

На правах рукописи

Коноваленко Алексей Владимирович

**ДИАГНОСТИКА И КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАНЕВОГО
СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ
СТОПЫ**

3.1.9 – хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель –

доктор медицинских наук, доцент

Балацкий Евгений Романович

Донецк 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1. ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	11
1.1. Дефиниции сепсиса и реакции системного воспалительного ответа, особенности диагностики	11
1.2. Проблемы оценки реакций системного воспаления у больных сахарным диабетом	25
1.3. Особенности лечения раневого сепсиса у больных сахарным диабетом	30
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	35
Глава 3. ВЫРАЖЕННОСТЬ РЕАКЦИЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	45
Глава 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПО ТЯЖЕСТИ SIRS У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	53
Глава 5. ВЫБОР МЕТОДОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАНЕВОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ	63
5.1. Особенности микробиоценоза и антибактериальной терапии гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы	64
5.2. Выбор способов хирургического лечения гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы	70

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	94
ВЫВОДЫ	108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	110
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	112
ПРИЛОЖЕНИЯ	137
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	149

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень её разработанности.

Септические осложнения всегда являлись крайне неблагоприятным признаком течения раневых процессов любого генеза и локализации. Главными составляющими моментами проблемы являются высокая летальность и значительная стоимость лечения (Петров С.В., 2014). Удельный вес больных с хирургическим сепсисом, несмотря на прогресс в медицине, во всех странах мира относительно стабилен, процент летальных исходов колеблется от 24 % до 90 % в зависимости от форм и этиологии сепсиса (Тюрин И.Н., Авдейкин С.Н., Проценко Д.Н. и соавт., 2019; Gomes Silva B.N. et al., 2013). Затраты на лечение этих пациентов одни из самых высоких в мире среди других нозологических форм хирургической инфекции (Парфенов В.Е., Шляпников С.А., Насер Н.Р. и соавт., 2020; Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al., 2001).

Особое значение возникновение сепсиса имеет у больных сахарным диабетом (СД) и синдромом диабетической стопы (СДС) как субстратом для развития раневого сепсиса. Изначально развиваясь в условиях иммунодефицита и полиорганных поражений, обусловленных диабетом, сепсис является основной причиной летальности при гнойно-некротических поражениях (ГНП) нижних конечностей (НК) у этих больных (Казачкова Н.В., Кисляков В.А., 2006). Ранняя диагностика септических проявлений до настоящего времени представляет сложную проблему разграничения синдрома системного воспалительного ответа (SIRS), характерного для первой фазы течения раневого процесса любых гнойных поражений, и собственно сепсиса (Гельфанд Б.Р., Багненко С.Ф., Байбарина Е.Н., 2017;

Ларичев А.Б., 2015). Системные воспалительные реакции регрессируют в процессе лечения, а сепсис представляет непосредственную угрозу для жизни больного. Большинство существующих схем диагностики (матрица Nyström P.-O., 1998, программ «Сепсис», Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016) построены с выделением собственно сепсиса и SIRS. Для подтверждения наличия сепсиса при наличии SIRS рекомендуется выполнять бактериологические исследования крови пациента, но диагностическая достоверность метода, в силу различных причин, составляет около 80 % (Грувер К.П., Белобородов В.Б., 2011). Среди простейших лабораторных критериев давно используются маркеры общего анализа крови (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, уровень СОЭ, различные индексы интоксикации), уровень С-реактивного белка (Вельков В.В., 2006-2015; Иванов Д.О. и соавт., 2005; Колесниченко А.П., Мосякин Н.А., 2015). В последнее десятилетие диагностическую ценность приобретают и другие маркеры сепсиса, например, определение уровня прокальцитонина (ПКТ), пресепсина в крови (Вельков В.В., 2012; Окамура И, Томэ Р., 2014; Biller K, Fae F, Germann R. et al., 2012; Meisner M., 2014). Но роль этих маркеров у больных сахарным диабетом и их диагностическая ценность в сочетании с бактериологическим исследованием крови и клиническими проявлениями системного воспаления остается не изученной.

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных с гнойно-некротическими проявлениями синдрома диабетической стопы путем разработки ранних диагностических критериев развития сепсиса и усовершенствования алгоритма лечебной тактики.

Задачи:

1. Провести анализ особенностей течения основных видов гнойно-некротических поражений при синдроме диабетической стопы, определить поражения с высоким риском развития SIRS и сепсиса.

2. Изучить основные способы и критерии диагностики сепсиса и его роль в неблагоприятном течении сахарного диабета.

3. Определить особенности реакций SIRS и оценить роль клинических и лабораторных данных при построении диагностической и лечебной программы у больных с гнойно-некротическими поражениями синдрома диабетической стопы.

4. Определить риск развития сепсиса в зависимости от предпринятой тактики лечения.

5. Дать оценку эффективности разработанной тактики лечения у больных с синдромом диабетической стопы и признаками SIRS.

Научная новизна исследования. Впервые предложено использовать комплекс диагностических маркеров для верификации и расчета риска развития сепсиса у больных с гнойно-некротическими поражениями при синдроме диабетической стопы. Впервые проведено изучение типов воспалительной реакции и расчет рисков их развития у больных с признаками SIRS на фоне ГНП СДС. Изучен региональный микробиоценоз у этой категории больных, в том числе с исследованием гемокультуры и определением чувствительности изолятов к основным антибактериальным препаратам в динамике, что позволило прогнозировать выбор препаратов для эмпирической де-эскалационной терапии.

Получила дальнейшее развитие принятая в клинике концепция прогнозируемого многоэтапного лечения ГНП в условиях ишемии. В рамках данной концепции разработана и внедрена программа комплексного лечения ГНП и раневых дефектов у пациентов с СДС и высоким риском развития сепсиса.

Теоретическая и практическая значимость работы:

1. Для диагностики SIRS и развития септических осложнений необходимо учитывать весь спектр возможных методов исследования, с учетом вариантов гиперергического ответа у больных СДС.

2. Показана высокая значимость таких лабораторных методов исследования, как определение уровня индексов интоксикации, ПКТ и низкая значимость бактериологического исследования крови для диагностики сепсиса.

3. Основными причинами прогрессирования SIRS и развития септических осложнений являются глубокие гнойные поражения СДС, пролонгированные попытки консервативного лечения и неадекватный объем первичной санации гнойного очага.

4. При нарастании показателей интоксикации, уровня ПКТ, выявлении бактериемии следует выполнять первичные высокие ампутации у больных с ГНП СДС и признаками SIRS любой степени тяжести.

5. Изучен спектр микроорганизмов в первичном очаге ГНП и в гемокультуре, с динамическим индивидуальным мониторингом микробиоценоза у больных СДС.

6. При выборе стартовой эмпирической де-эскалационной терапии у больных с признаками SIRS на фоне СДС следует отдавать предпочтение препаратам цефалоспоринов III-IV поколений в сочетании с азитромицином и метронидазолом. Обязательным является продленная антибактериальная терапия с учетом результатов бактериологического исследования.

7. Показана возможность использования одновременной внутриартериальной (ВАТ) и вакуумной терапии в комплексе

антибактериального лечения для усиления эффекта локального воздействия на ГНП СДС.

8. Разработан комплексный лечебно-диагностический алгоритм при ГНП СДС с признаками SIRS различной степени тяжести, направленный на снижение летальности и инвалидности у этой тяжелой категории больных.

Объект исследования: гнойно-некротические поражения и раневые дефекты нижних конечностей у больных с синдромом диабетической стопы.

Предмет исследования: септические проявления и осложнения, развивающиеся у больных с синдромом диабетической стопы; особенности течения раневого процесса и его характеристика по данным микробиологического мониторинга; способы общего лечения и локального воздействия на течение раневого процесса и их связь с риском развития сепсиса; инвалидность и летальность у больных с синдромом диабетической стопы.

Методология и методы исследования: аналитические, клинические, лабораторные, патогистологические, микробиологические, инструментальные, статистические.

Положения, выносимые на защиту.

1. Ведущей причиной развития SIRS у больных с ГНП СДС являются глубокие флегмоны и осложненные трофические язвы. У большинства этих больных выявлен нарушенный (гипоергический) ответ на генерализованную воспалительную реакцию, затрудняющий клиническую интерпретацию SIRS и сепсиса.

2. Основными критериями объективной диагностики сепсиса являются лабораторные показатели (лейкоцитарные индексы, уровень ПКТ, бактериологическое исследование крови). При подтверждении тяжелой степени SIRS попытки органосохраняющего лечения бесперспективны и

являются показаниями для срочной ампутации НК для спасения жизни больного.

3. Разработанный алгоритм оказания лечебно-диагностической помощи при сравнительном анализе показал значимое снижение уровня летальности и инвалидности у больных с признаками SIRS на фоне ГНП СДС.

Степень достоверности и апробация результатов. Все клинические этапы исследования проведены автором лично, в качестве хирурга. Соискателем проведен патентный поиск, разработана программа исследования, собран и систематизирован клинический материал, проведен анализ результатов оперативного лечения, данных общеклинических, биохимических, микробиологических, патогистологических, функциональных, инструментальных методов исследования. Совместно с научным руководителем д.м.н., доц. Балацким Е.Р. сформулирована концепция диагностической и лечебной программы. Автор принимал непосредственное участие во всех этапах обследования, лечения и диспансерного наблюдения, включенных в исследование пациентов, оперированных на базе клиники общей хирургии № 2 (хирургическое отделение центральной городской клинической больницы № 6 г. Донецка). Совместно с соавторами разработан способ аутопластического закрытия раневых дефектов. Соискателю принадлежит более 75 % идей и разработок в совместных опубликованных работах. Работа выполнена в рамках НИР кафедры общей хирургии № 2 «Повышение эффективности регионарных методов лечения гнойно-некротических поражений нижних конечностей в условиях хронической ишемии» (2016-2019 гг.), руководитель – профессор Иващенко В.В., ответственный исполнитель – ассистент Коноваленко А.В.

Результаты исследования внедрены в работу хирургических отделений ЦГКБ № 6 г. Донецка, а также в учебный процесс для студентов ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Материалы диссертационной работы доложены на научно-практической конференции с участием международных специалистов «Раны мягких тканей. Ранние послеоперационные осложнения» (Киев, 2008); III Украинской научно-практической конференции «Актуальные проблемы хирургии» (Святогорск, 2009); научно-практической конференции с международным участием «Раны, раневая инфекция, пластика и соединения тканей» (Киев, 2010); международной научно-практической конференции «Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых», посвященной 140-летию со дня рождения В.Ф. Войно-Ясенецкого (Симферополь, 2017); на XXVII Российском симпозиуме «Современные аспекты хирургической эндокринологии (Калининские чтения)» (Судак, Республика Крым, 2017); на 3-м международном научно-практическом конгрессе «Сахарный диабет и хирургические инфекции» (Москва, 2017); на международном медицинском форуме Донбасса «Наука побеждать...болезнь» (Донецк, 2017); на II научно-практической конференции с международным участием «Медицина военного времени. Опыт Донбасса 2014-2019» (Донецк, 2019).

Публикации. Основные результаты диссертационной работы опубликованы в 15 печатных работах, в том числе 5 – в рецензируемых изданиях; получен 1 декларационный патент на полезную модель Украины.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 149 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, 5 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений. Список использованной литературы включает 182 источник, из них кириллицей – 97, латиницей – 83, 2 источника интернет-ресурсов. Диссертация содержит 5 таблиц и иллюстрирована 16 рисунками.

Глава 1. ДЕФИНИЦИИ СЕПСИСА, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИАГНОСТИКИ И ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Дефиниции сепсиса и реакции системного воспалительного ответа, особенности диагностики.

Определение понятия «сепсис» постоянно варьируется и дополняется, находясь в неразрывной связи с совершенствованием диагностических возможностей оценки реакций системного воспалительного ответа. Происхождение термина сепсис (греч. sepsis гниение) в большей мере связывают с именем Гиппократом, подробно описавшим клиническое течение «гнилокровия», как на протяжении многих столетий именовали это заболевание (БМЭ, 1984). В отечественной медицине термины «сепсис», «септицемия», «пиемия», «септикопиемия» были внедрены ещё Н.И. Пироговым и получили всеобщее признание, положив начало многим классификациям сепсиса (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1991). В середине XX столетия термин «пиемия» был заменен на более современный и приемлемый – «бактериемия». Определение «сепсис» получило обобщающее значение, объединившее в себя «септицемию» (сепсис без метастазов) и «септикопиемию» (сепсис с отдаленными метастазами). Выявленная бактериемия не всегда расценивалась как признак сепсиса, а могла иметь, например, преходящий характер при некоторых гнойных процессах (транзиторная бактериемия).

В классическом учебном определении под сепсисом понимают тяжелое инфекционное заболевание, вызываемое разными возбудителями и их токсинами, проявляющееся своеобразной реакцией организма с однотипной,

несмотря на различие возбудителей, клинической картиной (Петров С.В., 2014). Различают первичный (криптогенный) и вторичный (на фоне выявленного гнойного очага) сепсис. По источнику развития принято выделять раневой, послеоперационный, сепсис при внутренних болезнях. Также выделяют различные виды сепсиса по типу возбудителя, по течению заболевания (молниеносный, острый, подострый, хронический). По характеру реакций организма выделяют гиперергический, нормергический и гиперергический сепсис. По органной локализации первичного очага принято выделять хирургический, урологический, акушерский, однотогенный и т.д. сепсис.

Однако, несмотря на кажущуюся простоту определения понятия «сепсис», в медицинском сообществе постоянно существовала дискуссия о терминологическом содержании и необходимости разграничения общих проявлений обычной воспалительной реакции и собственно сепсиса. Главная проблема заключалась в отсутствии четких, высоко значимых разграничительных патогномоничных критериев. Поиск этих критериев и споры об их значимости продолжаются до сих пор.

В 1991 г., после совместной конференции Американского Колледжа Пульмонологов и Общества Специалистов Критической Медицины (ACCP/SCCM), впервые было введено понятие SIRS (systemic inflammatory response syndrome), или синдром системного воспалительного ответа (Мальцева Л.А., Усенко Л.В., Мосенцев Н.Ф., 2005; Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016; Bone R.C., 1992). В определение SIRS был заложен комплексный ответ организма на инфекционный процесс, а также травму, ожоги или другой, так называемый, «стерильный» (абактериальный) воспалительный процесс. Наиболее полное отображение, как и дальнейшее развитие и внедрение в медицинскую практику понятия SIRS, было получено в серии работ R.C. Bone начала 1990-х годов (Bone R.C., 1992-1996). Были разработаны и внедрены в клиническую и исследовательскую работу

критерии SIRS. Согласно этим критериям SIRS характеризуется наличием двух или более клинических признаков из следующего перечня реакций: 1) гипертермии $> 38^{\circ}\text{C}$ или гипотермии $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) тахикардии > 100 ударов в 1 мин; 3) ЧДД > 20 дыханий в 1 мин или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; 4) содержание лейкоцитов крови $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$; 5) содержание юных форм в лейкоцитарной формуле $> 10\%$. При наличии 2 признаков синдром оценивают как умеренной (легкой) степени тяжести, 3 признаков – средней степени тяжести, при 3–4 признаках оценивают как тяжелый прогрессирующий SIRS. Место сепсиса, согласно рекомендациям R.C. Bone, было определено как сочетание двух и более признаков SIRS с верифицированным очагом инфекции. Но, в абсолютном большинстве случаев, при реакциях системного воспалительного ответа, этот очаг инфекции присутствует, исключение составляют лишь варианты абактериального воспалительного ответа. Поэтому понятие SIRS в литературе и практической деятельности стало быстро ассоциироваться с сепсисом, то есть с инфекционным пусковым фактором, и использоваться для простейшей его клинической диагностики. Таким образом, во многих работах нивелировались понятийные грани между выраженным общим проявлением воспалительной реакции и сепсисом. Иммунологические маркеры также не позволяли четко разграничивать эти понятия. Сам R.C. Bone в одной из своих работ (*Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome*, 1996) назвал эту ситуацию хаотической из-за полисимптомной, неопределенной клинической картины и variability иммунного ответа.

Историю философских и клинических противоречий дефиниций сепсиса ярко продемонстрировал в своей работе «Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики» профессор А.Б. Ларичев (Ларичев А.Б., 2015). Автор акцентирует внимание

на том, что у хирургов постоянно вызывает беспокойство факт как «дефицита единого представления о предмете обсуждения», так и «использования в специальной литературе до 400 вариантов терминологической трактовки заболевания». Попытки обновления терминологических понятий постоянно упираются в главный «камень преткновения» – проблемы объективизации полученных клинических и диагностических данных. Как справедливо отмечено В.А. Рудновым и В.В. Калабуховым при анализе обновленных положений критериев сепсиса, условно названных программой «Сепсис-3», «главными объективными причинами служат сложности распознавания перехода локального инфекционного процесса в генерализованный в силу полиморфизма его клинических проявлений» (Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016). Программа «Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3)» была принята совместным решением экспертов Society Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) в 2016 году для упорядочения результатов исследований и терминологии с позиций новых данных и диагностических возможностей (Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al., 2016). Один из решающих выводов экспертов этой группы не обнадеживает, а снова констатирует факт, что «золотой стандарт для валидации сепсиса по прежним и новым критериям отсутствует» и проблема диагностики лежит в плоскости комплексного учета клинической картины и результатов дополнительных исследований (Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016). Интересны рассуждения Н.А. Бархатовой, которая подводя итоги анализа данных программ «Сепсис-2» и «Сепсис-3» отметила: «Как показывает практика последних 3-5 лет, применение однотипных стандартных подходов к лечению очага инфекции без системной реакции и с её наличием, но без дисфункции органов, приводит к росту числа больных с отсроченными во времени проявлениями сепсиса и септического шока, которые обусловлены персистирующей и прогрессирующей системной воспалительной реакцией, не подвергающейся

необходимой своевременной коррекции и лечению... Безусловно, современные критерии диагностики, терминология и подходы к пониманию сепсиса, как неоднородного синдрома, отражающего ответную реакцию на инфекцию с развитием полиорганной дисфункции, не окончательны. Скорее всего они носят этапный характер, как и принятые ранее критерии сепсиса. Изучение этой многогранной патологии будет продолжено, и по мере накопления данных отношение к ответу организма будет меняться вместе с терминологией. Движение науки остановить невозможно. Мнения исследователей не всегда совпадают. Но сколько бы мнений не было, истина всё равно остаётся одна, хотя путей для её поиска – множество» (Бархатова Н.А., 2020).

Для оценки системной воспалительной реакции на основе простейших общеклинических исследований было разработано достаточно большое количество так называемых интоксикационных расчетных индексов. Особенно широкое распространение они получили в отечественной медицинской практике: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс ядерного сдвига (ИЯС) и индекс иммунореактивности (ИИР) и др. В общепринятом представлении эти индексы отображают тяжесть течения воспалительного процесса и иммунные клеточные реакции организма на этот процесс. Их ещё называют индексами клеточной реактивности организма. Лейкоцитарный индекс интоксикации был предложен Я.Я. Кальф-Калифом еще в 1941 году и получил необычайную популярность в отечественной практике, благодаря простоте расчета и эффективности в стандартных ситуациях, особенно для оценки эффективности течения гнойно-некротических поражений, в том числе и у больных с осложненными формами СДС (Кривихин В.Т. и соавт., 2014). Для расчета необходимы данные развернутого анализа крови с лейкоцитарной формулой. $ЛИИ = (СЯ + 2ПЯ + 3Ю + 4МЦ) (ПЛ - 1) / ((Мо + Л) (Э + 1))$.

