

УДК 616.12-022.615.37

ВОПРОСЫ ОПТИМИЗАЦИИ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНЫХ РАН

© Халилов М.А.

Кафедра иммунологии, кафедра оперативной хирургии медицинского института
Орловского государственного университета, Орел

E-mail: max.khal@rambler.ru

Представлен анализ результатов местного лечения экспериментальных гнойных ран на 140 крысах Вистар и 112 больных с использованием экзогенного оксида азота и локальной иммунокоррекции. Проведен комплекс иммунологических, цитологических, микробиологических исследований, выявлен прямой антибактериальный эффект миелопида, разработаны критерии балльной оценки выраженности воспалительного процесса в мягких тканях. Доказана обоснованность сочетания NO-терапии и миелопида, предложен запатентованный способ местного воздействия на раневую инфекцию. На основе проведенных экспериментальных и клинических исследований, показателей динамики раневого процесса доказано преимущество локальной иммунокоррекции с использованием комбинации NO-терапии и миелопида в комплексном лечении гнойных ран.

Ключевые слова: раневой процесс, гнойная рана, локальная иммунокоррекция, миелопид, NO-терапия.

QUESTIONS OF OPTIMIZATION IN LOCAL TREATMENT OF CHRONIC WOUNDS

Khalilov M.A.

**Immunology Department, the Department of Operative Surgery
of the Medical Institute of the Oryol State University, Oryol**

The analysis of results of local treatment of purulent wounds in 112 patients with the use of exogenous nitrogen oxides and a local immunocorrection is presented in this article. A set of immunological, cytological, microbiological researches has been carried out, a direct antibacterial effect of mielopid has been defined, criterions of rate evaluation of inflammatory process manifestation in soft tissues have been developed. The base of combining NO-therapy and myelopid has been proved, patented method of local affect on wound infection is offered. On base of experimental and clinical studies, indicators of dynamics of a wound process the advantage of local immunocorrection with the use of NO-therapy combinations and myelopid in complex treatment of purulent wounds is demonstrated.

Key words: wound process, chronic wounds, local immunocorrection, NO-therapy, myelopid.

В структуре хирургической патологии гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей составляют от 15 до 32%. Наряду с этим около 30% летальных исходов после хирургических вмешательств связано с гнойными осложнениями [2, 12]. Эти данные свидетельствуют об актуальности и нерешенности проблемы хирургической инфекции, приобретающей все большую социально-экономическую значимость.

Результаты лечения гнойных заболеваний мягких тканей и раневой инфекции, несмотря на применение современных методов и достигнутые определённые успехи, не удовлетворяют полностью хирургов. Длительное лечение, значительные материальные затраты, частые осложнения, косметические изъя-

ны – это все требует изыскания новых путей, совершенствования уже имеющихся способов лечения данной группы больных [10, 11, 17]. И если тактика хирургического лечения гнойных ран в настоящее время определена, то ряд факторов дополнительного воздействия на раневую поверхность постоянно развивается и совершенствуется.

Сложный патогенез раневого процесса обуславливает необходимость комплексного воздействия на различные его стадии.

Заживление любой раны является характерным примером репаративной регенерации тканей, направленным на ликвидацию повреждения и восстановление анатомической структуры тканей. Репаративные процессы в ране неразрывно связаны с воспалением и

формируют с ним единую реакцию на повреждение [4, 18, 20]. Заживление как острых, так и хронических ран происходит в результате одних и тех же процессов, которые традиционно подразделяются на три фазы: воспаления, регенерации, эпителизации и реорганизации рубца. Все три фазы связаны между собой и могут протекать одновременно в различных участках повреждения. Хотя это деление искусственное, оно отражает хронологическую последовательность событий, характеризующих процесс раневого заживления. В исходе процесса заживления ран происходит восстановление структуры внеклеточного матрикса и эпителиального покрова. При этом заживление хронических ран сопровождается формированием избыточной грануляционной ткани, нередко с развитием чрезмерного фиброза, ведущего к рубцовой контрактуре и потере функции. Хронические раны как бы "застревают" в фазе воспаления. Нарушение этапов заживления может быть связано с дефектом в системе взаимодействующих клеток лимфоцит-фагоцит-фибробласт, который образуется из-за дисбаланса различных медиаторов иммунной системы в зоне повреждения [9, 13, 14, 19].

