 30. – № 4. – P. 746-752.
560. Salim, A.S. The role of oxygen-derived free radicals in the management of venous (varicose) ulceration: a new approach / A.S. Salim // *World J. Surg.* – 1991. – Vol. 15. – № 2. – P. 264-269.
561. Samaniego-Ruiz, M.J. Assessment of chronic wounds in adults: an integrative review. Valoración de las heridas crónicas en el adulto: una revisión integrative / M.J. Samaniego-Ruiz, F.P. Llatas, O.S. Jiménez // *Rev. Esc. Enferm. USP*. – 2018. – Vol. 52. – P. e03315.
562. Scarless fetal skin wound healing update / D.D. Lo, A.S. Zimmermann, A. Nauta [et al.] // *Birth Defects Res. Embryo Today*. – 2012. – Vol. 96. – № 3. – P. 237-247.
563. Scherba, G. Quantitative assessment of the germicidal efficacy of ultrasonic energy / G. Scherba, R.M. Weigel, W.D. O'Brien Jr. // *Appl. Environ Microbiol.* – 1991. – Vol. 57. – № 7. – P. 2079-2084.
564. Schintler, M.V. Negative pressure therapy: theory and practice / M.V. Schintler // *Diabetes Metab. Res. Rev.* – 2012. – Vol. 28. – № 1. – P. 72-77.
565. Scholz, S. A new approach to wet therapy of chronic leg ulcers / S. Scholz, R. Rompel // *Art und Praxis*. – 1999. – Vol. 816. – P. 517-522.
566. Schultz, G.S. Extracellular matrix: review of its roles in acute and chronic wounds / G.S. Schultz, G. Ladwig, A. Wysocki. – 2005. – URL: <http://www.worldwidewounds.com/2005/august/Schultz/Extrace-Matric-Acute-Chronic-Wounds.html> (date of access: 10.01.2011) (дата обращения: 17.12.2024).
567. Schultz, G.S. Molecular analysis of the environment of healing and chronic wounds: cytokines, proteases and growth factors / G.S. Schultz, B.A. Mast // *Wounds*. – 1998. – Vol. 10, suppl. F. – P. 1F-9F.
568. Sebastián Domingo, J.J. From the intestinal flora to the microbiome / J.J. Sebastián Domingo, C. Sánchez Sánchez // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* – 2018. – Vol. 110. – № 1. – P. 51-56.

569. Sequential changes in histologic pattern and extracellular matrix deposition during the healing of chronic venous ulcers / S.E. Herrick, P. Sloan, M. McGurk [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 1992. – Vol. 141. – № 5. – P. 1085-1095.
570. Seven years' experience with integra as a reconstructive tool / J.C. Jeng, P.E. Fidler, J.C. Sokolich [et al.] // *Journal of Burn Care and Research.* – 2007. – Vol. 28. – № 1. – P. 120-126.
571. Shannon, M.K. Low-frequency ultrasound debridement (Sonoca185) in acute wound management: A case study / M.K. Shannon, A. Williams, M. Bloomer // *Jour. Wound practice and research.* – 2012. – Vol. 20. – № 4. – P. 200-205.
572. Shirakawa, M. Topical negative pressure devices: Use for enhancement of healing chronic wounds / M. Shirakawa, R.R. Isseroff // *Arch. Dermatol.* – 2005. – Vol. 141. – P. 1449-1453.
573. Simbirtsev, A.S. Functional polymorphism gene regulatory cytokines / A.S. Simbirtsev, A.Y. Gromov // *Cytokines and Inflammation.* – 2005. – Vol. 4. – № 1. – P. 310-318.
574. Simmons, Z. Update on diabetic neuropathy / Z. Simmons, E. Feldman // *Curr. Opin Neurol.* – 2002. – Vol. 15. – № 5. – P. 595-603.
575. Simvastatin reduces endotoxin-induced nuclear factor kappaB activation and mortality in guinea pigs despite lowering circulating low-density lipoprotein cholesterol / P. Fraunberger, E. Grone, H.J. Grone, A.K. Walli // *Shock.* – 2009. – Vol. 32. – № 2. – P. 159-163.