Были разработаны многочисленные модификации формулы Я.Я. Кальфа-Калифа, в том числе адаптированные для оценки септической реакции (Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Курзина Е.А., 2005). Эти же авторы предложили рассчитывать ИИР по формуле $\text{ИИР} = (\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}) / \text{моноциты}$. Для разработки индекса авторы исходили из гипотезы, что относительное содержание клеток – продуцентов цитокинов отражает смещение баланса в сторону лимфокинов или монокинов. Известно также, что под влиянием интерлейкина (ИЛ)- 5 и ИЛ-13, продуцируемых Т-лимфоцитами-хелперами 2-го типа, эозинофилы способны начать продукцию цитокинов: ИЛ- 1, 3, 5, 6, 8, колониестимулирующих факторов, тромбоцитарного фактора роста, молекул адгезии, что вносит свой вклад в общий цитокиновый профиль и, следовательно, в спектр вторичных медиаторов воспаления. Данные были сопоставлены со всем комплексом клинических и лабораторных данных. Таким образом, авторы сделали вывод, что на основе анализа баланса лимфокинов и монокинов можно судить о выраженности воспалительной реакции, без детального исследования уровня цитокинового профиля. Такой подход значительно облегчает интерпретацию иммунореактивного статуса, используя данные только развернутого клинического анализа крови, что и было использовано нами для больных с СДС.

Индекс ядерного сдвига рассчитывается по формуле $\text{ИЯС} = (\text{метамиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы}) / (\text{сегментоядерные нейтрофилы})$. Лимфоцитарный индекс рассчитывают по методике Г.И. Козинца и соавт. (1997), где $\text{ЛИ} = \text{лимфоциты} / \text{нейтрофилы}$.

После расчета индексов некоторые авторы выделяют гипер- или гипеоергический типы воспалительной реакции у больных. Так, повышенный ЛИИ с низким уровнем ЛИ и ИИР может отражать низкую иммунологическую реактивность, на фоне которой развился сепсис. По мнению Шабаловой Н.Н. и соавт. (2005) повышение индексов ЛИ и ИИР при

благоприятной динамике клинического статуса является хорошим знаком и указывает на повышение относительного содержания лимфоцитов. Однако, ЛИ отражает лишь пропорциональное их содержание по отношению к нейтрофилам. ИИР же отражает дисбаланс основных клеток продуцентов цитокинов и дисбаланс в цитокиновом профиле при наличии лимфопении. Дефицит эозинофилов в свою очередь означает недостаток антимедиаторов воспаления, следовательно, недостаток дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов.

Каждый из индексов отображает лишь часть процесса клеточной реактивности. Наиболее полно судить о картине течения воспалительного процесса можно на основе комбинации этих индексов. В совокупной оценке SIRS указанные индексы имеют достаточно высокий уровень информативности, базируются на основных лабораторных показателях общего анализа крови и не требуют проведения специальных дорогостоящих исследований. Но четкого разграничения между SIRS и сепсисом индексы клеточной реактивности не позволяют получить.

Тем не менее, именно лабораторные критерии сегодня являются объективизирующими данными, разграничивающими эти понятия (сепсис и SIRS). Предпринималось немало попыток выбрать наиболее значимые диагностические критерии, но каждый из них в отдельности не давал желаемого результата. Так, Р.-О. Nyström, в своей работе «The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology» (1998), описывая трудности диагностики сепсиса, проводит достаточно четкое разграничение на основе результатов бактериологического исследования крови. По мнению Р.-О. Nyström, к подтвержденному сепсису следует относить только состояния с наличием инвазивной инфекции (выявленная бактериемия при бактериологическом исследовании крови больного) в сочетании с признаками SIRS. Причем, автор отдельно выделял диагностические

ситуации, когда при положительной бактериемии отсутствуют признаки SIRS, не относя их к сепсису, или считая основной причиной такого диагностического варианта «извращенную реакцию организма» при иммунодефицитных состояниях. Такие формулировки ещё более запутывали клиническую интерпретацию сепсиса. До настоящего времени эта работа Р.-О. Nyström является одной из самых цитируемых в мировой литературе, посвященной диагностике сепсиса.

Результаты бактериологического исследования крови, как главный разграничительный критерий сепсиса, были предложены задолго до Р.-О. Nyström и широко внедрены, в том числе и в отечественную медицинскую практику. Множество работ, проведенных в середине XX столетия, показали значимость бактериологического исследования крови для диагностики сепсиса. Однако, все авторы подчеркивали необходимость проведения многократных исследований крови при первичном отрицательном результате, особенно эффективных при заборе материала на высоте лихорадки, до начала антибактериальной терапии. Но, даже при самом тщательном подходе проведения исследования положительные результаты посевов крови были получены в среднем у 80,3 % обследованных при наличии явной клинической картины сепсиса (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1991). С течением времени эта диагностическая особенность бактериологического исследования крови не изменилась, а, скорее, ещё более утратила свою ценность, особенно в условиях иммунодефицитных состояний и широкого бесконтрольного использования антибактериальных препаратов (Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю. и др., 2014). По данным некоторых авторов, «даже у самых тяжелых пациентов частота выявления бактериемии не превышает 45 %» (Кондратенко П.Г., Соболев В.В., 2007). Таким образом, один из самых значимых объективных критериев сепсиса, с одной стороны, может совсем не иметь диагностической значимости (транзиторная бактериемия), а, с другой, далеко не обладает 100 %

значимостью для верификации диагноза, даже у самых тяжелых больных. По мнению М.И. Кузина и Б.М. Костюченка, сформулированному ещё в 1991 году в фундаментальной монографии «Раны и раневая инфекция», – «...необходимо напомнить давно известное, но мало практически учитываемое положение. Микроб «опасен» в первичном и вторичном очагах; именно здесь он гнездится, воздействует на ткани и отсюда происходит всасывание бактериальных токсинов и продуктов распада тканей. В крови при сепсисе возбудители, как правило, не размножаются, кровь является только путем метастазирования возбудителей инфекции. Это обстоятельство с «микробиологической» точки зрения еще раз подчеркивает необходимость как можно раньше и как можно радикальнее воздействовать на гнойный очаг».

Кроме микробиологических методов, другие варианты лабораторной диагностики, для объективизации клинических данных инфекционного процесса, получили широкое распространение за последние десятилетия. Основанные на молекулярно-биологических методиках, маркеры воспалительного процесса, такие как С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, интерлейкин-6, интерлейкин-8 и около сотни других, все шире используются для верификации сепсиса. Наибольшее распространение получили первые три маркера. Самую давнюю, почти столетнюю историю, имеет С-реактивный белок, с самого начала определенный как медиатор воспаления. В настоящее время его место и роль определены как мультифункциональный белок острой фазы при любом типе воспалительной реакции (Вельков В.В., 2006). Этот белок, среди всех медиаторов воспаления, наиболее изучен и широко практически используется. Существующие сегодня высокочувствительные тест-системы позволяют качественно определять его значения при сепсисе с высокой положительной корреляцией (Устьянцева И.М. и соавт., 2018). Но широкая распространенность белка при различных патологических процессах, в том числе и не воспалительного

генеза (в клетках миокарда при инфаркте, в адипоцитах при ожирении, в атеросклеротических бляшках, при травмах, опухолях и др.), ограничивает его роль в диагностике сепсиса только фактом наличия острого воспаления. В упрощенном представлении роль С-реактивного белка можно сопоставить со значением скорости оседания эритроцитов (СОЭ, erythrocyte sedimentation) в клинической практике, что отражено в многочисленных отечественных и зарубежных работах (Первушин Ю.В., Вельков В.В., Путренко Л.С., 2007; Bray C. et al., 2017).

Прокальцитонин был известен ещё с 1984 года, но его происхождение первоначально ассоциировалось с функцией щитовидной железы (Moullec J.M. et al., 1984). Прокальцитонин представляет собой прогормон кальцитонина, пептидного гормона, синтезируемого парафолликулярными С-клетками щитовидной железы с гипокальциемическим эффектом. Долгое время повышение концентрации прогормона связывали только с медуллярными опухолями щитовидной железы. К началу 2000-х годов в результате ряда исследований сформировалась концепция о связи повышения уровня прокальцитонина с воспалительным процессом и возможностью выработки его в различных экстракореоидных источниках (Вельков В.В., 2009; Моррисон В.В., Божедомов А.Ю., 2010). При тяжелой системной инфекции прокальцитонин может продуцироваться тканями вне щитовидной железы (в печени, почках, адипоцитах, мышцах и различными типами клеток, в том числе клетками крови). Считается, что прокальцитонин может превосходить С-реактивный белок в определении и оценке тяжести инфекции (Yamamoto Y. et al., 2005). Но, функции, которые прокальцитонин выполняет при сепсисе, остаются в целом неясными. Если первоначально предполагалось, что выработка прокальцитонина направлена на нормализацию функций организма, то в последующем оказалось, что подъем уровня прокальцитонина четко положительно коррелировал с возрастанием летальности. Известно, что синтез воспалительного (вне щитовидной железы

или не эндокринного происхождения) прокальцитонина индуцируется грамположительными бактериями, грибами, простейшими. Выделяемые эндотоксины, цитокины, интерлейкин-6, ФНО-альфа быстро индуцируют выработку прокальцитонина тканями. Появляется в циркулирующей крови через 3-12 часов от начала воспаления, пиковая концентрация в крови возрастает в течение 6-22 часов. Эта особенность показывает прямую связь между выработкой целого ряда медиаторов воспаления и уровнем самого прокальцитонина, что позволяет представить его как некий диагностический концентрат инфекционного воспаления. С другой стороны, быстрое появление в циркулирующей крови может служить достаточно четким критерием прогрессирующего воспаления, в том числе септического состояния при критических концентрациях прогормона. Высокий первоначальный максимальный уровень прокальцитонина или рост его концентрации в течение первого дня являются независимыми прогностическими факторами летального исхода по любой причине в 90-дневный период после поступления больного в блок интенсивной терапии (Jensen J.U. et al., 2006).

Следует учитывать дополнительные факторы повышения уровня прокальцитонина, не связанные с септической реакцией: 1) физиологическое повышение у новорожденных в течение первых 48 часов жизни; 2) первые дни после обширной травмы, хирургического вмешательства, тяжелых ожогов; 3) пациенты с грибковыми инфекциями, малярией; 4) пациенты с продолжительным или тяжелым кардиогенным шоком, продолжительными тяжелыми аномалиями перфузии органов, мелкоклеточным раком легких, медуллярной С-клеточной карциномой щитовидной железы (Biller K. et al., 2012; Meisner M., 2014). Эти состояния могут стать причиной, так называемого, ложного положительного повышения уровня прокальцитонина. Однако, в течение 3-5 суток, при отсутствии септической реакции в перечисленных случаях происходит снижение уровня прокальцитонина к

нормальным показателям (Вельков В.В., 2012; Резникова О.И., 2014). С учетом этого факта большую значимость приобретает динамический контроль уровня прокальцитонина, особенно, после выполненных хирургических вмешательств, например, санации первичного гнойного очага.

Сравнение значимости С-реактивного белка и прокальцитонина было детально изучено в серии работ японских исследователей (Yukioka H. et al., 2001; Yamamoto Y. et al., 2005). В очередной раз было показано, что уровень С-реактивного белка повышается как при воспалительных заболеваниях, так и при инфекции, и поэтому не является адекватным показателем инфекции у пациентов с тяжелой SIRS. С другой стороны, прокальцитонин оказался хорошим показателем тяжести сепсиса и недостаточности органов у пациентов с тяжелой SIRS, поскольку уровни его коррелировали с другими показателями сепсиса и тяжести органной недостаточности (по SOFA) у пациентов с SIRS. Сочетанное использование этих методов позволяет дифференцировать септическое состояние (высокий уровень С-реактивного белка и прокальцитонина) и неинфекционную SIRS или локальное воспаление (высокий уровень С-реактивного белка и низкий уровень прокальцитонина) (Rothenburger M. et al., 1999).

Пресепсин – это белок, происходящий из рецептора CD 14 макрофагов в результате фагоцитоза при воспалительной реакции. Выделен и детально изучен японскими учеными в начале 2000-х годов, ими же была впервые сформулирована концепция использования пресепсина как маркера сепсиса и разработаны методы диагностики (Вельков В.В., 2012; Окамура И., Томэ Р., 2014; Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. et al., 2005). Физиологическая роль пресепсина, как и прокальцитонина, остается неясной, достоверно изучена лишь его четкая связь с интенсивностью фагоцитоза (Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al., 2011). Образование пресепсина и его концентрация отражают лишь факт активации фагоцитоза макрофагами

жизнеспособных бактерий. Время полу жизни белка 30-60 минут и это один из главных недостатков, требующий многократного исследования для уточнения уровня концентрации в режиме мониторинга. В условиях состояний иммунодефицита, при низком уровне фагоцитоза макрофагами или не на пике самого фагоцитоза уровень пресепсина может не отражать реальное состояние клинического течения септического состояния. Главное преимущество пресепсина – отсутствие повышения его при асептических формах SIRS, но эта особенность не имеет значения при раневом генезе SIRS (ГНП любой локализации).

Проведенное М.А. Досовым и соавторами (2017) исследование показало отсутствие достоверной связи между концентрацией пресепсина и результатами оценки тяжести состояния септических пациентов, что, по мнению авторов, не позволяет применять пресепсин в качестве окончательного изолированного теста для диагностики сепсиса. Ранее аналогичные выводы по данным метаанализа, включившего девять исследований с 10 испытаниями и 2159 клиническими случаями, были сделаны J. Wu и соавт. (2015).

Большинство исследователей, на основе собственных и метааналитических данных, склоняются к мнению, что уровни содержания С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина в равной мере отображают течение явного клинического сепсиса при сопоставлении с контрольной группой (Трунова К.А., 2018; Okamura Y., Yokoі H., 2011; Yu H. et al., 2017). Сопоставление уровня содержания С-реактивного белка, пресепсина и прокальцитонина показало равную значимость динамики показателей этих биомаркеров в группах выживших и умерших (Звягин А.А. и соавт., 2019).

Немаловажно учитывать экономические факторы использования данных биомаркеров сепсиса. Так, стоимость анализа концентрации пресепсина в 3 раза дороже, чем прокальцитонина, и 10 раз дороже, чем С-

реактивного белка, с преимуществом только по продолжительности проведения исследования, которая действительно самая короткая для пресепсина (Досов М.А. и соавт., 2017).

Таким образом, на сегодняшний день существуют сложности, как в определении самого понятия, так и диагностического характера, обусловленные отсутствием эффективных критериев и маркеров сепсиса. Существующая концепция диагностики базируется на комплексном подходе с учетом индивидуальных особенностей и диагностических возможностей. Обновленная концепция программы «Сепсис-3» (2016) определяет равную значимость всех составляющих диагностического комплекса, включая классические показатели клинической картины, общеклинические лабораторные диагностические критерии, специфические моно маркеры системного воспалительного ответа. При этом членами рабочей группы были выделены главные проблемы и задачи для дальнейшего развития и углубленного изучения и понимания сепсиса (цит. по Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016):

«1. Сепсис – не самостоятельная нозология, а синдром, характеризующийся определенным неспецифическим набором клинико-лабораторной симптоматики. Проблема заключается в ранней идентификации инфекции.

2. Золотой стандарт для валидации сепсиса по прежним и новым критериям отсутствует.

3. В идеале клинические критерии должны идентифицировать все элементы сепсиса как патологического процесса: инфекцию, ответ макроорганизма и органную дисфункцию. И одновременно быть достаточно простыми и доступными для практики.

4. Предлагаемые критерии должны улучшать скрининг пациентов с инфекцией как на амбулаторном этапе, при поступлении в отделение неотложной помощи, так и в период пребывания в стационаре.

5. Обеспечение возможности интеграции патофизиологии и клинической идентификации сепсиса с его эпидемиологией и кодировкой с действующей МКБ».

Именно углубленная разработка этих задач и положений и лежит в основе нашей работы, направленной на поиск особенностей течения SIRS и сепсиса у больных сахарным диабетом.

1.2. Проблемы оценки реакций системного воспаления у больных сахарным диабетом.

Выраженность реакций SIRS во многом определяется индивидуальными особенностями иммунного ответа, вариабельность которого зависит и от сопутствующих заболеваний, особенно сопровождающихся иммунодефицитом. Сахарный диабет – сложное аутоиммунное заболевание с вторичным иммунодефицитом, зачастую нивелирующим классическую картину воспалительного ответа. Считается, что в патогенезе развития самого синдрома диабетической стопы ведущее значение имеет вторичный иммунодефицит (Земляной А.Б., 2003; Стяжкина С.Н. и соавт., 2017). А при 1 типе сахарного диабета иммунодефицит носит первичный (врожденный) характер (Репина Е.А., 2016; Ali M.A. et al., 2017). Так называемый метаболический стресс при сахарном диабете с диабетическими ангиопатиями приводит к анемии, повышению активности тромбоцитов и развитию клеточно-депрессивного иммунодефицита с преимущественным снижением Т-лимфоцитов и функциональной активности нейтрофилов (Бондарь Т.П. и соавт., 2010). Иногда развиваются извращенные иммунологические реакции по типу аутоиммуноагрессии с глубоким дисбалансом в системе Т- и В-лимфоцитов,

изменением их количественной и качественной характеристик (Набиев М.Х. и соавт., 2018; Штода Ю.М. и соавт., 2014; Frydrych L.M. et al., 2018). Появляются экспериментальные работы, меняющие парадигму повышенной восприимчивости к инфекции при диабете – авторы считают, что благоприятным фоном является не иммуносупрессия, а, наоборот, гипервоспалительная первичная реакция со значительным увеличением провоспалительных цитокинов по сравнению с ситуациями без диабета (Nielsen T.B. et al., 2016). Вероятно, следуя этой концепции, затем следует истощение иммунного ответа, то есть, иммуносупрессия носит вторичный характер. Ещё, с одной стороны, при самом сахарном диабете 2 типа и инсулинотерапии развивается специфический иммунный ответ из-за резистентности к инсулину с изменением цитокинового профиля с нейтрофильным сдвигом, лимфопенией, гиперпродукцией интерлейкинов без всякого инфекционного субстрата (Nekoua M.P. et al., 2016; Xiu F. et al., 2014). И это тоже может расцениваться как извращенная реакция при сахарном диабете.

В силу этих особенностей исследования иммунологических показателей у больных с сахарным диабетом с гнойно-септическими осложнениями зачастую противоречивы (Гололобов А.М. и соавт., 2019).

Риск развития септических осложнений при сахарном диабете связан как с изменением иммунного статуса, так и с выраженными трофическими нарушениями тканей, базирующимися на макро- и микрососудистых осложнениях, нейропатических и остеоартропатических нарушениях (Delano M.J., Ward P.A., 2016). Зона трофических нарушений создает благоприятный субстрат для развития бактериального начала, формируя первичный очаг раневой инфекции. Сахарный диабет выступает триггером инфекционного начала. При этом нарушенная трофика отнюдь не снижает риск распространения инфекционного начала из первичного очага. Характерно образование замкнутого взаимно отягощающего состояния,

когда сахарный диабет создает благоприятный фон для развития инфекционно-воспалительных процессов, а эти процессы усугубляют течение самого сахарного диабета (Оболенский В.Н. и соавт., 2012; Кисляков В.А. и соавт., 2016). Для самого комплекса поражений, входящего в синдром диабетической стопы, характерно наличие трофических поражений с наличием постоянного инфекционного очага (Международное соглашение по диабетической стопе, 2000; International Consensus and Guidelines on the Diabetic Foot, 1997-1999). Различные варианты гнойно-некротических поражений СДС создают персистирующий системный воспалительный фон, характеризующийся волнообразным течением (Бенсман В.М., 2015). Эта особенность может иногда искажать как отдельные показатели общеклинической оценки течения воспалительного процесса, так и способствовать гипердиагностике сепсиса. Если следовать рекомендациям R.C. Bone, где сепсис определен как сочетание двух и более признаков SIRS с верифицированным очагом инфекции, то у больных СДС всегда есть такой очаг, а некоторые клинические показатели SIRS могут быть в наличии при декомпенсации течения самого сахарного диабета.