Одним из важных факторов, влияющих на раневое заживление, является инфекция. Уровень бактерий в ранах может варьировать от бактериального загрязнения до инфекционного процесса. Доказано, что 10^2 микроорганизмов/мл (*Staphylococcus aureus*) стимулируют воспалительный ответ в ране, а 10^5 - приводят к инфицированию раны и препятствуют заживлению [6, 7, 8, 17]. В случае развития гнойных осложнений раневого процесса, как правило, принимает неблагоприятное течение, определяя существенные трудности в диагностике и лечении.

Так как раневая инфекция является одной из основных причин неудовлетворительных исходов лечения открытых повреждений мягких тканей, актуальность оптимизации местной терапии гнойных ран не вызывает сомнений.

В последние годы все большее внимание клиницистов привлекают перспективы использования при лечении воспалительных процессов мягких тканей оксида азота. В эксперименте и клинике доказан ранозаживляющий эффект при обработке гнойных ран

охлажденным газовым потоком, содержащим оксид азота [1, 15], что заложило основы нового направления в медицине - NO-терапии ран и раневой инфекции. Наибольшая эффективность местного воздействия оксида азота отмечена во вторую фазу раневого процесса [1].

Поскольку гнойно-воспалительные заболевания сопровождаются нарушением факторов иммунной защиты, то одним из адекватных способов комплексного лечения представляется иммунотерапия препаратами системного и топического действия. Работами ряда авторов показано, что локальная иммунокоррекция при гнойных заболеваниях мягких тканей и раневой инфекции способствует снижению продолжительности лечения и частоты рецидивов [2, 3, 5, 16]. Однако сложный патогенез раневого процесса и недостаточный клинический опыт применения топической иммунокоррекции обосновывает необходимость дальнейшего изучения механизмов ее противовоспалительной активности, расширения показаний к назначению.

В связи с этим целью нашего исследования явилось повышение эффективности лечения гнойно-воспалительных ран путем применения NO-терапии в сочетании с локальной иммунокоррекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антимикробное действие миелопида (НПЦ Медицинская иммунология, Россия) определяли методом диффузии в агар по степени задержки роста микроорганизмов в зоне нанесения препарата в дозах 1500 и 3000 мкг/мл после 24 часов инкубации при 37°C. В качестве тест-культур были использованы штаммы микроорганизмов из коллекции ГИСК им. Л.А. Тарасевича, а также клинические изоляты бактерий (*Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Candida albicans*, *Bacillus subtilis*).

Моделирование экспериментальных ран проводилось на 140 крысах линии "Вистар" весом 140-160 гр. После предварительной обработки кожи, в асептических условиях, под гексеналовым наркозом 0,1 мл внутрибрю-

шинно, на выбритом от шерсти участке спины в межлопаточной области у животных иссекалась кожа с подкожной клетчаткой в виде квадрата 2×2 см (400 мм^2) по контуру, предварительно нанесенному трафаретом. Края и дно раны раздавливали зажимом Кохера. В рану вносили марлевый тампон весом 0,5 грамма с взвесью суточной культуры золотистого стафилококка (фаготип 3А/3С/55/71) в дозе 1 млрд. микробных тел в 1 мл физраствора. Рану ушивали наглухо. На 3-и сутки на спине в межлопаточной области у животных формировался абсцесс со всеми характерными признаками гнойного воспаления. Отмечался отек и гиперемия кожи в области нанесения раны, припухлость, у некоторых животных между швами выделялся гной. При пальпации определялась местная гипертермия. После снятия швов и разведения краев раны удалялся марлевый тампон, проводилась хирургическая обработка гнойной раны, включающей эвакуацию гноя, удаление некротической ткани, промывание ее антисептиками. Для предупреждения контракции раны за счет эластичности, а также для стандартности условий лечения к краям раны подшивалась металлическая рамка, соответствующая размерам раны, с "крышкой" для удержания перевязочного материала в ране и предупреждения высыхания раневой поверхности.