576. Skin Wound Healing: An Update on the Current Knowledge and Concepts / H. Sorg, D.J. Tilkorn, S. Hager [et al.] // *Eur. Surg. Res.* – 2017. – Vol. 58. – № 1-2. – P. 81-94.
577. Slattery, J. The Significance of the Enteric Microbiome on the Development of Childhood Disease: A Review of Prebiotic and Probiotic Therapies in Disorders of Childhood / J. Slattery, D.F. MacFabe, R.E. Frye // *Clin. Med. Insights Pediatr.* – 2016. – Vol. 10. – P. 91-107.
578. Slavin, J. The role of cytokines in wound healing / J. Slavin // *J. Pathol.* – 1996. – Vol. 178. – № 1. – P. 5-10.

579. Smola, H. Stimulation of epithelial migration – novel material based approaches / H. Smola // Presented at EWMA Congress, 2015. – London, 2015. – P 115-122.
580. Sohl, G. Gap junctions and the connexin protein family / G. Sohl, K. Willecke // *Cardiovasc. Res.* – 2004. – Vol. 62. – № 2. – P. 228-232.
581. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update© / R.G. Sibbald, L. Goodman, K.Y. Woo [et al.] // *Adv. Skin Wound Care.* – 2011. – Vol. 24. – № 9. – P. 415-36; quiz 437-38.
582. Stock, J. Gut microbiota: an environmental risk factor for cardiovascular disease / J. Stock // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 229. – № 2. – P. 440-442.
583. Suzuki, K. Chronic Inflammation as an Immunological Abnormality and Effectiveness of Exercise / K. Suzuki // *Biomolecules.* – 2019. – Vol. 9. – № 6. – P. 223.
584. Telgenhoff1, D. Cellular senescence mechanisms in chronic wound healing / D. Telgenhoff1, B. Shroot // *Cell. Death and Differentiation.* – 2005. – Vol. 12. – № 7. – P. 695-698.
585. The debridement of hard to heal leg ulcers by means of a new device based on Fluidjet technology / G. Mosti, M.L. Iabichella, P. Picerni [et al.] // *Int. Wound J.* – 2005. – Vol. 2. – № 4. – P. 307-314.
586. The Gut Microbiome Contributes to a Substantial Proportion of the Variation in Blood Lipids / J. Fu, M.J. Bonder, M.C. Cenit [et al.] // *Circulation Research.* – 2015. – Vol. 117. – № 9. – P. 817-824.
587. The Gut Microbiome Profile in Obesity: A Systematic Review / O. Castaner, A. Goday, Y.M. Park [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 9.
588. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage / F. Backhed, H. Ding, T. Wang [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2004. – Vol. 101. – № 44. – P. 15718-15723.
589. The gut microbiota modulates host energy and lipid metabolism in mice / V.R. Velagapudi, R. Hezaveh, C.S. Reigstad [et al.] // *J. Lipid Res.* – 2010. – Vol. 51. – № 5. – P. 1101-1112.

590. The inhibition of matrix metalloproteinase activity in chronic wounds by a polyacrylate superabsorber / S.A. Eming, H. Smola, B. Hartmann [et al.] // *Biomaterials*. – 2008. – Vol. 29. – № 19. – P. 2932-2940.
591. The interpersonal and intrapersonal diversity of human-associated microbiota in key body sites / L.K. Ursell, J.C. Clemente, J.R. Rideout [et al.] // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129. – № 5. – P. 1204-1208.
592. The mechanism of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of chronic wounds and diabetic foot ulcers / B.R. Johnston, A.Y. Ha, B. Brea, P.Y. Liu // *RI Med J.* – 2016. – Vol. 99. – № 2. – P. 24-27.
593. The microbiome and innate immunity / C.A. Thaiss, N. Zmora, M. Levy, E. Elinav // *Nature*. – 2016. – Vol. 535. – № 7610. – P. 65-74.
594. The proliferative capacity of neonatal skin fibroblasts is reduced after exposure to venous ulcer wound fluid: A potential mechanism for senescence in venous ulcers / M.V. Mendez, J.D. Raffetto, T. Phillips [et al.] // *J. Vasc. Surg.* – 1999. – Vol. 30. – № 4. – P. 734-743.
595. Tilg, H. Obesity and the Microbiota / H. Tilg, A.R. Moschen, A. Kaser // *Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 136. – № 5. – P. 1476-1483.
596. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance / H. Shi, M.V. Kokoeva, K. Inouye [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 3015-3025.
597. Toll-like receptor 4 knockout mice are protected against endoplasmic reticulum stress induced by a high-fat diet / N. Pierre, L. Deldicque, C. Barbe [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8. – № 5. – P. e65061.
598. Topical Application of Recombinant Human MG53 Protein Facilitates Healing of Chronic Wounds in Diabetic Mice / X. Zhou, H. Li, X. Zhou [et al.] // *The FASEB Journal*. – 2019. – Vol. 33, suppl. 1. – P. 662-626.
599. Torre, J.I. Wound healing, chronic wounds / J.I. Torre, J.A. Chambers. – 2008. – URL: <http://emedicine.medscape.com/article/1298452-overview> (date of access: 10.01.2011) (дата обращения: 25.05.2020).
600. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core / J. Tap, S. Mondot, F. Levenez [et al.] // *Environ. Microbiol.* – 2009. – Vol. 11. – № 10. – P. 2574-2584.

601. Translational research into gut microbiota: new horizons in obesity treatment / D.M. Tsukumo, B.M. Carvalho, M.A. Carvalho-Filho [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53. – № 2. – P. 139-144.
602. Treating the chronic wound: A practical approach to the care of nonhealing wounds and wound care dressings / M.A. Fonder, G.S. Lazarus, D.A. Cowan [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – № 2. – P. 185-206.
603. Trengove, N.J. Mitogenic activity and cytokine levels in non-healing and healing chronic leg ulcers / N.J. Trengove, H. Bielefeldt-Ohmann, M.C. Stacey // *Wound Repair Regen.* – 2000. – Vol. 8. – № 1. – P. 13-25.
604. Ubbink, D.T. Systemic wound care: a meta-review of cochrane systematic reviews / D.T. Ubbink, T.B. Santema, R.M. Stoekenbroek // *Surgical technology international.* – 2014. – Vol. 24. – P. 99-111.
605. Uebel, C.O. Lipoabdominoplasty: revisiting the superior pull-down abdominal flap and new approaches / C.O. Uebel // *Aesthetic Plast Surg.* – 2009. – Vol. 33. – № 3. – P. 366-376.
606. Vacuum-assisted closure: Microdeformations of wounds and cell proliferation / V. Saxena, C.W. Hwang, S. Huang [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2004. – Vol. 114. – № 5. – P. 1086-1096.
607. Vartanyan, R.V. Problems of cytomegalovirus infection / R.V. Vartanyan // *Vrach.* – 2002. – Vol. 3. – P. 26-28 (in Russian).
608. Villela, D.L. Topical therapy of chronic leg ulcers with platelet-rich plasma: a systematic review of the literature / D.L. Villela, V.L. Santos // Paper presented at: WOCN 2010 Conference of the Wound Ostomy Continence Nurse Society. June 12-16. – St. Louis, MO, USA, 2010. – P. 308-312.
609. Walker, S.R. A 10-year follow-up of patients presenting with ischaemic rest pain of the lower limbs / S.R. Walker, S.W. Yusuf, B.R. Hopkinson // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 15. – № 6. – P. 478-482.
610. Walters, W.A. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD / W.A. Walters, Z. Xu, R. Knight // *FEBS Lett.* – 2014. – Vol. 588. – № 22. – P. 4223-4233.

611. Warren, C. A Review of the Pathophysiology, Classification, and Treatment of Foot Ulcers in Diabetic Patients / C. Warren, T.A. Elasy // *Clinical Diabetes*. – 2009. – Vol. 27. – № 2. – P. 52-58.
612. Warriner, R. Infection and the chronic wound: a focus on silver / R. Warriner, R. Burrell // *Adv. Skin Wound Care*. – 2005. – Vol. 18, Suppl. 1. – P. 2-12.
613. Wei, C.J. Connexins and cell signaling in development and disease / C.J. Wei, X. Xu, C.W. Lo // *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2004. – Vol. 20. – P. 811-838.
614. Wilgus, T.A. Regenerative healing in fetal skin: a review of the literature / T.A. Wilgus // *Ostomy Wound Manage.* – 2007. – Vol. 53. – № 6. – P. 16-31.