Сочетание поражения микроциркуляторного русла с полисегментарными поражениями дистальных артерий и комплексным нарушением метаболизма, приводящего к активации процессов коагуляции, создают прочную основу для существования и развития ишемии. Угрозу развития раневых дефектов и/или гангрены обуславливает и усиливает развитие диабетической полинейропатии с поражением периферического отдела соматической нервной системы, что приводит к нарушению болевой чувствительности. Микробиоценоз у пациентов с СДС в подавляющем большинстве случаев характеризуется полимикробным поражением. Наличие сложноорганизованных микробных сообществ, образующих поверхностные биопленки из полисахаридного матрикса, способствуют развитию повышенной устойчивости микробных популяций к действию антибиотиков

и антисептиков и являющихся, возможно, причиной рецидивирующего течения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы. В итоге формируется синдром взаимного отягощения (Рисман, Б.В., 2011). Таким образом, течение заживления раны определяется сложным взаимодействием нейрогуморальных, клеточных, микробиологических механизмов, которые протекают в ране не одновременно, а фаза заживления определяется преобладающими изменениями. В некоторых случаях в пределах одной раны можно наблюдать проявления, характерные для различных фаз раневого процесса, что требует не только дифференцированного индивидуального подхода к лечению такой раны, но и учитывать эти особенности в плане высокого риска развития септических осложнений.

К методикам, качественно и количественно характеризующим микрофлору раны, относят классические способы верификации микроорганизмов путем выращивания культур, выражая результаты в условных колониобразующих единицах (КОЕ). В настоящее время методика не удовлетворяет потребности современной медицины в связи с длительностью получения полного развернутого ответа, составляющего от 7 до 10 суток. Антибактериальная терапия широкого спектра действия, назначаемая до получения результатов посева, вызывает увеличение резистентности и побочные мутации у микроорганизмов, оказавшихся вне бактерицидного и бактериостатического действия препарата. В литературе описывается современный способ верификации возбудителя и определения его количества – газовая хромато-масс-спектрометрия, методика разработана в России и позволяет получать ответ не позднее 50 мин от начала анализа. В её основе лежит высокоточное определение присутствия и количества молекулярных признаков микроорганизмов (маркеров) из числа их клеточных липидов – высших жирных кислот, альдегидов, спиртов и

стеролов в анализируемой пробе, позволяющим одновременно измерять более сотни микробных маркеров непосредственно в анализируемом материале без предварительного посева на питательные среды или использования тестовых биохимических материалов. У больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы экспресс-информативность является не только фактором благоприятного прогноза при назначении правильной антибиотикотерапии, но и влияет на летальность. Таким образом, методика газовой хромато-масс-спектрометрии претендует на роль «золотого стандарта» идентификации возбудителя у больных с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы (Tissari, P., 2010). К сожалению, несмотря на давнюю историю, метод не получил широкого распространения ввиду технологической сложности и дороговизны аппаратуры и ее обслуживания, потребности в высококвалифицированном персонале.

Иммунная составляющая также определяет проблему оценки реакций системного воспаления у больных сахарным диабетом. Нарушение иммунного статуса представляет одно из патогенетических звеньев каскада патологических процессов при гнойно-некротических осложнениях синдрома диабетической стопы. Формирующаяся патогенетическая картина при синдроме диабетической стопы на фоне нарушенного баланса неизбежно ведет к ряду иммунологических сдвигов, итогом которых является локальный иммунодефицит. Многофакторный анализ иммунологических сдвигов при оценке скрининговых иммунограмм позволяет предложить поиск простых диагностических методов оценки иммунного статуса и использование иммунокорректирующих средств в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (Липин А.Б., Белевитин А.Б., Срабионов В.О., 2008; Прошин А.В., 2012).

То есть, логично предположить, что первоочередную диагностическую значимость в этих случаях будут приобретать клеточные иммунные, а ещё более специфические - моно маркеры SIRS-сепсиса.

Клинический полиморфизм течения гнойно-некротических поражений при системных заболеваниях, во многих случаях, особенно у больных сахарным диабетом, не позволяет провести четкую разделительную черту между сепсисом и SIRS, выдвигая на ведущие позиции значимости лабораторные диагностические разграничительные критерии для этих понятий. В этих ситуациях максимальную значимость приобретает комплексное использование существующих предикторов сепсиса, как клинических, так и микробиологических, клеточных, специфических иммунных белковых.

1.3. Особенности лечения раневого сепсиса у больных сахарным диабетом.

Стандартные подходы лечения сепсиса у больных сахарным диабетом имеют отличительные особенности, обусловленные не только иммунодефицитом, но и наличием особых гнойно-некротических поражений, существующих на фоне синдрома диабетической стопы. Комплексная составляющая этого синдрома (ангио-нейро-остеоартропатия) имеет все предрасполагающие факторы для формирования длительно незаживающих (хронических) раневых дефектов, образно названных профессором В.В. Иващенко «застывшими ранами» (Иващенко В.В., 2003). И, если при острых гнойно-воспалительных процессах на фоне СДС, лечебная тактика ничем не отличается от общих стандартов лечения SIRS и сепсиса (Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016; Brunkhorst F.M. 2009; Funk D., Kethireddy Sh., Kumar A., 2012; Gomes Silva B.N. et. al., 2013; Meyer E. et. al., 2011 и др.), то при хроническом течении формируются полиморфные очаги источников

инфекции, чаще всего глубокие, пенетрирующие до костных структур. Это могут быть трофические язвы, очаги хронического тендовагинита, остеомиелита или остеолита, артрита, рецидивирующие флегмоны, хронический целлюлит и т.д. (Цветков В.О. и соавт., 2019, 2020). Контаминационный спектр этих раневых дефектов редко представлен бактериальными монокультурами, преобладают ассоциации, в том числе с анаэробами, грибами, хорошо сохраняющимися при глубоких раневых поражениях (Привольнев В.В. и соавт., 2009; Badiavas E.V. et al., 2002; Poosapadi Arjunan S. et al., 2018; Esposito S., Ascione T., Pagliano P., 2019) и необычайно устойчивыми к деконтаминационным мероприятиям.

Даже длительная антибактериальная терапия (общая и локальная) сохраняет резидуальную микрофлору с формированием малосимптомных бактериальных очагов, легко активизирующуюся на фоне СДС (Jneid J. et al., 2018; Hulscher M.E. et al., 2010). В свою очередь формирование хронических очагов инфекции, приобретающих в совокупности с мукополисахаридным матриксом характер некоей биопленки, достаточно часто глубоко проникающей в ткани, создает препятствия для регенерации (Попандопуло А.Г., 2007; Bryant R.A., 2015; Kirketerp-Moller K. et al., 2008; Rodriguez-Bano J. et al., 2010). Такой своеобразный замкнутый цикл – рана↔инфекция на фоне СДС разорвать сложно. Логичнее предпринять меры для предупреждения формирования длительно незаживающих раневых дефектов (Стряпухин В.В. , Лищенко А.Н., 2011).

При возникновении сепсиса вообще, а у больных на фоне трофических нарушений (СДС) особенно, акценты хирургического лечения раневого сепсиса смещаются в сторону сохранения жизни пациенту. В такой ситуации только радикальное и одномоментное устранение местного очага инфекции может принести успех в лечении больного. Это диктует расширение показаний к выполнению «высоких» ампутаций конечности. По совокупным данным «высокие» ампутаций конечностей у больных сепсисом

выполняются более чем в 85 % случаев, у 60 % на уровне верхней и средней трети голени и только у 5,6 % пациентов удается сохранить опороспособность стопы путем «малой» ампутации и полноценного иссечения гнойно-некротических тканей с широким раскрытием и дренированием (Трибушной О.В., 2015). Такая тактика ещё раз возвращает к сформулированному М.И. Кузиным и Б.М. Костюченком (1991, 2002) положению о «необходимости как можно раньше и как можно радикальнее воздействовать на гнойный очаг» при подозрении на наличие сепсиса. Но, такой сверх радикальный saniрующий подход противоречит современной тенденции органосохраняющего малоинвазивного лечения. Тем более, что современные возможности коррекции трофических нарушений, в первую очередь, артериального русла (стандартные, рентгенэндоваскулярные, гибридные вмешательства) создают возможности для значительного улучшения трофики (Игнатович И.Н. и соавт., 2010; Корымасов Е.А. Аюпов А.М., Пушкин С.Ю., 2009; Максимов А.В., Гайсина Э.А., Нуретдинов Р.М., 2015; Свиридов Н.В., Михайличенко В.Ю., Бондаренко Н.Н., 2014). Поэтому эффективное воздействие на гнойный очаг для его ранней ликвидации, предупреждения развития сепсиса, остается самым проблемным звеном органосохраняющего лечения при гнойно-некротических поражениях СДС (Дубровщик О.И. и соавт., 2018). Иногда и полное удаление некротически измененных тканей без ампутации становится невыполнимой задачей. Расширение объема операции с выполнением некрэктомии в полном объеме может стать дополнительным риском для больного из-за повышения резорбции раневого отделяемого и нарастания полиорганной недостаточности (Абдуллаев С.А., Валиева С.Ш., Абдурахимова А.Ф. и соавт., 2021). Некоторые авторы предлагают двухэтапную тактику ампутационного лечения больных СДС с сепсисом и влажной гангреной. Что позволяет добиться «дистализации уровня ампутаций» и значительного снижения осложнений и летальности у этой

тяжелой категории больных (Бенсман В.М., Барышев А.Г., Пятаков С.Н. и соавт., 2021).

Но даже радикальное устранение гнойного очага путем ампутации не всегда устраняет септические проявления и во многом это зависит от сроков выполнения радикальной санации. Так, по данным А.В. Капшитарь и А.А. Капшитарь (2019), проанализировавшим результаты высоких ампутаций нижней конечности на уровне бедра у 180 больным синдромом диабетической стопы и гангреной конечности, летальность составила 8,3 %. Из 15 умерших больных 9 погибли от верифицированного сепсиса. Наряду с неудовлетворительной организацией медицинской помощи пациентам сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы на догоспитальном этапе, авторы одной из причин летальности указывают пролонгацию высокой ампутации. Двух- и трёхэтапные операции были осуществлены у 5 больных. Им вначале выполнены, так называемые «малые» операции. Последующее развитие гангрены стопы и голени завершилось ампутацией нижней конечности. Первичные ампутации на уровне бедра выполнены у 4 пациентов. Сепсис явился причиной смерти у 5 больных и сочетание сепсиса с острым или повторным инфарктом миокарда – у 4 больных (Капшитарь А.В., Капшитарь А.А., 2019).

Кроме оперативного вмешательства в арсенале хирургов для локального воздействия на гнойно-некротический очаг у больных сахарным диабетом остаются другие многочисленные методы санации: внутриартериальная терапия, вакуумирование, озонотерапия, создание абактериальной среды, обработка ультразвуком, лазером и др. СДС (Дубровщик О.И. и соавт., 2018). По мнению Н.А. Бархатовой (2009) использование условий абактериальной среды в комплексной терапии гнойно-некротических флегмон мягких тканей у больных с сахарным диабетом и синдромом диабетической стопы позволяет предотвратить генерализацию процесса, купировать в короткие сроки имеющиеся симптомы

системной воспалительной реакции до развития клиники различных форм мезенхимального сепсиса. Наиболее быстрая деконтаминация раны отмечается у больных, лечившихся с применением внутриартериальной терапии (Бабаджанов Б.Д. и соавт., 2014; Матмуротов К.Ж. и соавт., 2018; Суздальцев И.В. и соавт., 2018). Но, все же, наиболее эффективное воздействие для санации, стимуляции репаративных процессов в гнойной ране и максимально раннего закрытия РД у больных СД достигается комбинированным применением нескольких методов локального антисептического воздействия (Гололобов А.М., Мельников В.В., Топчиев М.А. и др., 2019; Кривощёков Е.П., Ельшин Е.Б., Романов В.Е., 2017; Сонис А.Г. и соавт., 2017).

Таким образом, лечение гнойно-некротических поражений СДС представляет сложную хирургическую проблему. Успех лечебных мероприятий во многом зависит от первоначальной (стартовой) тактики и объема хирургического вмешательства. Наиболее простой путь предупреждения развития сепсиса базируется на опережающем устранении очага инфекции, то есть выполнении первичной высокой ампутации конечности. Спектр других лечебных возможностей достаточно широк и требует детального изучения их эффективности в совокупной оценке с динамикой клинического течения воспалительного процесса и диагностическими данными.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Генеральную совокупность исследования составили 260 больных, находившихся на лечении в клинике общей хирургии № 2 ГОО ВПО ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ МАКСИМА ГОРЬКОГО на базе ЦГКБ № 6 города Донецка за период с 2009 по 2020 гг. с гнойными процессами и раневыми дефектами на фоне различных форм синдрома диабетических стоп, имеющих признаки SIRS. Распределение по половому признаку показало преобладание среди больных мужчин (149 – 57,3 %) над женщинами (121 – 42,7 %) с соотношением 1,3:1,0. Возраст пациентов колебался от 17 до 86 лет, в среднем составив $52,6 \pm 3,2$ года.

Генеральная совокупность была разделена на 2 группы, отображающие основные периоды исследования: 2016-2020 гг. (n=142 – основная группа) и 2009-2015 гг. (n=118 – контрольная группа). Эти периоды отображали этапы разработки и внедрения методов ранней диагностики сепсиса и активной лечебно-профилактической тактики. Для оценки значимости отдельных методов диагностики (определения уровня прокальцитонина, бактериологического исследования крови, лейкоцитарных индексов) в качестве дополнительной контрольной группы исследования использовали данные о концентрации прокальцитонина у пациентов с гнойно-некротическими поражениями и хроническими раневыми дефектами СДС без признаков SIRS (n=24 – вторая контрольная группа).

Всем больным выполняли стандартное общеклиническое обследование на базе клинической лаборатории ЦГКБ № 6 города Донецка, включающей отделы клинических, биохимических и бактериологических исследований.

Бактериологические исследования раневого отделяемого выполнялись для оценки течения раневого процесса с включением качественных (вид возбудителя, чувствительность к антибактериальным препаратам) и количественных (количество колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г ткани) показателей на базе бактериологического отдела ЦГКБ № 6 города Донецка. Гистологические исследования проведены на базе патогистологического отделения ЦГКБ № 6 г. Донецка. Площадь раневой поверхности определяли с помощью обычных метрических измерений и по методу расчета цифрового фотоизображения раны с помощью стандартных программ компьютерной обработки рисунков и изображений, как отношение количества пикселей, занимающих поверхность раны, к пиксельному объему помещенного рядом стандарта площади в 1 см² по методу Ю.П. Савченко, С.Р. Федосова, А.М. Плаксина, 2005.

Наличие сепсиса верифицировали по критериям «Третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока» (Сепсис-3, 2016), включающего клинические признаки, общепринятые лабораторные показатели (уровень лейкоцитов крови, наличие сдвига лейкоцитарной формулы влево, СОЭ, лейкоцитарные индексы реактивности). В соответствии с рекомендациями, выделяли реакции системного воспалительного ответа (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) и собственно сепсис в составе SIRS. Степень тяжести SIRS оценивали по критериям R.C. Bone (легкой степени тяжести, средней степени тяжести, тяжелый прогрессирующий SIRS – сепсис) и по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment / Sequential Organ Failure Assessment) с использованием компьютерной программы доступной для бесплатного общего пользования (<http://www.drmakraf.com/programs.html>, версия 2.11.109.1930; Рисунок 2.1). Сепсис, согласно этим рекомендациям, определяется при превышении индекса шкалы SOFA на 2 балла и более. А по

экспресс-шкале Quick SOFA в экстренном порядке для первичной оценки состояния использовали критерии: ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; АД сист. ≤ 100 мм рт. ст.

Рисунок 2.1. Скрин-принт одной из компьютерных программ для расчета тяжести SIRS по шкале SOFA (<http://www.drma kraf.com/programs.html>, версия 2.11.109.1930)

У всех больных основной группы с SIRS определяли уровень прокальцитонина крови и выполняли бактериологическое исследование крови. Определение уровня прокальцитонина проводили на базе Центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. Горького. Кровь забирали у пациентов натошак из локтевой вены с использованием одноразовых вакуумных систем типа «Vacutainer». Для получения плазмы использовали пробирки, содержащие в качестве консерванта К2-ЭДТА. После забора кровь центрифугировали в течение 30 минут на рефрижераторной центрифуге «К-23» (Германия) при 1500 g и температуре +4°C. Сыворотку или плазму крови сохраняли до исследования (не более 3-х месяцев) в пластиковых маркированных тубах типа «Eppendorf» при температуре -70°C. Количественное определение

концентрации прокальцитонина в крови осуществляли с использованием набора реактивов «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (РФ). Принцип метода основан на двухсайтовом твердофазном иммуноферментном анализе (сэндвич-метод). Специфическими компонентами набора являются моноклональные антитела к прокальцитонину, сорбированные на поверхности лунок полистиролового планшета и биотинилированные поликлональные антитела к прокальцитонину человека. После выполнения процедуры анализа содержимое лунок планшета окрашивается с интенсивностью, пропорциональной концентрации прокальцитонина в анализируемом образце. Оптическую плотность раствора в лунках измеряли на спектрофотометре «Multiscan EX» производства «Thermo Electron Corp.» (Финляндия) в двух волновом режиме: основная длина волны – 450 нм; длина волны сравнения – 620 нм. Концентрацию прокальцитонина рассчитывали по калибровочному графику, построенному с использованием калибровочных образцов. Референсные значения концентрации прокальцитонина в крови: 0,0 – 0,1 нг/мл. Значения уровня содержания прокальцитонина были распределены на 3 равномерные группы в диапазоне от минимального (0 нг/мл) и максимального (12,8 нг/мл) значений измерений (низкий уровень – 0-4,1 нг/мл, средний уровень – 4,2-8,1 нг/мл, высокий уровень – 8,2-12,8 нг/мл).

Рассчитывали основные лейкоцитарные индексы реактивности: лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ), лимфоцитарный индекс (ЛИ), индекс ядерного сдвига (ИЯС) и индекс иммунореактивности (ИИР). Лейкоцитарный индекс интоксикации рассчитывали по модифицированной формуле Я.Я. Кальф-Калифа, адаптированной для оценки именно септической реакции (Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Курзина Е.А., 2005). По методике этих же авторов рассчитывали ИИР (Приложение 1). ИЯС и ЛИ рассчитывали по стандартной методике (Бурмасова П.И., 2015; Козинец Г.И.

и соавт, 1997). После расчета индексов выделяли гипер- или гипоергический типы воспалительной реакции.

Нормативная величина ЛИИ по формуле Я.Я. Кальф-Калифа в зависимости от возраста колеблется от $0,62 \pm 0,09$ до $1,6 \pm 0,5$ условных единиц (у.е.) ЛИИ $1,7-3,6 \pm 0,67$ у.е. соответствует легкой степени интоксикации, $3,7-4,8 \pm 0,53$ у.е. – средней степени, $4,9-8,5 \pm 1,4$ – тяжелой степени, ЛИИ $> 8,6$ у.е. указывает на крайне тяжелую степень. Лимфоцитарный индекс отражает взаимоотношение гуморального и клеточного звена иммунной системы. В норме в среднем ЛИ= $0,41 \pm 0,03$ у.е. (пределы колебаний от 0,24 до 0,77), а ИИР= $7,85 \pm 2,15$ у.е. (пределы колебаний от 1,7 до 14). Индекс ядерного сдвига характеризует скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов, а также продолжительность их циркуляции в кровяном русле. Их уровень отображает, в первую очередь, состояние клеточного звена иммунитета, а также степень активации синтеза цитокинов, обеспечивая развитие SIRS. При ИЯС = $0,05-0,1$ у.е. состояние больного удовлетворительное, при $0,3-1,0$ у.е. – средней тяжести, при индексе более $1,0$ у.е. – состояние тяжелое.