Животные в зависимости от серии исследований и применяемого метода лечения были распределены по группам следующим образом: животные, не получавшие лечения (контрольная группа); животные группы сравнения (с применением раствора натрия гипохлорита 0,04%) и основные группы животных, получавшие оптимизированное лечение с применением раствора миелопида (3000 мкг/мл), а также комплекса NO-терапии и миелопида (3000 мкг/мл). Фиксирование показателей и забор материала производили на 1, 3, 5, 7, 10, 14-е сутки от начала лечения.

На основании результатов экспериментальных исследований нами был разработан способ комбинированного применения оксида азота и препарата миелопид в комплексном лечении больных с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей и раневой инфекцией.

Для проведения экспериментальных и клинических исследований было получено разрешение этического комитета медицинского института ГОУ ВПО "Орловский государственный университет", протокол № 9 от 14.12.2005 г.

Клинико-лабораторные исследования эффективности предложенного лечения проведены у 112 пациентов в возрасте от 18 до 72 лет (44 женщины и 68 мужчин), находившихся на лечении в МУЗ "Городская больница им. С.П. Боткина" и МУЗ "Городская больница скорой медицинской помощи им. Н.А. Семашко" в 2005-2007 гг., которые составили основную группу. В контрольную группу были включены 60 пациентов (27 женщин и 33 мужчины), сопоставимых по возрасту и характеру патологического процесса в мягких тканях с больными основной группы. Средний возраст больных обеих групп составил $48,5 \pm 7,2$ лет. Из общего числа пациентов 29,1% имели в анамнезе гнойно-воспалительные заболевания (фурункулы, карбункулы, абсцессы и др.), 58,7% – сопутствующую соматическую патологию (хронические заболевания желудочно-кишечного тракта и гепатобилиарной системы, хронические неспецифические заболевания легких, ИБС, сахарный диабет и др.). У большей части пациентов образование гнойных ран было связано с хирургическим лечением острых гнойных заболеваний мягких тканей (абсцесс – 15,7%, флегмона – 25,6%, фурункул – 19,2%, лимфаденит – 8,7%). В то же время с посттравматическими гнойными ранами и послеоперационными гнойными осложнениями больных было значительно меньше – 11,6% и 8,1% пациентов соответственно.

Традиционное местное лечение проводилось всем больным и включало радикальную хирургическую обработку раны и ежедневную санацию ее растворами антисептиков (3% раствор перекиси водорода и раствор фурацилина 1:5000). У пациентов контрольной группы в первой фазе раневого процесса использовали многокомпонентную гидрофильную мазь левомеколь, во второй – метилурациловую мазь.

Алгоритм предложенного лечения у больных основной группы включал воздействие на раневую поверхность NO-содержащим газовым потоком, генерируемым воздушно-

плазменным аппаратом "Плазон". Длительность воздействия на одну зону размером 1x1 см составляла 8-9 секунд с расстояния 20-25 см от выхода плазмотрона, общее время экспозиции соответствовало площади раны. Относительным противопоказанием для НО-терапии был гнойный процесс со значительным количеством фибрина и некротического детрита на тканях раны. После обработки раны плазменным потоком на раневую поверхность накладывалась повязка с раствором миелопида (3000 мкг/мл). Комбинированное местное применение оксида азота и препарата миелопид проводилось ежедневно (как в первой, так и во второй фазах раневого процесса) до полного заживления раны или ее хирургического закрытия.

Эффективность лечения у больных обеих групп оценивали по 4-балльной системе по

разработанным нами критериям (табл.). Тяжесть состояния и клиническая картина заболевания в каждом конкретном случае характеризовалась суммой баллов по отдельным клинико-лабораторным показателям, которые оценивали на 1, 3, 6, 9 сутки и при выписке больного. Совокупная оценка выраженности гнойно-воспалительного процесса в 35 и более баллов соответствовала высокой степени активности; 34,5–17,5 – умеренной; ниже 17,0 – незначительной. По степени выраженности гнойно-воспалительного процесса пациенты в обеих группах распределились примерно одинаково: незначительная степень активности гнойно-воспалительного процесса отмечался у 19,6% больных основной группы и у 20% женщин группы контроля; умеренная степень активности – у 51% и 52%; высокая – у 29,5% и 28,3%, соответственно.