615. Willy, C. *The Theory and Practice of Vacuum Therapy* / C. Willy. – Germany, 2006. – 405 p.
616. Widgerow, A. D. Chronic wound fluid-thinking outside the box / A.D. Widgerow // *Wound Repair and Regeneration*. – 2011. – Vol. 19. – № 3. – P. 287-291.
617. Wolcott, R. Are chronic wounds, chronic infections? / R. Wolcott // *J. Wound Care*. – 2016. – Vol. 25, suppl. 10. – P. S3.
618. Wolcott, R.D. Regular debridement is the main tool for maintaining a healthy wound bed in most chronic wounds / R.D. Wolcott, J.P. Kennedy, S.E. Dowd // *J. Wound Care*. – 2009. – Vol. 18. – № 2. – P. 54-56.
619. Wound bed preparation: a systematic approach to wound management / G.S. Schultz, R.G. Sibbald, V. Falanga [et al.] // *Wound Rep. Reg.* – 2003. – Vol. 11. – Suppl. – P. 1-28.
620. Wound complications in obese women after cesarean: a comparison of staples versus subcuticular suture / M.N. Zaki, M. Truong, M. Pyra [et al.] // *Journal of Perinatology*. – 2016. – Vol. 36. – № 10. – P. 819-822.
621. Wound complications of abdominoplasty in obese patients / V.L. Vastine, R.F. Morgan, G.S. Williams [et al.] // *Ann. Plast. Surg.* – 2019. – Vol. 42. – № 1. – P. 34-39.
622. Wound Debridement with 25 kHz Ultrasound / M.M. Stanisic, B.J. Provo, D.L. Larson, L.C. Kloth // *Jour. Advances in Skin & Wound Care*. – 2005. – Vol. 18. – № 9. – P. 488.

623. Wound healing-A literature review / A.C.D.O. Gonzalez, T.F. Costa, Z.D.A. Andrade, A.R.A.P. Medrado // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2016. – Vol. 91. – № 5. – P. 614-620.
624. Wound healing and TIME; new concepts and scientific applications / G.S. Schultz, D. Mozingo, M. Romanelli [et al.] // *Wound Rep. Reg.* – 2005. – Vol. 13. – № 4. – P. S1-11.
625. Wound healing and treating wounds: Chronic wound care and management / J.G. Powers, C. Higham, K. Broussard, T.J. Phillips // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2016. – Vol. 74. – № 4. – P. 607-625.
626. Wound healing / P.H. Wang, B.S. Huang, H.C. Horng [et al.] // *J. Chin. Med. Assoc.* – 2018. – Vol. 81. – № 2. – P. 94-101.
627. Wound repair and regeneration / G.C. Gurtner, S. Werner, Y. Barrandon, M.T. Longaker // *Nature*. – 2008. – Vol. 453. – № 7193. – P. 314-321.
628. Wu, S.C. Wound care: the role of advanced wound-healing technologies / S.C. Wu, W. Marston, D.G. Armstrong // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2010. – Vol. 100. – № 5. – P. 385-394.
629. Wu, S.C. Wound care: the role of advanced wound healing technologies / S.C. Wu, W. Marston, D.G. Armstrong // *J. Vasc. Surg.* – 2010. – Vol. 52. – № 3, suppl. – P. 59S-68S.
630. Xu, Z. Effect of microbial communities on wound healing: a review / Z. Xu, H.C. Hsia // *Ann. Plast Surg.* – 2018. – Vol. 81. – № 1. – P. 113-123.
631. Yao, C. Prostaglandin-cytokine crosstalk in chronic inflammation / C. Yao, S. Narumiya // *Br. J Pharmacol.* – 2019. – Vol. 176. – № 3. – P. 337-354.
632. Younes, N.A. Diabetic Foot Disease / N.A. Younes, A.T. Ahmad // *Medscape*. – 2006. – Vol. 12. – № 5. – P. 583-592.
633. Zhou, K. Chronic and non-healing wounds: The story of vascular endothelial growth factor / K. Zhou, Y. Ma, M.S. Brogan // *Med. Hypotheses*. – 2015. – Vol. 85. – № 4. – P. 399-404.