Бактериологические исследования крови проведены на базе бактериологического отдела клинической лаборатории ЦГКБ № 6 города Донецка в соответствии с приказом МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. “Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений”. На первом этапе при исследовании на жидкой питательной среде выявляли факт наличия или отсутствия бактериемии (до 3 суток исследования). При наличии бактериемии проводили качественное исследование на твердой питательной среде (определяли вид возбудителя, чувствительность к антибактериальным препаратам по имеющимся стандартным дискам). Полученные данные сопоставляли с результатами бактериологического исследования раневого отделяемого у больного.

Выраженность отдельных компонентов трофических нарушений нижних конечностей при сахарном диабете оценивали по классификации PEDIS (согласно рекомендаций Международной группы по диабетической стопе, 2003), которая является наиболее полно отображающей все составляющие синдрома диабетической стопы на сегодняшний день, дополняя ее выделением в диагнозе основной патогенетической формы диабетической стопы: нейропатическая, ишемическая, смешанная (согласно рекомендаций I Международного симпозиума по диабетической стопе, 1991). Согласно классификации PEDIS каждая буква этой аббревиатуры отображает отдельный компонент поражения, что способствует их детализации и выделению ведущих составляющих (таблица Приложения 2). Для детализации нейропатических нарушений, оцениваемых в оригинальной классификации PEDIS только по 2 степеням (сохранение или отсутствие чувствительности, то есть S_1 или S_2), дополнительно оценивали их по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs), нейропатического симптоматического счета и общего симптоматического счета (Приложение 3). Выраженность нейропатических нарушений оценивали по шкале NIS-LL от 1 до 3 степени (1 – субклиническая (S_1), 2 – умеренно выраженная (S_2), 3 – выраженная периферическая нейропатия (S_3)). При нейропатической форме синдрома диабетической стопы, при необходимости, выделяли отдельно безболевою, болевую и смешанную формы нейропатии. Использовали стандартный монофиламент для оценки тактильной и проприоцептивной чувствительности, набор камертонов для оценки вибрационной чувствительности, тест с иглой для оценки болевой чувствительности, неврологические тесты для оценки коленных и ахилловых рефлексов (Приложение 4).

Критерии включения больных в генеральную совокупность исследования по классификации PEDIS – $P_{1-3}ED_{1-3}I_4S_{1-3}$. В дополнительную

контрольную группу включили пациентов – P₁₋₂ED₁₋₂I₁S₁₋₃. Пациенты с верифицированным сепсисом относились к группе I₄.

Для оценки состояния системы периферического кровообращения выполняли ультразвуковое исследование сосудов с расчетом скоростных и объемных показателей кровотока, в том числе с проведением нагрузочных проб. Определяли регионарное систолическое артериальное давление (САД) на артериях стопы, голени, лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), устанавливались наличие и уровень стенозов и окклюзии артерий, степень сужения артерии, распространенность поражения и расположение атеросклеротических бляшек. Исследования проводили с помощью аппаратов LOGIQ 3 Expert («General Electric», США) и MyLab™40 («Esaote», Италия) линейным датчиком с частотой 7-15 МГц с использованием программ для сосудистых расчетов, в том числе и автоматического обсчета доплеровского спектра в реальном триплексном режиме.

Для дистанционной термометрии тела применяли инфракрасный датчик DT-8806S («HEACO LTD», Корея) с диапазоном измеряемых температур от +30,0°C до +43,0°C и допустимым режимом погрешности до ±0,3°C.

Поражения костей и суставов оценивали с помощью рентгенологических методов, магнитно-резонансной томографии по показаниям.

Кроме обязательных общеклинических методов, по показаниям выполняли компьютерную томографию, магнитно-резонансную томографию, ультразвуковую кардиографию, исследовали мозговой кровоток, проводили эндоскопические исследования желудочно-кишечного тракта и использовали другие методы для диагностики сопутствующих заболеваний.

В лечении пациентов, кроме общепринятых методов оперативного и консервативного лечения, анестезиологических пособий, использовали

разработанные в клинике способы оперативного лечения гнойно-некротических поражений и пластического закрытия раневых дефектов. В программу комплексного лечения включали по показаниям внутриартериальные инфузии лекарственных препаратов, как фракционные пункционные, так и продленные введения с использованием разработанных в клинике методов катетеризации бедренной артерии через нисходящую или верхнюю медиальную артерию колена. Непрерывные внутриартериальные введения выполняли с помощью дозаторов лекарственных веществ типа дозатора SN-50C66 («HEACO LTD», Корея). Для лечения ран с помощью отрицательного давления использовали аппарат NPWT NP50H («HEACO LTD», Корея) в прерывистом режиме с вакуумным разрежением в пределах - 55-150 mm Hg. Рентгентерапевтическое лечение остеомиелитических поражений проводили в рентгенологических отделениях Республиканского травматологического центра и ДоКТМО.

Причины летальных исходов регистрировались по основным причинам смерти (пункт «а» I части медицинского свидетельства о смерти по МКБ-10).

Для интерпретации полученных клинических результатов рассчитывали абсолютный и относительный риски развития, уменьшение абсолютного риска, шанс развития события, отношение шансов. Абсолютный риск (АР) – это частота встречаемости осложнения или неблагоприятного исхода в группе (в %). Уменьшение абсолютного риска (УАР) – это значит, что риск развития осложнения или неблагоприятного исхода был на столько-то процентов меньше при использовании какого-либо одного метода, чем при использовании другого стандартного (или сравниваемого) метода. Относительный риск развития (ОРР) – риск развития какого-либо события (осложнения, неблагоприятного исхода и др.) в одной подгруппе по отношению ко всей группе исследования. Относительный риск развития событий (сепсиса, летальности) в подгруппах рассчитывался по отношению ко всей группе по формуле: $(A/(A + B)) / (C/(C + D))$, где А –

количество возникших событий в подгруппе, а С – общее количество событий группе. Соответственно В и D определяли как количество случаев без развития данных событий (В определяется путем вычитания А из подгруппы, а D определяется путем вычитания С из общей группы). Интерпретацию относительного риска осуществляли следующим образом. Если относительный риск равен 1, то разницы в риске между подгруппой и общей группой нет. Если относительный риск меньше 1, то риск в подгруппе, подвергшейся воздействию фактора, ниже, чем в общей группе. Если относительный риск больше 1, то риск в подгруппе, подвергшейся воздействию фактора, выше, чем в общей группе.

Рассчитывали шанс (Ш) событий и отношение шансов (ОШ) с помощью онлайн калькулятора с 95 % доверительным интервалом (ДИ) и расчетом стандартной ошибки ОШ (S). При изучении структуры выборки рассчитывали удельную долю (в %) с ошибкой репрезентативности ($P \pm m$, %), при этом указывали ДИ колебаний частоты относительного показателя с расчетом доверительных пределов для 95 % уровня доверия. Значения ОРР и ОШ считали статистически значимыми ($p < 0,05$) при значениях нижней и верхней границ ДИ в пределах менее или более единицы.

В работе исследованные величины были представлены в виде выборочного среднего значения и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Значимость различий средних величин выборок оценивали с помощью параметрического t-критерия Student при нормальном распределении и непараметрического критерия Mann-Whitney при асимметричном распределении. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Shapiro-Wilk's.

При корреляционном анализе рассчитывали непараметрический коэффициент корреляции Спирмена с оценкой его по шкале Чеддока. Во всех процедурах статистического анализа рассчитывали достигнутый уровень значимости (p), при этом критическим уровнем значимости считали значение

0,05. Все расчеты проводили с использованием стандартного пакета Microsoft Office Excel (2003-2007) с макрос-дополнением XLSTAT-Pro и пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США).

ГЛАВА 3. ВЫРАЖЕННОСТЬ РЕАКЦИЙ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА ПРИ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Для детальной характеристики отдельных ГНП СДС у больных основной и контрольной групп проведено их распределение в соответствии с классификацией PEDIS (Приложение 2), достаточно детально отражающей состояние локального кровоснабжения (перфузия – P), размер раневого дефекта (площадь – S), глубину (D), характер инфекционного процесса (I), степень нейропатических расстройств (S) (Таблица 3.1).

Расчет площади поражения (E в классификации PEDIS) является достаточно условным значением, поскольку сложно рассчитывать показатели площади при глубоких гнойных процессах, при закрытых гнойных поражениях (абсцессы, флегмоны, остеомиелит и др.). Этот показатель скорее относится к длительно существующим раневым процессам с рассчитываемым дефектом кожи, требующим закрытия. Разделение на 3 группы по площади также достаточно условно, но по общепринятым стандартам, раны до 5 см², относятся к небольшим раневым дефектам (условно принято нами обозначение – E₁). А раневые дефекты более 5 см² (условно принято нами обозначение – E₂ и E₃), как правило, требуют пластического закрытия. Показатель площади следует оценивать в совокупности с глубиной поражения (D), когда при некоторых поражениях при очень малой площади имеется значительная глубина, вплоть до сквозной пенетрации стопы (язвы, свищевой остеомиелит).

Таблица 3.1. Распределение больных по классификации PEDIS в основной и контрольной группах

	Основная группа (n=142)					Контрольная группа (n=118)				
	P	E*	D	I	S	P	E	D	I	S
1	41 (28,87 %)	19 (13,38 %)	8 (5,63 %)		11 (7,75 %)	29 (24,58 %)	14 (11,86 %)	5 (4,24 %)		9 (7,63 %)
2	78 (54,93 %)	92 (64,79 %)	91 (64,08 %)		69 (48,59 %)	68 (57,63 %)	72 (61,02 %)	82 (69,49 %)		58 (49,15 %)
3	23 (16,20 %)	31 (21,83 %)	33 (30,29 %)		62 (43,66 %)	21 (17,79 %)	32 (27,12 %)	31 (26,27 %)		51 (43,22 %)
4				142 (100,00 %)					118 (100,00 %)	

* Где E₁ – площадь раневого дефекта до 5 см², E₂ – площадь раневого дефекта 5-10 см², E₃ – площадь раневого дефекта > 10 см²

По основным составным показателям классификации PEDIS выборки основной и контрольной групп сопоставимы, без значимых различий. В обеих группах преобладали пациенты с расстройствами уровня P₂ E₂ D₂ I₄ S₂₋₃. Критические нарушения перфузии (P₃) наблюдались не более чем у 16,20-17,79 % пациентов, но удельный вес субкритических нарушений (P₂) встречался у 54,93-57,63 % пациентов основной и контрольной групп. Известно, что при ГНП условия перфузии ухудшаются, что обусловлено развивающимися вторичными воспалительными реакциями, и решение вопроса об органосохраняющем лечении становится проблематичным из-за прогрессирующих некротических изменений. В этих ситуациях переход от уровня перфузии P₂ к уровню P₃ становится очень зыбким, а возможности

выполнения санирующих вмешательств с сохранением конечности становятся проблематичными. Поэтому, выявление ишемических нарушений (P_{2-3}) в сочетании с тяжелой SIRS требует решения важнейших тактических задач – возможности и целесообразности коррекции кровотока с учетом наличия тяжелой инфекции (I_{3-4}) и очередность таких вмешательств. Особенно проблематичным становится этот выбор при наличии признаков сепсиса (тяжелый SIRS). То есть, оценка возможности выполнения гибридных операций в условиях инфекционного процесса является определяющей для решения вопроса о сохранении конечности у этих больных. В связи с этим нами был разработан алгоритм действий, в том числе последовательность выполнения гибридных (комбинированных) операций, в зависимости от выраженности SIRS (см. Заключение).

Поскольку все пациенты основной и контрольной групп были отнесены к 4 группе инфекционных проявлений (I_4), то есть все имели признаки SIRS по критериям R.C. Bone, проведен анализ их распределения в зависимости от выраженности синдрома в связи с различными видами ГНП СДС (Таблица 3.2).

Трофические язвы выделены как первичные очаги трофических нарушений, в том числе явившиеся причиной различных (поверхностных, глубоких, перфорирующих, комиссуральных) флегмон, тендовагинитов, очагов остеодеструкции (вторичного остеомиелита) при их пенетрации, разрушении подлежащих глубоких структур (Рисунок 3.1). Поэтому в таблице они обозначены как осложненные язвы. В абсолютном большинстве хронические язвенные дефекты по нашим наблюдениям не сопровождаются признаками SIRS до развития осложнений, но также могут стать причиной сепсиса (с «бессимптомным» течением, без SIRS), что в некоторых случаях было выявлено нами при проведении дополнительных бактериологических

исследований и определения уровня прокальцитонина во второй контрольной группе (Глава 4).

Таблица 3.2. Выраженность SIRS при первичной оценке состояния у больных с различными гнойно-некротическими поражениями синдрома диабетической стопы

	Основная группа (n=142)			Σ	Контрольная группа (n=118)			Σ
	Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени		Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени	
Флегмона стопы и голени, некротизирующий фасциит	42 (29,58%)	19 (13,38%)	7 (4,92%)	68 (47,88%)	38 (32,20%)	7 (5,93%)	6 (5,08%)	51 (43,21%)
Трофическая язва, осложненная	29 (20,42%)	4 (2,82%)	5 (3,52%)	38 (26,76%)	22 (18,64%)	8 (6,78%)	1 (0,85)	31 (26,27%)
Пандактилит и гангрена стопы	11 (7,75%)	9 (6,34%)	4 (2,82%)	24 (16,91%)	18 (15,25%)	4 (3,39%)	5 (4,25%)	27 (22,89%)
Остеомиелит	8 (5,63%)	4 (2,82%)	-	12 (8,45%)	9 (7,63%)	-	-	9 (7,63%)
Σ	90 (63,38%)	36 (25,35%)	16 (11,27%)	142 (100%)	87 (73,73%)	19 (16,10%)	12 (10,17%)	118 (100%)

Тяжелой степени SIRS при первичном осмотре выявлялся относительно редко (11,27 % в основной и 10,17 % в контрольной группе). Это можно объяснить первичной госпитализацией больных при

молниеносном течении SIRS и сепсиса в отделения реанимации, неврологические стационары, по принципу преобладания шока и выявленных органных нарушений. Анализ данных патологоанатомических исследований умерших в городском инсультном центре (неврологическое отделение ЦГКБ № 6 г. Донецка) за период 2015-2020 гг. показал, что в среднем $2,3 \pm 1,2$ % случаев летальных исходов у пациентов с первичной неврологической симптоматикой на фоне СД и различных раневых дефектов СДС могут быть ассоциированы с сепсисом. Молниеносное течение с быстрой смертью не позволило клинически детализировать эти случаи. Этот факт требует углубленного отдельного изучения, совместно с неврологами, эндокринологами, реаниматологами. Аналогичные данные смертности отмечены среди больных с СД и зарубежными исследователями, причем чаще всего такие пациенты поступали с признаками декомпенсации сахарного диабета в отделения эндокринологического профиля, где уже был верифицирован сепсис, иногда только посмертно (Chao H.Y., Liu P.H., Lin S.C. et al., 2017; Fabbri A., Marchesini G., Benazzi B. et al., 2020; Hantrakun V., Somayaji R., Terarrukkul P. et al., 2018; Tayek C.J., Tayek J.A., 2012).

Рисунок 3.1. Глубокая осложненная флегмоной и гангреной IV пальца трофическая язва подошвенной поверхности стопы (P₁E₁D₂L₄S₃)



При сравнительной оценке отдельных подгрупп удельный вес первичной тяжелой степени SIRS преобладал у больных с гангреной и пандактилитами, как в основной (16,67 % в подгруппе, n=4/24), так и в контрольной группе (18,52 % в подгруппе, n=5/27). Тактически эти пациенты не представляли большой сложности, поскольку однозначно требовали выполнения первичных ампутаций на различном уровне. Тяжелой степени SIRS не встречался у больных с неосложненными остеомиелитическими поражениями (без флегмон, гнойного тендовагинита). Большая часть пациентов с флегмонозными поражениями первично имели легкую степень SIRS, как в основной группе (n=42/142, 29,58 %), так и в контрольной группе (n=38/118, 32,20 %). Именно у этих больных возникали наибольшие сложности в определении тактики лечения.

При анализе течения ГНП в динамике тяжелой степени SIRS развилась дополнительно у 4 (2,82 %) пациентов основной и 9 (7,63 %) пациентов контрольной групп, в среднем на $4,6 \pm 2,1$ сутки. Все пациенты с прогрессирующим течением SIRS были из подгрупп флегмон и осложненных трофических язв (глубокие флегмоны при пенетрации язв) и первоначально были отнесены к средней тяжести (n=2 – в основной, n=3 – в контрольной группах) и легкой степени (n=2 – в основной, n=6 – в контрольной группах) синдрома. Детальный анализ показал связь такого течения SIRS с неадекватным объемом первичного санирующего вмешательства, недооценкой тяжести состояния и другими факторами, что потребовало изучения этих факторов и пересмотра алгоритма лечебной тактики.

Рисунок 3.2. Трофическая язва с прогрессирующим течением, развитием глубокой пенетрации в III плюсне-фаланговый сустав, остеодеструкцией. Прогрессирующая SIRS, что потребовало широкой санации с удалением III пальца, резекции плюсневой кости для устранения очага ГНП (P₁E₁D₃I₄S₂)



Для всех пациентов основной и контрольной групп проведены расчеты индекса по шкале SOFA и оценка состояния по шкале Quick SOFA. Показатели повышения индекса шкалы ≥ 2 баллов (явный сепсис по критериям программы «Сепсис-3», 2016) получены только у пациентов с тяжелым течением SIRS (у 7 – в основной и у 5 пациентов в контрольной группах). Согласно оценочным данным шкалы SOFA шанс выявления сепсиса у больных с тяжелым течением SIRS составил 0,778 ($n=7/16$) в основной и 0,417 ($n=5/12$) в контрольной группах (0,444-7,853 для 95 % ДИ). При первичной оценке в основной группе преобладали пациенты с риском сепсиса (ОШ=1,867). Но, при суммации данных динамического контроля, с учетом развития тяжелой SIRS ещё у 4 пациентов основной (индекс SOFA ≥ 2 баллов у 2-х) и 9 пациентов контрольной групп (индекс SOFA ≥ 2 баллов у пяти) проведен перерасчет шансов с включением этих пациентов. Перерасчет показал, что в основной группе Ш=0,450, а в контрольной Ш=0,476 (ОШ=0,945, при S=0,556, 0,318-2,808 для 95 % ДИ). То есть, в контрольной группе с течением времени риск развития сепсиса оказался выше, как показал детальный анализ из-за пролонгации санации первичного очага

(предшествующая ангиохирургическая коррекция) или неадекватной первичной обработки ГНП.

При изучении летальности максимальный уровень был отмечен среди пациентов с первичным тяжелым уровнем и прогрессирующим развитием SIRS. Так, летальность в основной группе составила 7,75 % (n=11/142), а в контрольной группе – 10,12 % (n=12/118).