Таблица

Локальная оценка выраженности раневого процесса в баллах

| Показатель | баллы | | | |
|--|---|--|---|---|
| | 3 | 2 | 1 | 0 |
| 1. Характер и количество раневого отделяемого | Гнойное, обильное | Гнойное, умеренное | Серозно-гнойное, скудное | Отсутствует |
| 2. Появление грануляций и выполнение раны грануляциями | нет | единичные | Занимают большую часть раны | Рана полностью покрыта грануляциями |
| 3. Начало краевой эпителизации | нет | Имеется единичный очаг | Имеются несколько единичных очагов | Эпителизация по всему периметру |
| 4. Сроки полного заживления раны | Свыше 12 суток | 10-12 суток | 6-9 суток | До 5 суток |
| 5. Перифокальная гиперемия | Выраженная | Умеренная | Незначительная | Отсутствует |
| 6. Инфильтрация, отек (лимфостаз) в области гнойного очага | Выраженный | Умеренный | Незначительный | Отсутствует |
| 7. Нарушение функции пораженной анатомической зоны | Выраженное | Умеренное | Незначительное | Отсутствует |
| 8. Клеточный состав мазков-отпечатков с поверхности раны (%) | Нейтрофилы- >80 Лимфоциты- <4 Макрофаги-<5 Фибробласты-нет | Нейтрофилы-70- 80 Лимфоциты- 4-8 Макрофаги-5-7 Фибробласты- 0-1 | Нейтрофилы-60-70 Лимфоциты- 10-13 Макрофаги- 8-13 Фибробласты- 2-3 | Нейтрофилы- <60 Лимфоциты- >14 Макрофаги- >14 Фибробласты->3 |
| 9. Микробная обсемененность (по данным цитологического исследования) | Более 100 колоний | 50-25 колоний | Менее 25 колоний | Отсутствуют |
| 10. Скорость сокращения площади раны (кв.мм в сутки) | До 20 | 21-50 | 51-100 | Более 100 |
| 11. Параметр микроциркуляции (по данным ЛДФ), пф. ед. | Более 22,1 | 10,1-20 | 5,1-10 | 1-5 |
| 12. Напряжение кислорода (по данным ЛДФ), мм рт. ст. | Менее 6 | 7-20 | 21-50 | Более 50 |

Для объективизации результатов и выявления динамики изменения локального иммунитета определяли цитокиновый статус, уровень антимикробных пептидов и NO в раневом отделяемом.

Уровень цитокинов оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов ООО "Протеиновый Контур", ООО "Цитокин" (Санкт-Петербург) и DRG (Germany).

Содержание NO в пробах определяли спектрофотометрически с помощью реактива Грисса. Результат рассчитывали по кривой с использованием стандартных растворов нитрита натрия (Голиков П.П., 2004).

Уровень антимикробного белка LL37 (hCAP18) в раневом экссудате оценивали методом твердофазного ИФА с помощью набора реагентов Hbt (Нидерланды).

Микробиологические исследования выполнены в бактериологической лаборатории МУЗ "Городская больница им. С.П. Боткина" г. Орла в соответствии с методическими рекомендациями МЗ СССР (1985 г.).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного компьютерного комплекса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке микробиологической картины гнойных ран установлено, что среди возбудителей раневой инфекции преобладали золотистый стафилококк (36,5%), стрептококки (22,5%), кишечная палочка (20,5%) и протей (15,5%). Микробные ассоциации встречались в 68% случаев, монокультура – в 32%.

Наиболее выраженный рост колоний был обнаружен при определении *S. aureus* и *S. pyogenes* (108-1012 КОЕ/мл).

В результате проведенных исследований культур, полученных из клинического материала пациентов, нами впервые выявлены прямые антибактериальные эффекты препарата миелопид (патент на изобретение № 2333765 от 20.09.2008 г.).