ГЛАВА 4. ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА ПРИ РАЗЛИЧНОЙ ПО ТЯЖЕСТИ SIRS У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Кроме клинической оценки течения SIRS по критериям R.C. Bone, шкалам SOFA и Quick SOFA проведен анализ выраженности течения системной воспалительной реакции у больных основной и контрольной групп с использованием лейкоцитарных индексов (ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР), учетом результатов бактериологического исследования крови и уровня прокальцитонина крови (только в основной группе). Основные результаты проведенного исследования отображены в Таблице 4.1. Анализ полученных данных показал, что в большинстве случаев сопоставление первичной клинической оценки тяжести состояния коррелирует с такими показателями, как ЛИИ и ИЯС, для которых существуют усредненные нормативные показатели распределения по тяжести состояния. Особенно четко это проявляется при сопоставлении средних величин (\bar{x}) изучаемых показателей в подгруппах (легкой, средней степени, тяжелой степени SIRS) как в основной, так и в контрольной группах. Риски развития несоответствия стандартным показателям клинически определяемой степени тяжести SIRS нивелируются при сопоставлении средних величин в подгруппах, но индивидуальная оценка показала значительную вариабельность. Так, для ЛИИ легкая степень интоксикации по нормативам колеблется в пределах $1,7-3,6 \pm 0,67$ у.е., а по нашим данным \bar{x} ЛИИ в основной группе составила $1,74 \pm 0,31$ у.е. и $1,71 \pm 0,28$ у.е. в контрольной группе, что соответствует нижней границе нормативных показателей. Аналогичные параллели для ЛИИ можно провести и в группах средней тяжести и тяжелого течения SIRS при

сопоставлении средних величин. Детальный анализ показателя ЛИИ показал, что существует риск выявления несоответствия значений показателя стандартному распределению по нормативным данным. Так, низкие значения показателя ЛИИ более характерны для подгруппы с легким течением (37,8 % в основной и 33,3 % в контрольной группе), но может встречаться и в подгруппе средней тяжести (11,1 % в основной и 10,5 % в контрольной группе), тяжелого течения SIRS (8,3 % в контрольной группе). Напротив, высокие значения показателя ЛИИ иногда могут быть получены в подгруппах с легким течением SIRS (7,7 % в основной и 4,7 % в контрольной группе).

Таблица 4.1. Изменения отдельных лабораторных показателей при различной степени SIRS у больных основной и контрольной групп и у больных без SIRS (вторая контрольная группа)

Изучаемые показатели	Клиническая характеристика тяжести состояния						Контрольная группа 2 (без признаков SIRS) (n=24)
	Основная группа (n=142)			Контрольная группа (n=118)			
	Легкой степени (n=90)	Средней степени (n=36)	Тяжелой степени (n=16)	Легкой степени (n=87)	Средней степени (n=19)	Тяжелой степени (n=12)	
1	2	3	4	5	6	7	8
ЛИИ \bar{x} в у.е. <1,6*	1,74±0,31 34 (37,8 %)	3,97±1,2 2 4 (11,1 %)	5,23±1,3 8 - 2 (12,5 %)	1,71±0,2 8 29 (33,3 %)	4,04±0,98 2 (10,5 %) 7 (36,8 %)	5,39±2,0 6 1 (8,3 %)	1,54±0,24 19 (79,1 %) 3 (12,5 %)
1,7-3,6	35 (38,9 %)	9 (25,0 %)	2 (12,5 %)	37 (42,5 %)	9 (47,4 %)	1 (8,3 %)	2 (8,4 %)
3,7-4,8	14 (15,6 %)	19 (52,8 %)	2 (12,5 %)	17 (19,5 %)	-	2 (16,7 %)	-
4,9-8,5	7 (7,7 %)	4 (11,1 %)	9 (56,2 %)	4 (4,7 %)	-	6 (50,0 %)	-
>8,6	-	-	3 (18,8 %)	-	-	2 (16,7 %)	-
ЛИ \bar{x} в у.е. <0,24	0,80±0,18 21 (23,3 %)	0,91±0,1 3 5 (13,9 %)	0,98±0,1 7 2 (12,5 %)	0,88±0,1 2 15 (17,2 %)	0,89±0,11 4 (21,1 %) 3 (15,8 %)	0,97±0,1 4 2 (16,7 %)	0,38±0,15 13 (54,1 %)
0,24 до 0,77*	32 (35,6 %)	6 (16,7 %)	3 (18,8 %)	26 (29,9 %)	12 (63,1 %)	2 (16,7 %)	10 (41,6 %)
>0,78	37 (41,1 %)	25 (69,4 %)	11 (68,7 %)	46 (52,9 %)	-	2 (16,7 %)	1 (4,3 %)

<i>Продолжение Таблицы 4.1.</i>							
1	2	3	4	5	6	7	8
						8 (66,6 %)	
ИЯС \bar{x} в у.е. <0,05 0,05-0,1* 0,2-1,0 >1,0	0,08±0,0 1 3 (3,3 %) 78 (86,7 %) 9 (10,0 %) -	0,34±0,1 1 2 (5,5 %) 5 (13,9 %) 28 (77,8 %) 1 (2,8 %)	1,17±0,1 2 1 (6,2 %) 2 (12,5 %) 2 (12,5 %) 11 (68,8 %)	0,08±0,0 2 4 (4,7 %) 81 (93,1 %) 2 (2,2 %) -	0,49±0,09 1 (5,3 %) 5 (26,3 %) 12 (63,1 %) 1 (5,3 %)	1,28±0,3 6 - 3 (25,0 %) 4 (33,3 %) 5 (41,7 %)	0,06±0,01 5 (20,8 %) 16 (66,7 %) 3 (12,5 %) -
ИИР \bar{x} в у.е. <1,7 1,7-14* >14	14,32±1, 28 3 (3,3 %) 62 (68,9 %) 25 (27,8 %)	16,56±2,1 4 1 (2,8 %) 7 (19,4 %) 28 (77,8 %)	17,40±2,7 6 - 3 (18,8 %) 13 (81,2 %)	15,12±2,0 8 3 (3,5 %) 51 (58,6 %) 33 (37,9 %)	17,24±1,44 - 3 (15,8 %) 16 (84,2 %)	18,14±2,3 2 1 (8,3 %) 1 (8,3 %) 10 (83,4 %)	8,72±1,12 5 (20,8 %) 15 (62,5 %) 4 (16,7 %)
Бактериеми я	4 (4,4 %)	6 (16,7 %)	6 (37,5 %)	(n=61/87) 3 (4,9 %)	4 (21,1 %)	5 (41,7 %)	1 (4,1 %)
ПКТ \bar{x} в нг/мл 0-4,1* 4,2-8,1 8,2-12,8	4,88±2,2 8 46 (51,1 %) 44 (48,9 %) -	6,26±2,16 9 (25,0 %) 23 (63,9 %) 4 (11,1 %)	8,98±1,22 1 (6,2 %) 2 (12,5 %) 13 (81,3 %)				2,64±0,84 22 (91,6 %) 2 (8,4 %) -

Для ИЯС риск развития отклонений от стандартных показателей в подгруппах встречается реже, чем для ЛИИ. Показатели ИЯС более 1,0 у.е. (тяжелая степень) не получены в подгруппах с легким клиническим течением SIRS ни в основной, ни в контрольной группе. Но, в целом, высокие показатели ИЯС (> 0,2 у.е.) встречаются у абсолютного большинства пациентов со средней степенью и тяжелым течением SIRS (80,6 %-81,3 % в основной группе, 68,4 %-75,0 % в контрольной группе). Это характеризует низкую скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов и сокращение продолжительности их циркуляции в кровяном русле. Низкие значения ИЯС в подгруппе с тяжелым течением SIRS отмечены лишь в одном случае (6,2 %) в основной группе. Но, при этом нормальные значения показателя ИЯС встречаются достаточно часто, как при средней тяжести SIRS (13,9 % в

основной и 26,3 % в контрольной группе), так и при тяжелом течении SIRS (12,5 % в основной и 25,0 % в контрольной группе). Аналогичные отклонения получены и для показателей ПКТ. Максимально высокие значения ПКТ получены у больных с тяжелым течением SIRS, с превышением усредненных нормальных показателей в 93,8 % случаев. По уровню значимости показатель ПКТ наиболее высоко положительно коррелирует со значениями ЛИИ у больных со средней степенью и тяжелым течением SIRS больных основной группы. У всех больных основной группы с выявленной бактериемией (n=16) показатели ПКТ всегда были на высоком уровне (8,2-12,8 нг/мл) независимо от клинической степени тяжести SIRS. Следует отметить, что крайне высокие значения ПКТ, как отмечается в некоторых литературных источниках, нами не были отмечены ни в одном из наблюдений, а максимальный уровень, выделенный нами в пределах 8,2-12,8 нг/мл, выявлен у 11,1 % больных со средней степенью тяжести SIRS и у 81,3 % больных с тяжелым течением SIRS. В работах, например, у японских исследователей, отмечены необычайно высокие уровни ПКТ – до 73 нг/мл, хотя известно, что пороговое значение для верификации бактериальных и небактериальных инфекционных заболеваний может составлять всего 0,5 нг/мл (Yamamoto Y., Kushimoto S., Yukioka H. et al., 2005).

Показатели ЛИ и ИИР в сочетании с показателем ЛИИ дополнительно использовали для выделения гипер- (повышенный ЛИИ с высоким уровнем ЛИ и ИИР) или гипоергического (повышенный ЛИИ с низким уровнем ЛИ и ИИР) типа воспалительной реакции у больных СДС. Расчеты по средним показателям (\bar{x}) в подгруппах показали, что низкий исходный уровень ЛИИ, ЛИ и ИИР не встречается ни в одной подгруппе. Детальный индивидуальный анализ выявил риск определения пониженных значений этих показателей у больных СДС, что затрудняет интерпретацию иммунореактивности. Пониженный уровень ЛИИ (нормальный показатель, характерный для отсутствия SIRS), чаще всего встречался при легкой степени SIRS (37,8 % в

основной и 33,3 % в контрольной группах), реже при средней степени SIRS (11,1 % в основной и 10,5 % в контрольной группах) и даже при тяжелом клиническом течении SIRS у 1 пациента (8,3 %) в контрольной группе. Низкие значения ЛИ отмечены при легкой степени SIRS (23,3 % в основной и 17,2 % в контрольной группах), при средней степени SIRS (13,9 % в основной и 21,1 % в контрольной группах), при тяжелом клиническом течении SIRS (12,5 % в основной и 16,7 % в контрольной группах). Снижение показателей ИИП встречалось значительно реже во всех подгруппах, как при легком течении (3,3 % в основной, 3,5 % в контрольной группах), при средней тяжести (2,8 % в основной группе) и при тяжелом течении SIRS (8,3 % в контрольной группе). Суммарно по подгруппам, независимо от степени тяжести SIRS, риск выявления пониженных показателей ЛИИ составил 24,5 % в основной и 17,4 % в контрольной группах; ЛИ – 16,6 % в основной и 18,3 % в контрольной группах; ИИП – 3,1 % в основной и 5,9 % в контрольной группах. При расчете только по средним показателям (\bar{x}) во всех подгруппах основной и контрольной групп получен гиперергический тип реакции. Но, при этом, повышенные показатели ЛИИ, характерные для гиперергической реакции, были получены при легкой степени SIRS у 62,2 % в основной и у 67,7 % больных контрольной групп, при средней степени SIRS – у 88,9 % и 89,5 % соответственно, при тяжелой SIRS – у 100,0 % и 92,7 % соответственно. Повышение показателей ЛИ, характерных для гиперергической реакции, было получено при легкой степени SIRS у 41,1 % в основной и у 52,9 % больных контрольной групп, при средней степени SIRS – у 69,4 % и 63,1 % соответственно, при тяжелой SIRS – у 68,7 % и 66,6 % соответственно. Повышение показателей ИИП, характерных для гиперергической реакции, было получено при легкой степени SIRS у 27,8 % в основной и у 37,9 % больных контрольной групп, при средней степени SIRS – у 77,8 % и 84,2 % соответственно, при тяжелой SIRS – у 81,2 % и 83,4 % соответственно.

С учетом вышеизложенных встречающихся отклонений показателей на основе полученных данных (Таблица 4.1) и индивидуальной оценки в подгруппах (сопоставление повышенных значений ЛИИ с показателями ЛИ и ИИР) нами были выделены типы воспалительной реакции в различных подгруппах основной и контрольной групп, определяющих клиническую характеристику тяжести состояния. Полученные результаты представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2. Частота встречаемости различных типов воспалительной реакции (иммунологической реактивности) у больных с признаками SIRS и без признаков SIRS при первичной оценке состояния больных СДС

Тип воспалительной реакции	Клиническая характеристика тяжести состояния								Контрольная группа 2 (n=24)
	Основная группа (n=142)				Контрольная группа (n=118)				
	Легкой степени (n=90)	Средней степени (n=36)	Тяжелой степени (n=16)	Σ	Легкой степени (n=87)	Средней степени (n=19)	Тяжелой степени (n=12)	Σ	
Гиперергический тип	23 (25,5 %)	24 (66,6 %)	10 (62,5 %)	57 (40,1 %)	28 (32,1 %)	11 (57,9 %)	8 (66,6 %)	47 (39,8 %)	1 (4,1 %)
Гипоергический тип	33 (36,6 %)	8 (22,2 %)	1 (6,2 %)	42 (29,6 %)	29 (33,3 %)	6 (31,6 %)	3 (25,0 %)	38 (32,2 %)	17 (70,8 %)
Промежуточный тип	34 (37,9 %)	4 (11,2 %)	5 (31,3 %)	43 (30,3 %)	30 (34,6 %)	2 (10,5 %)	1 (8,4 %)	33 (38,0 %)	6 (25,1 %)

Оценка типов воспалительной реакции показала значительную вариабельность иммунореактивности у больных с СДС. Классический гиперергический ответ встречается в среднем с одинаковой частотой у больных основной и контрольной групп. При суммарном расчете по подгруппам, независимо от тяжести SIRS, такой ответ был получен у 40,1 % больных основной и 39,8 % больных контрольной группы. При средней тяжести и тяжелом течении SIRS гиперергический ответ встречается значительно чаще (66,6 % и 62,5 % в основной, 57,9 % и 66,6 % в контрольной группе). При этом необходимо учитывать, что низкий удельный вес такого ответа чаще всего был связан именно с изменениями значений ЛИ и ИИР в сторону их понижения, что стало причиной появления гиперергического и, так называемого нами, промежуточного типа воспалительного ответа. Показатели ЛИИ гиперергического типа отмечены в абсолютном большинстве случаев (до 96-100 % в подгруппах) основной и контрольной групп, как отображено в Таблице 4.1, а колебания показателей ЛИ и ИИР имеют более вариабельные значения. Это указывает на наличие дисбаланса основных клеток продуцентов цитокинов и дисбаланс в цитокиновом профиле при наличии лимфопении, а также недостаток антимедиаторов воспаления и недостаток дезинтоксикационного компонента в спектре медиаторов у больных СДС.

Выделенная нами промежуточная подгруппа типа воспалительной реакции, включила те случаи, когда имелось несоответствие результатов значений ЛИИ, ЛИ и ИИР, не укладывающихся в картину гипер- или гиперергического типа за счет снижения ЛИИ. При этом не имел значения уровень ЛИ и ИИР, который мог быть как высоким, так и пониженным. Такие ситуации встречались чаще всего при легком течении SIRS (37,9 % в основной и 34,6 % в контрольной группе). Такой промежуточный тип реакции также можно отнести к иммунодепрессивному варианту, но не за

счет дисбаланса ЛИ и ИИР, а за счет снижения показателя ЛИИ. В общепринятом понимании при септических реакциях лейкопенические состояния характеризуют более глубокие иммунные нарушения, что и отображается у больных с ГНП СДС.

Дополнительно проведено сопоставление типов выявленной воспалительной реакции по данным лабораторных исследований с клинической характеристикой имеющихся ГНП СДС. Варианты гиперергического и промежуточного типа воспалительной реакции чаще всего встречались у больных с хроническими и часто рецидивирующими ГНП, независимо от типа СД и его компенсации при первичной оценке состояния. Из 42 больных основной группы с гиперергическим типом воспалительной реакции у 38 (90,5 %) из них причиной ГНП были осложненные трофические язвы (n=30) и остеомиелит (n=8). Аналогичная ситуация отмечена и в контрольной группе больных (n=36/38, 94,7 %). При первичном остром проявлении ГНП (флегмоны, пандактилиты), напротив, в большинстве случаев был отмечен типичный гиперергический тип воспалительной реакции (n=54/57, 94,7 % в основной и n=45/47, 95,7 % в контрольной группе). Промежуточные типы воспалительной реакции отмечены у больных с гангренами и остеомиелитами, чаще всего на фоне множественных сопутствующих заболеваний, преимущественно у больных пожилого и старческого возраста.

Как было указано ранее в Главе 3 у пациентов с хроническими ГНП на фоне СДС (хронические язвенные дефекты, длительно незаживающие раны, остеомиелит) признаки SIRS могут не выявляться до развития признаков распространения, генерализации инфекции. Тем не менее, эти хронические очаги инфекции достаточно часто являются источниками быстрого течения сепсиса, с одной стороны (Цветков В.О., 2020). Именно с остеомиелитическими поражениями, в большинстве случаев, сопряжена проблема выбора органосохраняющего лечения или радикального

устранения очага гнойного поражения при хронических очагах инфекции (Цветков В.О. и соавт., 2019, 2020). Дифференцированный подход в этих ситуациях наиболее сложен и до сих пор не решен. А с другой стороны, именно эти очаги хронической инфекции истощают защитные ресурсы, способствуя развитию иммунодефицита. С целью оценки значимости выбранных нами методов диагностики сепсиса и сопоставления показателей аналогичные исследования были проведены у пациентов с гнойно-некротическими поражениями и хроническими раневыми дефектами СДС без признаков SIRS (n=24 – вторая контрольная группа, табл. 4.1). Полученные результаты в большинстве случаев коррелируют с легкой степенью тяжести SIRS, и не выходят за рамки нормальных показателей при сопоставлении средних (\bar{x}) величин (ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР, ПКТ). Но, следует указать на некоторые исключения. Так, повышение ЛИИ было отмечено у 5 (20,8 %) больных, а гиперергический тип реакции из них был лишь у 1 (4,1 %). У этого же пациента был получен положительный ответ гемокультуры (бактериемия с выявленным *St. aureus*, MSSA штамм) и высокое содержание ПКТ (7,8 нг/мл, как при средней степени тяжести SIRS). При детальном анализе у больного выявлены признаки вялотекущего гнойного тендовагинита малоберцовых мышц, распространившегося из очага хронического остеомиелита V плюсневой кости на фоне трофической язвы подошвенной поверхности стопы в проекции дистальной головки V плюсневой кости. Выполнена санация очага инфекции с резекцией пораженного костного сегмента и иссечением сухожилий. Выздоровление после комплексного курса лечения.

В целом, в большинстве случаев, показатели ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР, ПКТ коррелируют с тяжестью SIRS по клинической оценке состояния. Максимальный уровень корреляции отмечен для показателей ЛИИ и ПКТ. Бактериемия может выявляться в различных группах, в равной мере независимо от степени тяжести SIRS. Но это лишь подчеркивает её

значимость для определения сепсиса и отличительную особенность у больных СД, когда клиническая картина SIRS нивелируется подавленным или извращенным иммунным ответом. Это находит подтверждение и в оценке типов воспалительной реакции с преобладанием гиперергического или промежуточного ответа на любое воспаление у больных с ГНП СДС и SIRS. Так, гиперергический и промежуточный ответ суммарно был получен у 85 (59,9 %, Ш=1,491) больных основной и у 71 (70,2 %, Ш=1,511) больных контрольной группы при наличии клинически определяемой SIRS (0,600-1,625 для 95 % ДИ; ОШ=0,987 при S=0,254). А у больных с хроническими вялотекущими ГНП СДС без признаков SIRS гиперергическое течение вообще имеет место у 95,9 % больных (n=23/24; Ш=23,000, 1,979-114,716 для 95 % ДИ; ОШ=15,069 при S=1,036 с расчетом по отношению к основной группе больных с SIRS). Это создает иммунодефицитный фон, сглаживающий адекватный ответ на обострение воспаления, способствующий развитию вялотекущих форм сепсиса. Необходимо учитывать эти особенности в комплексе лечебных мероприятий для иммунокорректирующей терапии у больных с гиперергическим типом реакции.

ГЛАВА 5. ВЫБОР МЕТОДОВ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ РАНЕВОГО СЕПСИСА У БОЛЬНЫХ С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИМИ ПОРАЖЕНИЯМИ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

Анализ особенностей клинического течения различных ГНП СДС при наличии признаков SIRS показал необходимость разработки комплексной лечебной программы для принятия стратегических решений в условиях ограниченного времени, с учетом состояния перфузии, обширности поражения, определения возможности и целесообразности органосохраняющего лечения. При этом главными задачами, определяющими возможность органосохраняющего лечения, являются улучшение трофики в зоне поражения (при выраженных нарушениях) и ликвидация гнойного очага. Причем, последний фактор имеет решающее значение, в первую очередь, для раневого сепсиса. Выбор антибактериального лечения, как общего, так и локального во многом зависит от бактериального профиля и чувствительности к препаратам. При этом приобретает значение знание регионального антибактериального профиля. Это важно для эмпирического выбора антибактериальных препаратов, в первую очередь антибиотиков, для так называемой стартовой терапии, которая чаще всего подбирается эмпирически по существующим стандартам или на основе данных регионального антибактериального профиля. Такая программа изучения бактериального профиля уже давно используется в клинике и показала свои преимущества для выбора препаратов по де-эскалационному принципу.

5.1. Особенности микробиоценоза и антибактериальной терапии гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы

В основной и контрольной группах исследования проведен анализ бактериологического профиля раневого отделяемого и положительных ответов гемокультуры (Таблица 5.1).

Таблица 5.1. Основные штаммы возбудителей, полученные из раневого отделяемого и гемокультуры, продолжительность лечения до перехода во II фазу раневого процесса

Штаммы микроорганизмов (основная группа n=142 / контрольная группа n=118)	Первичный уровень контаминации в ране (количество случаев)				Гемокультура (основная группа n=16 / контрольная группа n=12)		Продолжительность лечения до перехода раневого процесса во II фазу (среднее значение в днях)	
	$\leq 10^4$ КОЕ/г		$\geq 10^5$ КОЕ/г		Осн.	Контр.	Осн.	Контр.
	Осн.	Контр.	Осн.	Контр.				
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Staphylococcus aureus (n=42/31; 29,6 %/26,3 %)	0	0	42	31	11	8		
MSSA (n=22/20; 15,5 %/16,9 %)	0	0	22	20	8	6	6,2	9,8
MRSA (n=20/11; 14,1 %/9,4 %)			20	11	3	2	11,3	15,3
Staphylococcus epidermidis (n=8/6; 5,6 %/5,1 %)			8	6	1	1	9,0	12,0
Pseudomonas aeruginosa (n=16/20; 11,4 %/16,9 %)	1	0	15	20	1	1	12,5	15,6
Escherichia coli (n=2/8; 1,4 %/6,8 %)	0	0	2	8	1	1	8,0	14,0

<i>Продолжение Таблицы 5.1.</i>								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Clostridium pneumoniae (n=6/1; 4,2 %/0,8 %)	0	0	6	1	0	0	10,0	12,0
Enterobacter spp. (n=5/4; 3,5 %/3,4 %)	1	1	1	3	0	0	14,0	12,6
Enterococcus faecalis (n=3/2; 2,1 %/1,7 %)	1	0	2	2	1	0	16,0	18,5
Acinetobacter lwoffii (n=4/0; 2,8 %)	1	0	3	0	0	0	18,2	-
Pseudomonas vulgaris (n=5/3; 3,5 %/2,5 %)	1	1	4	2	0	0	15,2	17,6
Streptococcus viridans (n=4/2; 2,8 %/1,7 %)	0	0	4	2	0	0	14,8	16,2
Streptococcus pyogenes (6/4; 4,2 %/3,4 %)	0	0	6	4	1	1	18,2	20,4
Proteus mirabilis (3/2; 2,1 %/1,7 %)	1	1	2	1	0	0	19,6	23,5
Ассоциативная аэробная флора * (n=38/35; 26,8 %/29,7 %)	0	0	38	35	0	0	24,3	29,8

**Все случаи бактериологических исследований, где получены ассоциации микроорганизмов в различных сочетаниях*

Проведенный анализ результатов бактериологических исследований раневого отделяемого и гемокультуры в 16 (11,2%; Ш=0,113) случаях в

основной и в 12 (10,1 %, Ш= 0,102) в контрольной группе позволил выявить SIRS с бактериемией (ОШ=1,108, 95 % ДИ=0,504–2,435, S=0,402). У некоторых больных (n=2/16 в основной и n=2/12 в контрольной группе) бактериемия выявлена не при первичном, а при повторном исследовании крови.

Как в отделяемом из ран, так и в гемокультуре, у больных обеих групп чаще всего выявлен *Staphylococcus aureus*. При этом суммарно в основной группе штаммы MSSA (n=22, 15,4 %, Ш=0,155) и MRSA (n=20, 14,1 %, Ш=0,141) встречались практически в равной мере в раневом отделяемом (ОШ=1,100, 95 % ДИ=0,575–2,104, S=0,331). Это связано с ростом штаммов MRSA за последние 10 лет наблюдений (с 20,0 % до 46,2 % прирост удельного веса MRSA среди изолятов *Staphylococcus aureus*) по данным бактериологического профиля в клинике (таблицы бактериального профиля Приложений). В гемокультуре же и в основной группе (n=11/16, 68,8 %) и в контрольной группе (n=8/12, 66,7 %) были выделены изоляты *Staphylococcus aureus*. Среди них преобладали штаммы MSSA (n=8/11, Ш=2,667 в основной и n=6/8, Ш=3,000 в контрольной группах; ОШ MSSA/MRSA=7,111 и 9,000 соответственно).

Низкие уровни контаминации ($\leq 10^4$ КОЕ/г; n=6/142, 4,2 % в основной и n=3/118, 2,5 % в контрольной группе) встречались при длительно существующих ранах и для достаточно редко встречающихся возбудителей (чаще всего сапрофитной флоры), таких как *Enterobacter* spp., *Pseudomonas vulgaris*, *Proteus mirabilis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter lwoffii*. Аналогичные особенности микробиоценоза были отмечены и другими авторами при наличии хронических ран, особенно у больных сахарным диабетом (Попандопуло А.Г., 2007; K. Kirketerp-Moller et al., 2008). Клинически в этих ситуациях часто имели место признаки наличия анаэробной неклостридиальной инфекции, не выявленной при обычных бактериологических исследованиях, а данные возбудители являлись

ассоциативным фоном. Повторные бактериологические исследования раневого отделяемого, как правило, показывали наличие ассоциативной микрофлоры, не выявленной при первичном исследовании.

В целом же в аэробных ассоциациях чаще всего выявляли сочетания 2-х возбудителей ($n=29/38$ в основной и $n=30/35$ в контрольной группе), в остальных случаях – сочетания 3-х и более микроорганизмов. Клинически случаи полимикробной ассоциации были характерны для хронических ГНП, протекающих по типу длительно незаживающих ран, трофических язв. При обострении процесса отмечали, как правило, рост одного из изолятов ассоциации до уровня более 10^4 КОЕ/г.

Трофические язвы имели свою специфику не только в клиническом течении, как частый вариант развития глубоких флегмон и очагов остеодеструкции, так и при анализе бактериограмм. При анализе микробиоценоза дистальных пенетрирующих глубоких язв у больных с синдромом диабетической стопы выявлены некоторые особенности раневой микрофлоры. В рамках данного исследования бактериологическое исследование отделяемого из трофических язв показало наличие ассоциативной ($n=26/32$, 81,3 %) полирезистентной (ванкомицин-резистентные штаммы – $5/32$, 12,5 %; *Pseudomonas aeruginosa* – $6/32$, 15,6 %) микрофлоры. Высокий удельный вес и выделенной резистентной сапрофитной микрофлоры с преобладанием *Staphylococcus epidermidis* – $7/32$, 21,8 %, *E. Coli* – $5/32$, 12,5 %, *Proteus mirabilis et vulgaris* – $5/32$, 12,5 %). Первичный уровень контаминации в большинстве случаев ($n=28/32$) превышал 10^4 КОЕ/г для каждого из выделенных в культуре изолятов. В динамике уровень контаминации снижался (в среднем до 10^3 КОЕ/г), но отсутствие роста микрофлоры в раневом отделяемом при контрольном исследовании после 7 суток было получено только у $6/32$ пациентов.

В случаях летальных исходов в основной группе выявлена контаминация *St. aureus* ($n=9/11$), в том числе MRSA ванкомицин-

резистентным штаммом (MRSA n=3/9), а также *Ent. faecalis* (n=1/11) и *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/11) в раневом отделяемом. Положительная гемокультура в этих случаях была у 9 из 11, во всех случаях совпадавшая с результатом бактериологического исследования раневого отделяемого. Кроме MRSA-штамма *St. aureus*, все остальные возбудители, выявленные в случаях летального исхода, были чувствительны к используемым антибактериальным препаратам, но это значимо не повлияло на результат лечения. В контрольной группе были получены сходные результаты бактериологических исследований, также с преобладанием *St. aureus* (n=16/18, MRSA n=2/16). В остальных случаях были выявлены *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus epidermidis*.

Результаты бактериологических исследований показали стабильно высокую чувствительность возбудителей к карбапенемам, цефалоспорином III поколения, эртапенему, макролидам (азитромицин) и метронидазолу для штаммов в монокультуре и в ассоциациях (Приложения по данным микробиологического мониторинга). Несмотря на значимый рост MRSA штаммов *Staphylococcus aureus* и некоторое увеличение ванкомицин-резистентной флоры получена высокая чувствительность возбудителей хирургической инфекции (до 88 % штаммов) и отсутствие значимого роста антибиотикорезистентности за указанный период к данным группам антибиотиков.

Практически все больные основной группы исследования получали в комплексе антибактериальной терапии эти препараты в качестве стартовой терапии. Чаще всего использовалась комбинация цефалоспоринов III-IV поколений с азитромицином и метронидазолом. В контрольной группе в качестве стартовой эмпирической терапии чаще всего вариантом выбора были комбинации цефалоспоринов II-IV поколений с метронидазолом. В основе выбора препаратов для антибактериальной терапии при наличии признаков SIRS придерживались принципа эмпирической стартовой де-

эскалационной политерапии (2-3 препарата) с последующей коррекцией в зависимости от результатов бактериологических исследований и с учетом анализов резистентности к антимикробным препаратам, проведенных в предыдущие годы в клинике.

Особенно важным это было в выборе препаратов для пролонгированной антибактериальной терапии после санации очага ГНП. Чаще всего это были пациенты с остеомиелитом. Аналогичной тактики рекомендуют придерживаться и другие авторы (Цветков В.О. и соавт., 2019, 2020). Ведущими критериями для выбора тактики пролонгированной антибактериальной терапии служили лабораторные признаки сохраняющейся SIRS (в том числе ЛИИ, высокий уровень прокальцитонина крови).

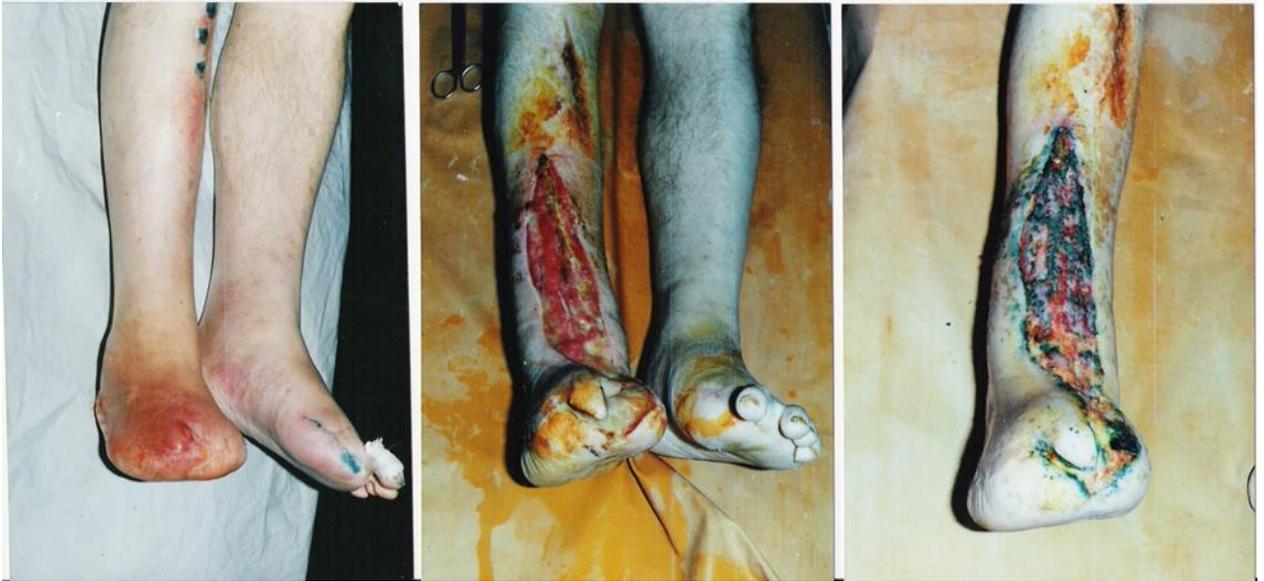
При анализе летальных случаев в контрольной группе (n=12/118) у 2-х умерших было отмечено персистирующее течение сепсиса после отмены антибактериальной терапии, даже после выполнения высокой ампутации для полного устранения очага раневой инфекции. При детальном анализе этих случаев в контрольной группе установлена пролонгация операции ампутации для попытки сохранения конечности в условиях отсутствия критической ишемии, но при наличии глубоких и обширных ГНП нижних конечностей. В основной группе все пациенты продолжали получать антибактериальную терапию, даже после радикальной операции, для профилактики развития персистирующего сепсиса.

Основными ориентирами для её прекращения являлись нормализующиеся лабораторные показатели SIRS (лейкоцитарные индексы, ПКТ, отсутствие бактериемии). Средняя продолжительность антибактериальной терапии в основной группе при этом составила $19,2 \pm 2,4$ дня, а в контрольной группе – $13,6 \pm 2,2$ дня.

5.2. Выбор способов хирургического лечения гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы

Хирургическое лечение является основным методом воздействия для ликвидации гнойно-некротического очага, как источника SIRS путем выполнения saniрующих вмешательств или радикального устранения путем ампутации нижней конечности. В основной и в контрольной группах общие принципы лечения были построены на быстром устранении ГНП НК, с последующим аутопластическим закрытием раневого дефекта, в том числе с использованием разработанных в клинике методов аутопластики с учетом стремления к максимальному сохранению опорной функции НК (Рисунок 5.2.1, 5.2.2). В обеих группах при наличии SIRS выполняли широкое вскрытие гнойного очага с опережающим рассечением и иссечением пораженных тканей (вскрытие флегмон, некрэктомии, иссечения сухожилий и фасциально-апоневротических образований вовлеченных в гнойный процесс). Метод аутопластического закрытия раневых дефектов с использованием дермальных лоскутов из удаленных сегментов применяется нами редко, но позволяет рационально использовать все жизнеспособные ткани (Приложение 10 – описание патента на полезную модель). Чаще всего такие ситуации возникали при наличии глубоких пенетрирующих язвенных дефектов или длительно незаживающих ран с вторичными остеодеструктивными поражениями, требовавшими санации с удалением дистальных структур, утративших костно-суставную основу (пальцы, дистальный отдел стопы). Сохранение чисто анатомически мягких тканей, лишенных костной основы, оправдано крайне редко и носит скорее эстетическую целесообразность.

Рисунок 5.2.1. Широкое рассечение зоны ГНП (флегмона с тендовагинитом), иссечение вовлечённых в гнойный процесс сухожилий (А – P₁E₁D₃I₄S₃), аутопластическое закрытие ран в ранний период (Б, В – P₁E₃D₂I₁S₃)



А

Б

В

Рисунок 5.2.2. Длительно незаживающая рана стопы с хроническим остеомиелитом (А, Б; P₁E₂D₃I₄S₂). После санации зоны поражения с резекцией V плюсне-фалангового сочленения и аутопластического закрытия консервированными лоскутами из удаленного V пальца



А

Б

В

Общая стратегия лечения септических состояний базировалась в обеих группах на стандартных принципах с учетом многолетних собственных разработок клиники, касающихся методов регионарного воздействия и хирургического лечения ГНП НК у больных СД (Иващенко В.В., Ежелев В.Ф., Ковальчук В.С., Балацкий Е.Р., Иващенко А.В., Коноваленко А.В., Скворцов К.К. и другие сотрудники клиники общей хирургии №2).

Преимущества регионарного (локального) введения антибактериальных препаратов, в первую очередь, базируются на достижении первичной максимальной концентрации вещества в очаге воздействия с минимальной потерей на общую элиминацию. Спектр регионарного антибактериального воздействия на течение гнойно-некротических поражений конечностей достаточно разнообразен. В основном, это внутриартериальные, внутривенные (с проксимальной компрессией оттока), внутрикостные, эндолимфальные или лимфотропные (Рисунок 5.2.3) пути введения и непосредственное (местное) нанесение в очаг поражения. В условиях нарушенной трофики вообще и при СДС, в частности, введение препаратов внутривенно или лимфотропно с компрессией сопряжено с большим риском углубления ишемии, а внутрикостный путь может способствовать развитию костно-деструктивных поражений. Преимущества для регионарной антибактериальной терапии, безусловно, имеют внутриартериальные инфузии, как наиболее быстрый путь с максимальной концентрацией в очаге воспаления и минимальной элиминацией. Но, в условиях отсутствия признаков критической ишемии лимфотропные введения создают благоприятные условия для очищения ран, особенно на фоне отека синдрома, наличия полирезистентной и полимикробной микрофлоры. Особенно чувствительными к лимфотропным воздействиям оказались стрептококки и стафилококки, в том числе MRSA.

Несмотря на давно доказанную отечественными учеными эффективность вакуум-терапии на течение раневого процесса (Давыдов Ю.А., А.Б. Ларичев, Ярославль, 1995), широкое внедрение метода произошло в течение последнего десятилетия за счет массового выпуска простых и доступных аппаратов. Этот метод воздействия на очаг гнойного поражения – вакуумная терапия (в иностранных аббревиатурах – VAC, NPVT, TNP), позволил расширить возможности регионарной терапии гнойных поражений (Сонис А.Г. и соавт., 2017), но опыт применения совместного регионарного внутриартериального и вакуум-аспирационного воздействия описан в единичных работах с небольшим количеством наблюдений (Базлов С.Б. и соавт., 2010; Кривощёков Е.П. и соавт., 2018; Monsen C. et al., 2014).