Изучение спектра антимикробной активности миелопида (композиата свиных пептидов костномозгового происхождения) показало, что препарат активен в отношении всех исследованных микроорганизмов, кроме

P. aeruginosa, что позволяет относить его к эндогенным антибиотикам животного происхождения. При этом не было выявлено достоверных различий при использовании миелопида в дозах 1500 и 3000 мкг/мл.

Цитологическое исследование раневых мазков-отпечатков и гистологический анализ раневых биоптатов в динамике лечения показали, что наилучшие результаты в лечении гнойных ран были получены при использовании комплекса оксида азота и миелопида. Фаза воспаления при применении NO и миелопида сокращалась до трёх суток, а растворов миелопида (3000 мкг/мл) и натрия гипохлорита (0,04%) – до четырех-пяти суток соответственно. У животных контрольной группы фаза воспаления составила 14 суток. С 3-х суток в сериях с использованием комплекса оксида азота и миелопида фиксировалась фаза регенерации, характеризующаяся развитием грануляционной ткани в виде отдельных островков на дне и стенках раны с заполнением всего дефекта раны к 5 суткам, а к 10-14 суткам были явно заметны признаки фазы реорганизации рубца и эпителизации. В контрольной группе животных грануляционная ткань даже к 14 суткам полностью не выполняла раневой дефект. Следует отметить, что NO и миелопид в эксперименте не оказывали повреждающего действия на грануляционную ткань. Кроме того, у животных основной группы бактериальная флора (золотистый стафилококк, стрептококки, кишечная палочка и др.) высевалась из ран только на 1-3 сутки, при применении раствора натрия гипохлорита – на 1-5 сутки, в контроле – даже на 14 сутки.

Проведенные исследования послужили экспериментальным обоснованием комбинированного использования оксида азота и миелопида в комплексном лечении гнойных ран (патент на изобретение № 2326678 от 20.06.2008 г.).

Анализ результатов локального применения NO и препарата миелопид у больных гнойными ранами выявил его высокую клиническую эффективность. Так, сравнительная балльная оценка клинических, инструментальных и лабораторных данных, проведенная до лечения, в динамике на 3, 6 и 9-е сутки показала, что выраженность их в группе больных, получавших оптимизированное ме-