Рисунок 5.2.3. Рана голени после вскрытия флегмоны, этапных некрэктомий, лимфотропного введения лекарственных препаратов перед аутопластическим закрытием



Принципиальные отличия в основной и контрольной группах имелись при выборе показаний для высоких ампутаций и некоторых методах регионарного воздействия, которые целесообразно изложить по отдельным пунктам:

1) В контрольной группе не проводилось изучение уровня ПКТ, в основной группе этот показатель был одним из основных для определения показаний к ампутации, как критерий развития сепсиса. Аналогично, в контрольной группе, не проводился мониторинг показателей лейкоцитарных индексов для оценки течения SIRS и не определялись типы воспалительной реакции (расчет их произведен при ретроспективном анализе), что имело значение для определения лечебной тактики в основной группе. Анализ предшествующего опыта по данным контрольной группы показал увеличение летальности за счет прогрессирующего течения SIRS и недостаточного объема первичного вмешательства при различных ГНП СДС (глава 3). В контрольной группе сроки выполнения первичной высокой ампутации значительно варьировали, что было обусловлено стремлением к органосохраняющему лечению. Показания для высоких ампутаций в контрольной группе устанавливали после исчерпания всех методов лечения, в том числе выполнения, так называемых «предварительных ампутаций» на уровне стопы через зону ГНП. Показания для первичных высоких ампутаций в основной группе устанавливали при наличии прогрессирующей SIRS за период 2-3 суток после начала лечения с учетом показателей индексов интоксикации, уровня ПКТ соответствующего тяжелой степени, положительной гемокультуры и клинической оценки состояния. Иллюстрацией могут служить состояния, требовавшие выполнения первичных ампутаций на различном уровне (пандактилиты и гангрены стопы, табл. 3.2), которые были выявлены у 16,91 % (n=24) больных основной и у 22,89 % (n=27) контрольной групп. Но, при этом, первичные высокие (голень, бедро) ампутации в этих подгруппах были выполнены у 50,0 % (n=12/24) больных основной и у 29,6 % (n=8/27) больных контрольной групп. В последующем в подгруппе основной группы была выполнена 1 реампутация (удельный вес высоких ампутаций в подгруппе 54,16 %, реампутаций в подгруппе – n=1/24, 4,16 %, Ш= 0,043, а в контрольной группе среди этой подгруппы было выполнено дополнительно 9 реампутаций

(удельный вес высоких ампутаций 62,96 % в подгруппе с гангренами, из них реампутаций – $n=9/27$, 33,33 %, $Ш=0,500$; $ОШ=11,627$, 95 % $ДИ=0,010-0,751$, $S=1,100$, $p<0,05$). В целом же высокие ампутации в основной группе выполнены у 18,31 % ($n=26/142$, $Ш=0,224$) больных и у 21,18 % ($n=25/118$, $Ш=0,269$) больных контрольной группы ($ОШ=0,834$, 95 % $ДИ=0,452-1,539$, $S=0,313$, $p>0,05$). При этом средняя продолжительность лечения до выполнения высоких ампутаций в основной группе составила $3,4\pm 1,2$ дня, а в контрольной – $7,8\pm 1,4$ дня.

2) У больных контрольной группы в комплексе локального воздействия шире использовались методы внутриартериальной терапии путем фракционных введений или пролонгированного внутриартериального введения путем катетеризации ветвей бедренной артерии (Рисунок 5.2.5, 5.2.6). Так, удельный вес пациентов, получавших ВАТ, в контрольной группе составил 33,1 % ($n=39$), а в основной группе этот показатель составил 14,8 % ($n=21$). Изменение стратегии использования ВАТ было обусловлено постепенным накоплением опыта в оценке её эффективности у больных с СДС, показавшего значимость метода практически только для стартовой антибактериальной регионарной терапии в комплексе общего антибактериального лечения в ближайшем (2-4 суток) периоде после первичного органосохраняющего санирующего вмешательства. С другой стороны, возлагавшиеся надежды на улучшение перфузии путем ВАТ не оправдали себя из-за малой эффективности и кратковременности воздействия, особенно в условиях выраженных нарушений трофики ($P_{2,3}$). В это же время все шире стали использоваться методы рентгенэндоваскулярной хирургии (РЭВХ) (баллонная ангиопластика, стентирование) для улучшения трофики, что также ограничило использование ВАТ. Так, в контрольной группе удельный вес больных на различных этапах подвергшихся РЭВХ лечению составил 25,4 % ($n=30$, $Ш=0,341$), а в основной группе – 48 (33,8 %, $Ш=0,511$) ($ОШ=1,498$, 95 % $ДИ=0,872-2,573$, $S=0,276$). При этом удельный

вес перфузионных нарушений уровня P₂₋₃ (требующих ангиохирургической коррекции) по классификации PEDIS был сопоставим в обеих группах исследования, и составил в основной группе 71,13 % (n=101), а в контрольной группе 75,42 % (n=89). РЭВХ вмешательства значительно улучшали перфузию и способствовали, в том числе, повышению локальной доступности антибактериальных препаратов. Самым проблематичным, и это было понятно уже в период начала исследования, оставался вопрос выбора очередности этих вмешательств – РЭВХ и saniрующих для достижения оптимального результата, в первую очередь для снижения риска летальности при органосохраняющем лечении. Анализ летальности в контрольной группе показал случай летального исхода у пациентки с исходным SIRS средней степени тяжести, P₂E₂D₂ (глубокая трофическая язва в зоне рубца после экзартикуляции I пальца с признаками вялотекущего тендовагинита сгибателей, пенетрацией в головку плюсневой кости) I₄S₂. Первым этапом была выполнена баллонная дилатация и стентирование артерий берцового сегмента. На этом фоне возникло прогрессирование SIRS. Через сутки после рентгенэндоваскулярного вмешательства под внутривенным наркозом выполнено вскрытие глубокой флегмоны стопы, выявлен вялотекущий гнойный тендовагинит, иссечены сухожилия. Смерть на 6 сутки на фоне прогрессирования SIRS и MODS. Гемокультура отрицательная, в раневом отделяемом ассоциация MRSA (10⁵ КОЕ) и *Streptococcus pyogenes* (10³ КОЕ). Аналогичные ситуации с прогрессированием SIRS, но без летального исхода, были отмечены у больных контрольной (n=1) и основной группы (n=1) с гангренозными поражениями дистального отдела стопы (гангрена I-III пальцев), когда первым этапом было выполнено рентгенэндоваскулярное вмешательство (баллонная дилатация и стентирование подколенной артерии в контрольной группе; баллонная дилатация берцовых сегментов в основной группе). В обоих случаях отмечено быстрое прогрессирование SIRS, у больной контрольной группы развилась метастатическая флегмона кисти. Выполнены трансметатарзальные срединные ампутации стоп с этапным

закрытием ран культей, выздоровление после комплексного лечения. У больной основной группы содержание ПКТ соответствовало тяжелой степени SIRS (9,44 нг/мл) Эти особенности выбора моментов выполнения таких комбинированных операций требуют дальнейшего накопления и обобщения опыта, но предварительные результаты показывают необходимость выбора очередности в пользу saniрующих вмешательств при наличии SIRS. Иллюстрацией может служить клинический пример выбора очередности реконструктивно-восстановительных вмешательств (РЭВХ), saniрующих и аутопластических при тяжелом течении SIRS у больной Л., 56 лет с тяжелым течением СД, глубокой флегмоной дистального отдела стопы (Рисунок 5.2.4).

Вакуумная терапия, начавшая использоваться в клинике с 2013 года, активно использовалась у больных основной и контрольной групп. В основной группе метод использован у 49 (34,5 %) больных, в контрольной – у 32 (27,1 %) больных. В клинике достаточно широко используется метод комбинированной вакуумной и внутриартериальной терапии для воздействия на ГНП СДС. В рамках данного исследования был изучен опыт использования комбинированной внутриартериальной антибактериальной и VAC-терапии у 24 больных с различными гнойными поражениями НК на фоне СД (Рис. 5.2.7).

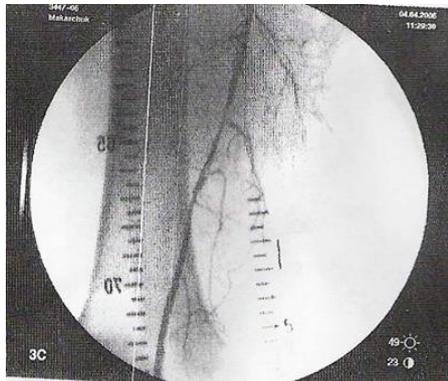
Внутриартериальная катетеризация осуществляется по разработанной в клинике методике с доступом к нисходящей артерии колена. При малом диаметре и невозможности катетеризации этой артерии через этот же доступ выполняется катетеризация верхней медиальной артерии колена. Вмешательство выполняется под местной анестезией и предшествует выполнению saniрующей операции. Накопленный опыт показал эффективность регионарной внутриартериальной терапии в начальные стадии развития ГНП НК. Использование пролонгированной

внутриартериальной терапии не оправдано, сопряжено с риском развития вторичных инфекционных осложнений, не оказывает существенного влияния на трофику. Основным положительный эффект внутриартериальной терапии сопряжен с подавлением очага инфекции. Этот эффект наиболее значим в первые сутки от начала лечения.

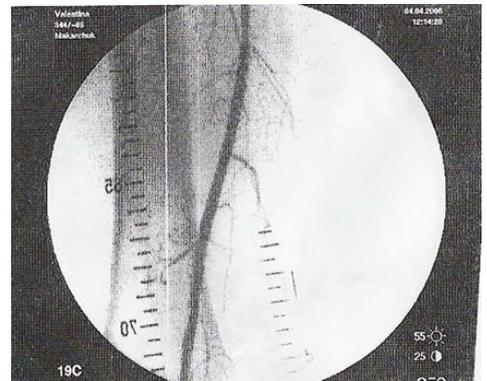
Рисунок 5.2.4. Больная Л. Вскрытие флегмоны с удалением III-IV пальцев (А). При первичной оценке тяжелой степени SIRS, P₂E₂D₃ I₄S₂. Второй этап – через 2 суток баллонная дилатация и стентирование бедренной артерии (Б, В). Аутопластическое закрытие (Г) раны на 12 сутки (P₁E₂D₁ I₂S₂). Вид стопы на 30 сутки (Д).



А



Б



В



Г



Д

Рисунок 5.2.5. Выделение нисходящей артерии колена в ране нижней трети бедра

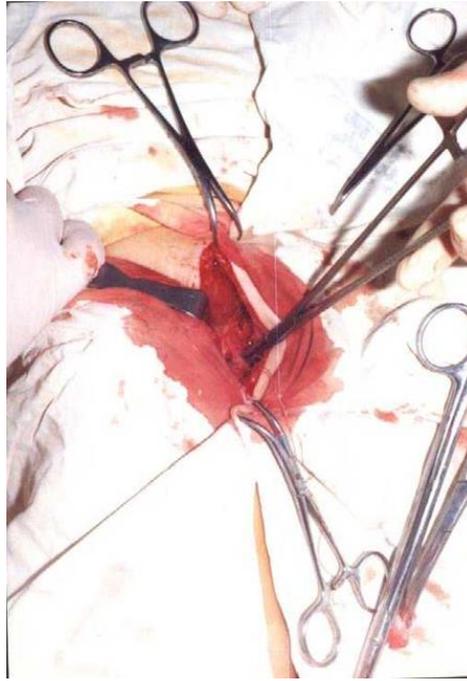


Рисунок 5.2.6. Внутриартериальное фракционное введение лекарственных препаратов в катетер, установленный в бедренную артерию через нисходящую артерию колена



Рисунок 5.2.7. Одновременное регионарное внутриартериальное введение лекарственных веществ и вакуумной терапии раны стопы после вскрытия флегмоны



Критерии отбора для комбинированной терапии сформулированы преимущественно в соответствии с общепринятыми показаниями для VAC: отсутствие некротических ишемических поражений, отсутствие признаков критической ишемии, отсутствие гипокоагуляционных нарушений со склонностью к повышенной кровоточивости (например, на фоне приема антикоагулянтов). Выбор вида внутриартериального введения антибактериальных препаратов (через постоянный катетер, пункционно фракционно) определяли в зависимости от предварительного прогнозирования тяжести поражения и необходимости многоэтапного лечения. Так, при глубоких обширных поражениях с наличием признаков

гнойного фасциита или тендовагинита, гнилостных или анаэробных поражениях, мультифокальных процессах с охватом нескольких анатомических зон, наличии признаков сепсиса или системного воспалительного ответа, а также при заведомо прогнозируемой необходимости выполнения этапных санирующих и пластических вмешательств выбор определяли в пользу длительной внутриартериальной инфузии через катетер (n=14). Катетеризацию выполняли перед вскрытием гнойного очага или на следующий день (после выявления обширного поражения с высоким риском распространения) по разработанному в клинике способу с использованием нисходящей или верхней медиальной артерии колена через доступ в нижней трети бедра. Препараты вводили в катетер с помощью дозатора лекарственных веществ или фракционно многократно. Во всех остальных случаях (n=10) использовали фракционные внутриартериальные инъекции в бедренную артерию на стороне поражения. Для антибактериальной терапии в данной группе применяли цефалоспорины III-IV поколений и химиотерапевтические средства (метронидазол, диоксидин). Кроме регионарной внутриартериальной антибактериальной терапии все больные получали данные препараты парентерально в стандартных дозировках. VAC-терапию проводили с помощью аппарата NPWT NP50H («HEACO LTD») в прерывистом режиме с вакуумным разрежением в пределах -55-150 mmHg. В связи с риском кровотечений при отрицательном разрежении в ране первый сеанс VAC проводили не ранее 2-3 суток после санации гнойного очага. В среднем выполняли по 2-3 сеанса на протяжении 6-24 часов с интервалом между сеансами VAC в 1 день. В последующем мы расширили показания для VAC в более ранний период после операции, риск возникновения кровотечений оказался более низким, чем ожидалось. Болевой синдром также отмечен крайне редко при выполнении сеансов VAC-терапии, что позволило нам повысить порог разрежения при стартовых сеансах до 130-150 mm Hg.

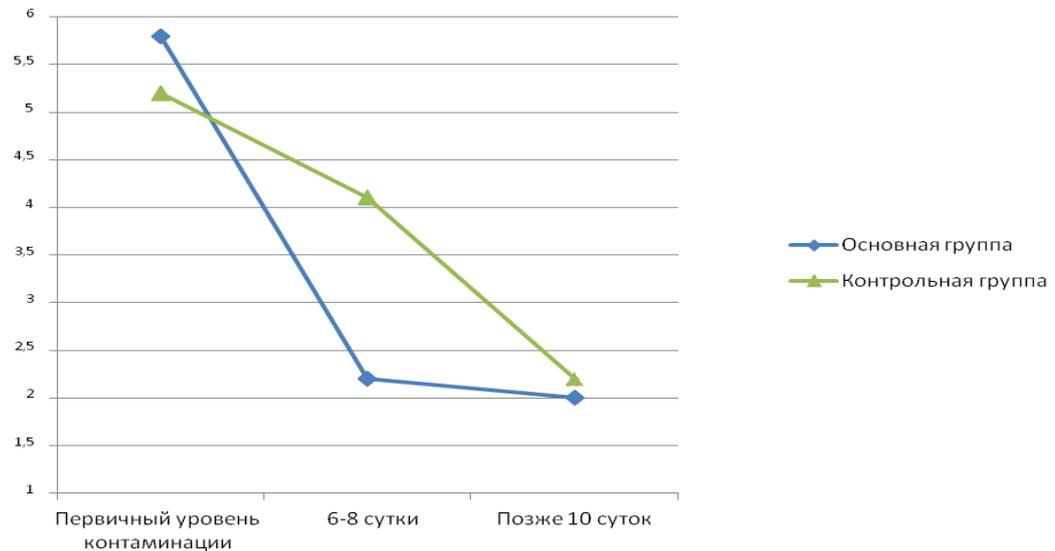
Виды гнойных поражений нижних конечностей: 1) глубокие флегмоны подошвенной поверхности стопы – 9 (37,5 %); 2) комиссуральные флегмоны стоп – 8 (33,3 %); 3) флегмоны тыльной поверхности стопы – 5 (20,9 %); 4) флегмоны голени – 2 (8,3 %). Средний возраст больных составил $58,5 \pm 2,3$ лет. В большинстве случаев у пациентов выявлен сахарный диабет 2б типа ($n=19$, 79,2 %).

Для контроля течения раневого процесса использовали следующие критерии: 1) уровень бактериальной контаминации ран с бактериологическим исследованием и определением количества колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г ткани определяли в динамике (в момент вскрытия гнойного очага, далее каждые 5-7 дней до закрытия раневого дефекта); 2) клиническую оценку местного течения раневого процесса – регрессию локальной воспалительной реакции, переход во II фазу заживления, развитие осложнений; 3) оценивали общую эффективность антибактериальной терапии по клиническим и лабораторным критериям регрессии SIRS.

В качестве контроля использовали группу пациентов ($n=30$), составленную методом случайного отбора из клинической систематизированной архивной базы данных результатов лечения гнойных поражений на фоне сахарного диабета ($\sum n=480$), сопоставимую по большинству параметров клинических характеристик, выполненных оперативных вмешательств и спектру антибактериальной терапии, не получавших внутриартериальной и VAC-терапии в комплексе лечебных мероприятий.

Динамический контроль течения раневого процесса по основным показателям показал значимое снижение уровня бактериальной контаминации при использовании методов регионарного воздействия у пациентов основной группы (в 2,6 раза к 6-8 суткам при сопоставлении средних значений, Рисунок 5.2.8).

Рисунок 5.2.8. Динамика изменения средних величин контаминации ран (по оси ординат КОЕ на 1 г ткани в условном пересчете от $1 - 10^1$ до $6 - 10^6$) в основной и контрольной группах.



Продолжительность лечения до купирования острого гнойного воспаления (основные клинические признаки перехода во II фазу течения раневого процесса, отсутствие гнойных затеков, бактериологические показатели регрессии уровня контаминации ниже 10^5 КОЕ на 1 г ткани) в основной группе была значимо меньше, независимо от микробиоценоза и первичного уровня контаминации (в 1,6 раза по суммарным значениям средних величин).

В основной и контрольной группах, со сходным коэффициентом соотношения к общему числу случаев, отмечен более продолжительный период лечения для купирования острого воспалительного процесса (до перехода раневого процесса во II фазу) при установленной контаминации гнойных ран MRSA, *Ps.aeruginosa* и ассоциативной микрофлорой. В этих же ситуациях выявлен максимальный первичный уровень контаминации ($>10^5$ КОЕ в 92,9 % случаев среди этих возбудителей).

При определении чувствительности к антибактериальным препаратам лишь в 2-х случаях основной и 3-х случаях контрольной группы выявлены устойчивые к цефалоспорином III-IV поколений штаммы в группах ассоциативной контаминации ран. Однако, местное лечение гнойных поражений позволило купировать гнойный воспалительный процесс во всех случаях в обеих группах больных. Частота развития гнойного тендовагинита в ранние сроки (до 2-х недель от начала лечения) в контрольной группе составила 6,6 %, в основной группе подобные осложнения не отмечены.

При проведении VAC-терапии отмечены локальные осложнения в виде повышенной кровоточивости у 2-х (8,3 % в целом в группе и 14,3 % в подгруппе инфузий посредством катетеризации) больных при проведении внутриартериальной терапии после введения прямых антикоагулянтов (гепарин) в катетер. Но подобные введения антикоагулянтов являются неотъемлемой завершающей частью инфузий посредством продленной катетеризации. При фракционных пункционных введениях повышенной кровоточивости в ране не отмечено, но выполнение артериальных пункций сопряжено с другими возможными осложнениями и особенностями.

Так, у больных с ожирением существуют сложности технического характера. Фракционные пункции всегда кратковременны по времени инфузии, что не позволяет создавать продленное регионарное антибактериальное воздействие. В 2-х (20,0 %) случаях при пункционных введениях отмечено развитие подкожных гематом, регрессировавших самостоятельно. У одного из этих больных, после регрессии гематомы сохранялся длительный локальный болевой синдром в зоне пункции, возможно, связанный как с перинеуральным попаданием раствора антибиотика, воздействием гематомы, так и травмой бедренного нерва иглой.