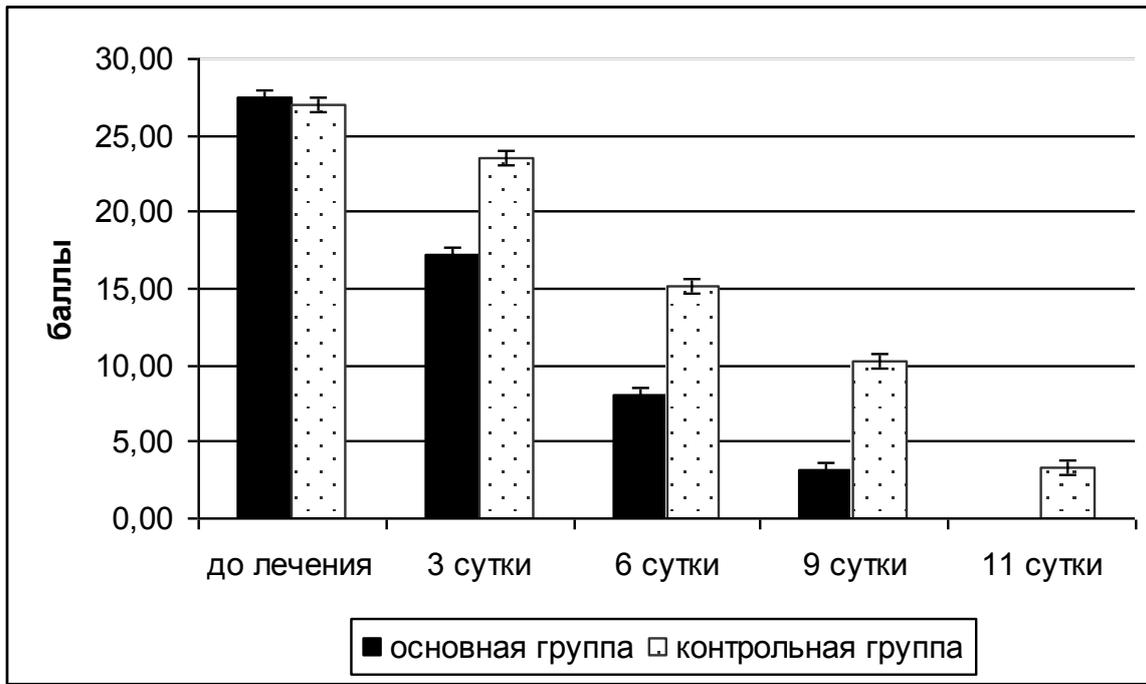


Рис. Динамика оценки эффективности лечения больных основной и контрольной групп.
 Примечание: $p < 0,05$ между показателями больных исследуемых групп после лечения.

стное лечение, снизилась с $27,5 \pm 0,5$ до $3,1 \pm 0,3$ балла, в контрольной – с $27,0 \pm 0,5$ до $10,5 \pm 0,5$ балла (рис.).

При изучении динамики показателей течения раневого процесса на фоне лечения было установлено, что на восьмые-девятые сутки у больных основной группы отмечалось почти полное купирование воспалительного процесса в ране: очищение от некротических тканей, отсутствие раневого отделяемого, заполнение раневой поверхности грануляционной тканью, уменьшение площади раны, снижение числа микроорганизмов в мазках-отпечатках и наличие в них клеток, свидетельствующих о процессе регенерации тканей (повышение числа фибробластов до $3,4 \pm 0,2$, макрофагов до $12,1 \pm 2,8$). У пациентов, получавших традиционное лечение, купирование локального патологического процесса наблюдалось только на 11-12 день (снижение суммарного балла до $3,3 \pm 0,05$ балла).

При этом следует отметить, что сочетанное локальное использование NO-терапии и иммунокоррекции препаратом миелопид в основной группе позволило в 22,3% случаев избежать назначения антибиотиков, а также снизить до 2,7% число больных, получавших повторные курсы антибиотикотерапии, что

согласуется с данными об антибактериальной активности оксида азота и препарата миелопид [1, 2, 15].

Общая продолжительность лечения при проведении традиционной терапии составила 11-13 дней (в среднем $11,6 \pm 1,0$). У больных основной группы лечебная тактика с локальным применением NO и препарата миелопид приводила не только к более быстрой регрессии клинических симптомов, но и позволила снизить среднюю продолжительность пребывания больных в стационаре до $8,2 \pm 0,3$ койко-дня.

При исследовании локального иммунитета до начала лечения у большинства больных (96,4% обследованных пациентов) наблюдались нарушения в иммунной системе, наиболее выраженные в цитокиновом статусе, продукции метаболитов оксида азота и антимикробных пептидов, что обусловлено участием этих медиаторов в процессах воспаления и репаративной регенерации тканей.

Так, исследования концентраций воспалительных (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α) и противовоспалительных (ИЛ-10, ТФР- β 1) цитокинов в раневом экссудате до лечения выявили повышение их уровня по сравнению со стандартными значениями для биологических жидкостей в 87% случаев. При этом более

высокие концентрации отмечены для ИЛ-1 β и ИЛ-8, что сочеталось с выраженностью местной воспалительной реакции, вероятно, вследствие рекрутирования фагоцитов в зону воспаления.

Заслуживают внимание данные о значительном снижении в раневом экссудате при хронических ранах и раневой инфекции концентрации кателицидина LL37 и метаболитов NO, что указывает на возможность направленного изменения их продукции путем экзогенного введения NO и препарата иммунорегуляторных пептидов (миелопида).

Клиническая эффективность комбинированного локального применения NO и миелопида сочеталась у большинства больных (75,9%) с восстановлением исходно нарушенных показателей локального иммунного статуса: уровня воспалительных и противовоспалительных цитокинов, оксида азота и антимикробных пептидов в раневом экссудате. У больных контрольной группы положительная динамика состояния локального иммунитета была менее выражена, а нормализация его показателей регистрировалась лишь у 21,6% пациентов.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о перспективности включения в программы комплексного лечения ран и раневой инфекции предложенного способа с использованием NO-терапии в сочетании с локальной иммунокоррекцией препаратом миелопид.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Ярыгин Н.В. Суперлимф в комплексном лечении осложненного раневого процесса. – М.: Иммунохелп. – 54 с.
2. Липатов К.В., Сопромадзе М.А., Шехтер А.Б. и др. Использование газового потока, содержащего оксид азота (NO-терапия), в комплексном лечении гнойных ран // Хирургия. - 2002. - № 2. - С. 41-43
3. Снимщикова И.А., Халилов М.А., Медведев А.И. и др. Современные подходы к диагностике и лечению гнойно-воспалительных заболеваний и раневой инфекции // Вестник РГМУ. - 2008. - № 4 (63). - С. 95-98.
4. Федоров Д.Н., Ивашкин А.Н., Шинин В.В. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика репаративных процессов в длительно незаживающих ранах // Архив патологии. – 2002. - № 1. – С. 8-11.
5. Badiavas E.V., Falanga V. Treatment of chronic wounds with bone marrow-derived cells // Arch. Dermatol. - 2003; 139 (4). – P. 510-516.
6. Bamberg R., Sullivan P.K., Conner-Kerr T. Diagnosis of wound infections: current culturing practices of U.S. wound care professionals // Wounds. - 2002; 14 (9). – P. 314–328.
7. Bello Y.M., Falabella A.F. Infection and wound healing // Wounds. - 2001; 13. – P. 127-136.
8. Cunha B.A. Methicillin-resistant Staphylococcus aureus: clinical manifestations and antimicrobial therapy // Clin Microbiol Infect. - 2005; 11 (Suppl 4). – P. 33 – 42.
9. Deepak V. Composition of Wound Fluid from Pressure Ulcers Treated with Negative Pressure Wound Therapy Using V.A.C. // Wounds. – 2006. – Volume 18. – P. 119 – 126.
10. Drosou A., Falabella A., Kirsner R.S. Antiseptics on wounds: An area of controversy // Wounds. - 2003; 15 (5). - P. 149–166.
11. Falanga V. The chronic wound: Failure to heal // Cutaneous Wound Healing. – 2001. – P. 155–164.
12. Falanga V. Wound Bed Preparation in Practice // EWMA JOURNAL. – 2004. - V. 4, N. 2. – P. 2-5.
13. Falanga V., Isaacs C., Paquette D. Wounding of bioengineered skin: cellular and molecular aspects after injury // J. Invest. Dermatol. - 2002; 119(3). – P. 653 - 660.
14. Garrood T. Molecular mechanisms of cell recruitment to inflammatory sites: general and tissue-specific pathways // Rheumatology. – 2006; 45(3). – P. 250-260.
15. Howlander M.H. Increased plasma total nitric oxide among patients with severe chronic venous disease / M.H. Howlander, Smith P.D. Coleridge // Int. Angiol. - 2002; 21(2). – P. 180–186.
16. Robson M.C., Hill D.P., Smith P.D. Sequential cytokine therapy for pressure ulcers: clinical and mechanistic response // Ann. Surg. - 2000; 231(4). – P. 600-611.
17. Saxena V. Vacuum-assisted closure: microdeformations of wounds and cell proliferation // Plast Reconstr Surg. - 2004; 114(5). – P. 1086–1096.
18. Schultz G., Sibbald G., Falanga V. Wound bed preparation: A systematic approach to wound management. // Wound Rep. Regen. - 2003; 11. – P. 1–28.
19. Thomson P.D. Immunology, microbiology, and the recalcitrant wound // Ost. Wound Manag. - 2000; 46(Suppl 1A). - P. 77–82.
20. Wilson J.A., Clark J.J. Obesity: impediment to postsurgical wound healing // Adv. Skin. Wound Care. - 2004; 17(8). – P. 426–435.