У 3 пациентов на фоне VAC отмечено усиление болевых ощущений в ране на фоне существующей болевой формы диабетической полинейропатии при повышении порога отрицательного давления выше 100 mm Hg уже в

первые минуты начала сеанса, что требовало снижения порогового значения разрежения до минимального уровня (50-60 mm Hg).

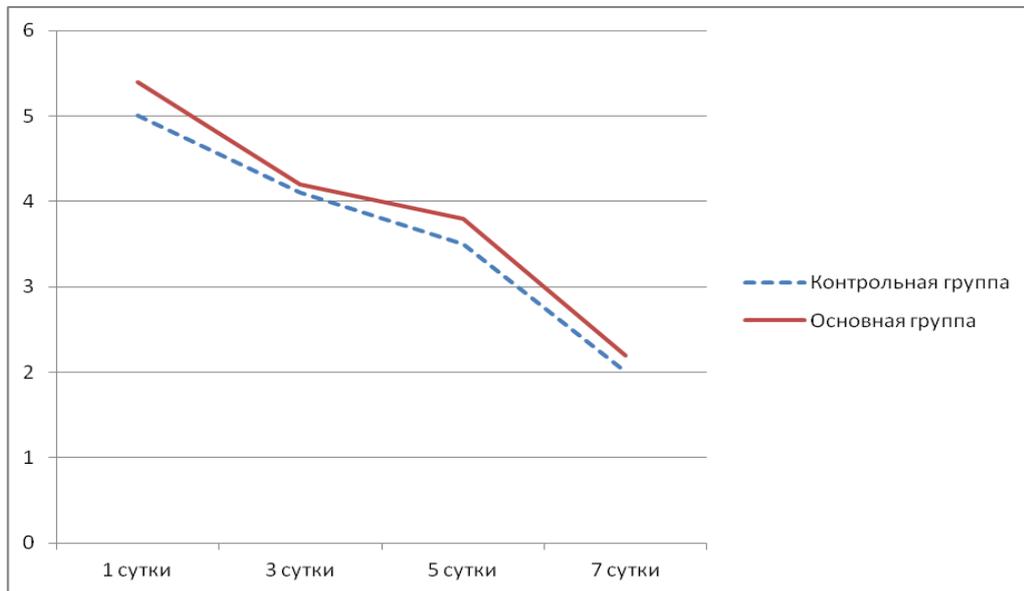
Но, в последующем, реакция в виде болевых ощущений значительно снижалась, что позволяло повышать порог отрицательного давления до 120-150 mm Hg. Ретракция краев раны и скорость регрессии локального отека при проведении VAC были более выражены, чем у больных контрольной группы. Кроме положительного момента этот фактор необходимо учитывать при необходимости ревизии глубоких раневых карманов с целью санации и визуального контроля, что требует дополнительного разведения краев раны после сеансов VAC.

Хороший эффект, при наличии глубоких полостей и карманов, нами получен при использовании тампонады их специальными адсорбционными повязками типа Sorbalgon®Т, Actisorb®, Melgisorb®Ag, Hydrofera Blue®, Sorbact®, Дигестол, ПараПран и других, помещаемых в глубину ран перед сеансом VAC.

При наличии глубоких карманов и полостей также проводили широкое дренирование трубчатыми дренажами или специальными стандартными дренажными полосками перед герметизацией раны для VAC. Выраженная SIRS (>5 баллов по шкале SOFA) определена у 8 (33,3 %) больных основной и у 9 (30,0 %) больных контрольной групп.

Анализ общих реакций не показал существенных различий в проявлениях SIRS в обеих группах, с равномерной тенденцией к регрессии в течение первых 7 суток после начала лечения (Рисунок 5.2.9).

Рисунок 5.2.9. Регрессия SIRS в течение первой недели лечения. По оси ординат указаны баллы по шкале SOFA с учетом средних величин в группах (таких показатели в обеих группах – 6 баллов)



Таким образом, одновременное регионарное комплексное воздействие на очаг гнойного воспаления при поражениях нижних конечностей у больных сахарным диабетом, сочетающее внутриартериальные инфузии с вакуумной аспирацией позволило сократить сроки очищения ран и перехода их во II фазу течения раневого процесса. Эта тактика оказывается эффективной и при хронических длительно незаживающих раневых дефектах, особенно обширных, с ассоциативной полирезистентной микрофлорой. Выявление признаков прогрессирования SIRS в этих случаях представляет максимальную угрозу утраты конечности как с точки зрения прогрессирования воспаления и развития признаков сепсиса, так и нарастания ишемических расстройств на фоне нарушенной трофики. Своевременно начатое комплексное воздействие позволяет купировать гнойно-некротический процесс и добиться регрессии SIRS (Рисунок 5.2.10).

Рисунок 5.2.10. Длительно незаживающая рана голени после лечения некротизирующего фасциита на фоне СД (А) (P₁E₃D₁ I₄S₁). Через 4 суток после комплексного лечения с включением VAC, системной, внутриаартериальной фракционной и лимфотропной антибиотикотерапии (Б). На 8 сутки перед аутопластикой (В) (P₁E₃D₁ I₂S₁) и в отдаленном периоде (Г, 2 месяца после аутопластики)



А



Б



В



Г

Отдельно следует остановиться на проблеме диагностики и лечения некротизирующего неанаэробного фасциита на фоне СДС. Отмечается тенденция увеличения удельного веса заболеваний, создающих благоприятный фон для развития некротизирующего фасциита (НФ). Кроме сахарного диабета – это сердечная недостаточность, иммунодефицитные состояния на фоне ВИЧ-инфекции. НФ быстро прогрессирует локально с высоким риском развития сепсиса. Распространенность НФ – 1 случай на 50 больных с гнойной хирургической инфекцией. Ранняя диагностика

затруднена из-за отсутствия специфических признаков при неанаэробном генезе НФ.

Начальное течение заболевания достаточно скрытное, без явной клинической симптоматики, проявления развиваются от глубоких структур к поверхностным тканям и в дерме изменения проявляются, чаще всего, в последнюю очередь, почему и были отнесены нами к флегмонам, а не к некрозам. Через 2-3 дня от начала появляется уплотнение, отечность кожи и подкожно-жировой клетчатки. Ощущения, получаемые при пальпации, достаточно характерны и позволяют определить плотность кожи как «деревянную». Разнообразные изменения кожной окраски – коричневые, бледные, эритематозные, по площади значительно меньше границ поражения подкожных тканей, которые становятся плотными и не позволяют определить мышечные образования. При обследовании в ходе операции фасция представляется грязно-серого цвета, (иногда обозначают как «цвета мясных помоев»), с очагами жировых некрозов. При обследовании раны отмечается значительное количество коричневого, иногда мутного с жировыми пятнами экссудата, обильное гнойное отделяемое встречается редко.

Нами проведен анализ обследования и лечения 20 больных с неанаэробным НФ нижних конечностей на фоне СДС с признаками SIRS (9 больных в основной и 11 в контрольной группах) . Всем больным выполняли бактериологическое исследование раневого отделяемого, крови, определяли основные лабораторные прогностические критерии наличия НФ (LRINEC – Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) – С-реактивный белок, лейкоциты крови, гемоглобин, креатинин, натрий плазмы, глюкоза крови (по Majeski J.A., John J.F. Jr., 2003; Wong C.H., 2004). Лабораторные исследования дополняли клиническими пробами с зажимом, шприцевой пробой с воздухом или с раствором 3 % H₂O₂, вводимыми в предполагаемую зону поражения для выявления отслоения фасций от окружающих тканей. Для визуальной маркировки зоны поражения непосредственно перед

оперативным вмешательством к раствору 3 % H₂O₂ добавляли краситель (бриллиантовый зеленый или метиленовый синий). В группах исследования пациенты НФ были отнесены нами к пациентам с флегмонами стопы и голени.

По результатам бактериологических исследований монокультура выделена у 5 пациентов (*Streptococcus pyogenes* – 4, *Enterococcus* – 1), в остальных случаях (21/26) выявлена факультативно-аэробная ассоциативная микрофлора, включающая, кроме рода стрептококков (*Streptococcus pyogenes* и *Enterococcus*) и стафилококков (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) семейство энтеробактерий (*E. Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis et vulgaris*) и *Pseudomonas aeruginosa*, со значимым преобладанием сочетания стрептококков с энтеробактериями (18/21).

Учет прогностических лабораторных критериев по шкале LRINEC показал наличие ≥ 8 баллов (положительная прогностическая ценность наличия НФ – 93 %) у 23 больных, 6-7 баллов (средний прогностический риск наличия НФ – 50-75 %) у 3 больных. Максимальная частота встречаемости при анализе отдельных признаков получена для С-реактивного белка (24/26), креатинина (23/26) и уровня гликемии (23/26). При осмотре ран, свищей, язв клинические признаки НФ проявлялись наличием в дне тусклых, серых, дряблых фасциальных образований. Фасции легко отслаивались при ревизии. По ходу фасциальных структур выявлено мутное необильное отделяемое, пропитывание и отек окружающих тканей. У всех больных при проведении проб с зажимом и шприцевых проб с воздухом и 3 % H₂O₂ получено широкое отслоение фасций вне зоны раневого дефекта. В сомнительных случаях для объективизации данных, особенно при локализации поражения в глубине тканей на уровне бедра, выполняли ультразвуковое исследование до и после выполнения шприцевой пробы с введением 3 % H₂O₂. Наличие очагов скопления жидкости и воздуха по ходу фасций подтверждало наличие НФ.

Все пациенты оперированы в различные сроки после поступления в клинику (средний предоперационный период $7,3 \pm 2,1$ суток). Оперативное лечение включало широкое рассечение и иссечение пораженных тканей, этапные некрэктомии с последующим пластическим закрытием раневых дефектов. Средняя площадь ран перед аутодермопластическим закрытием составляла $56,2 \pm 12,5$ см². Консервативное лечение базировалось на деэскалационной антибактериальной, дезинтоксикационной терапии, коррекции реологических нарушений.

Анализ результатов лечения показал бесперспективность попыток дооперационного консервативного подавления очагов поражения НФ, включая внутриартериальные введения антибактериальных препаратов, что подтверждается при анализе осложнений и летальности. Так, высокая ампутация при обширном тотальном поражении нижних конечностей выполнена у 2-х больных, сепсис выявлен у 4 из 26 больных. Во всех этих случаях пролонгация операции превышала 7 суток от начала заболевания либо в силу попыток консервативного лечения, либо в результате поздней госпитализации (Рисунок 5.2.11). Умерли 2 больных с диагностированным сепсисом, в том числе 1 после высокой ампутации. После первичного оперативного вмешательства на 2-3 сутки отмечали значимое снижение прогностических лабораторных критериев НФ по шкале LRINEC (< 5 баллов у всех больных) и регрессию признаков SIRS. Таким образом, своевременная диагностика наличия неанаэробного НФ с использованием лабораторных критериев и клинических проб с тактикой максимально раннего оперативного лечения способствует улучшению результатов лечения. Иллюстрацией может служить случай успешного комплексного лечения НФ у больного С. на фоне СДС (Рисунок 5.2.12).

Снижение уровня бактериальной контаминации к 6-8 суткам при использовании методов регионарного воздействия в 2,6 раза превышает аналогичные показатели у больных контрольной группы, что позволяет в

ранние сроки выполнить этапные пластические закрытия ран. Не отмечено различия в течении SIRS у больных основной и контрольной групп.

Рисунок 5.2.11. Обширный некротизирующий фасциит при поздней госпитализации больного (P₁E₃D₂I₄S₁).



Проведена оценка попыток продолжения консервативной антибактериальной терапии у больных контрольной группы для органосохраняющего лечения при наличии стойкой SIRS, без признаков регрессии, в течение более 7 суток (n=22/118; 18,6 %). Анализ показал, что относительный риск развития сепсиса повышался в 1,7 раза (OPP=1,55), а часть умерших больных (n=4/12) составили больные именно этой подгруппы из-за нарастания MODS.

Сравнение проводилось с остальными пациентами группы (n=96/118; 81,4 %), когда выполнялись радикальные первичные санации с иссечением пораженных тканей или ампутации в срочном порядке (до 7 суток от начала лечения, а в последующем в основной группе этот промежуток времени был сокращен до 3-х суток) при наличии признаков прогрессирующей SIRS (OPP сепсиса в этой группе =0,91; 1 случай бактериемической верификации сепсиса).

Рисунок 5.2.12. Больной С., 59 лет. СДС смешанная форма. Некротизирующий фасциит стопы, развившийся после укуса кошки, госпитализация на 4 сутки (А) (P₁E₃D₂I₄S₁). Бактериологическое исследование раневого отделяемого – *Streptococcus pyogenes* 10⁵ и *Enterococcus* 10³. Широкое вскрытие ГНП с некрэктомией, 4 сеанса VAC (Б). Вид раны после аутопластического закрытия на 11 сутки (В) (P₁E₃D₁I₂S₁).



А

Б



В

В отличие от больных основной группы оценка течения SIRS проводилась только на основании клинических данных. Но эта информация послужила одной из отправных точек для поиска объективных критериев течения SIRS и определения сепсиса. Одной из причин летальности можно считать стремление к применению органосохраняющей тактики лечения в

условиях прогрессирования полиорганной недостаточности без учета признаков SIRS. Верификация сепсиса у больных с ГНП НК является показанием для максимально ранней ампутации конечности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика и лечение раневого сепсиса до настоящего времени остается сложной проблемой хирургии, приобретающей особую актуальность в связи с ростом удельного веса заболеваний, сопровождающихся трофическими нарушениями нижних конечностей, создающих благоприятный фон для формирования как острых, так и длительно незаживающих раневых дефектов, являющихся входными контаминационными воротами. Самым распространенным и быстро растущим в общей популяции среди этих заболеваний остаётся сахарный диабет с синдромом диабетической стопы и её гнойно-некротическими осложнениями. Так, по данным И.Г. Галь, М.Ю. Горбенко, С.Ю. Слепнева (2013) у 67 % пациентов гнойно-некротические поражения нижних конечностей развиваются на фоне атеросклеротического поражения, 92 % из них страдают также сахарным диабетом, у 5 % диабет выявлен впервые, а 42 % пациентов поступают с уже имеющейся гангреной.

Основные факты, приводимые ВОЗ, свидетельствуют, что количество людей, страдающих диабетом, возросло со 108 миллионов в 1980 г. до 422 миллионов в 2014 г., а глобальная распространенность диабета среди лиц старше 18 лет возросла с 4,7 % в 1980 г. до 8,5 % в 2014 г. (Глобальный веб-сайт ВОЗ, 2020; Sarwar N. et al., 2010). Преждевременная смертность от диабета возросла на 5% за период с 2000 по 2016 г. По оценкам, в 2016 г. 1,6 миллиона случаев смерти были непосредственно вызваны диабетом. Существенную роль в этой летальности играют септические осложнения, развивающиеся на фоне гнойно-некротических поражений СДС.

Спектр диагностических возможностей определения системного воспалительного ответа постоянно совершенствуется, появляются новые маркеры (пресепсин, прокальцитонин и множество других), но ни один из них не обладает высокой степенью значимости для определения сепсиса. Наиболее значимый же показатель – бактериемия, также выявляется, даже при самом тщательном исследовании, не более чем у 80,3 % обследованных при наличии явной клинической картины сепсиса (Кузин М.И., Костюченко Б.М., 1991).

С течением времени эта диагностическая особенность бактериологического исследования крови не изменилась, особенно в условиях иммунодефицитных состояний и широкого бесконтрольного, бессистемного использования антибактериальных препаратов (Соловьева Н.С., Оттен Т.Ф., Журавлев В.Ю. и др., 2014). По данным некоторых авторов, «даже у самых тяжелых пациентов частота выявления бактериемии не превышает 45 %» (Кондратенко П.Г., Соболев В.В., 2007).

В последних обновленных положениях критериев сепсиса, названных программой «Сепсис-3», отмечено, что «главными объективными причинами служат сложности распознавания перехода локального инфекционного процесса в генерализованный в силу полиморфизма его клинических проявлений» и «золотой стандарт для валидации сепсиса по прежним и новым критериям отсутствует», проблема диагностики лежит в плоскости комплексного учета клинической картины и результатов дополнительных исследований (Руднов В.А., Калабухов В.В., 2016; Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W. et al., 2016; Shankar-Hari M., Phillips G.S., Levy M.L. et al., 2016). Поэтому, сегодня не утрачивают своей актуальности все доступные методы оценки SIRS, основанные на комплексном подходе, начиная от клинической картины и завершая современными маркерами.

Исследования ответа на воспалительный процесс и определение отдельных иммунологических показателей у больных с СД и гнойно-

септическими осложнениями носят противоречивый характер (Гололобов А.М. и соавт., 2019). Риск развития септических осложнений при сахарном диабете связан как с изменением иммунного статуса, так и с выраженными трофическими нарушениями тканей, базирующимися на макро- и микрососудистых осложнениях, нейропатических и остеоартропатических нарушениях. Зона трофических нарушений создает благоприятный субстрат для развития бактериального начала, формируя первичный очаг раневой инфекции. Это ещё раз подчеркивает необходимость проведения тщательного комплексного мониторинга течения SIRS у больных СД для выработки оптимальной лечебной тактики, направленной, в первую очередь, на снижение летальности.

Огромный арсенал методов, серьезно проверенный временем, по сей день не привел к формированию конкретных тактических алгоритмов для клинической оценки результатов и использования новых способов улучшения качества жизни пациентов, в том числе с применением комбинированного лечения и регионарных методов воздействия. Особо остро стоит вопрос раневого сепсиса у больных сахарным диабетом в целом и пациентов с синдромом диабетической стопы. Извращенность реакций организма и искажение динамики основных показателей в виду длительного течения заболевания делают неприменимыми стандартные методики диагностики сепсиса у данной группы больных. Именно наличие верифицированного сепсиса у больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей является отправной точкой в выборе тактического приема хирургического лечения данной группы пациентов. Стремление к органосохраняющим операциям на фоне сепсиса неизбежно приведет к фатальным результатам. Эта проблема также обуславливает актуальность и необходимость поиска новых способов и подходов как в оценке общего состояния больных с гнойно-некротическими поражениями

на фоне сахарного диабета, так и разработке способов и методов улучшения локального воздействия на раневой процесс.

Проведенное исследование базировалось на анализе предшествующего опыта и оценке эффективности внедренных собственных разработок, основанных на ранней диагностике септических осложнений и подборе соответствующей лечебной программы.

Диагностическая комплексная программа включала изучение общего клинического статуса с оценкой локальных изменений, явившихся причиной SIRS у больных с осложненным течением СДС в основной и контрольной группах. Лабораторные исследования, кроме общеклинических, включали дополнительные расчеты индексов интоксикации (ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР), бактериологические исследования раневого отделяемого и гемокультуры. В основной группе дополнительно проведено изучение концентрации прокальцитонина крови, выбранного в качестве одного из современных и высокоточных маркеров сепсиса.

Лечебный комплекс мероприятий включал проведение интенсивной антибактериальной терапии, санацию гнойно-некротических очагов и общепринятое лечение SIRS с учетом наличия СД. Одними из сложных задач, требовавших решения, явились определение показаний и сроков выполнения первичных высоких ампутаций (радикальная санация первичного очага раневой инфекции) и очередности saniрующих и реконструктивно-восстановительных ангиопластических вмешательств, направленных на улучшение трофики НК.

Для детальной характеристики отдельных ГНП СДС у больных основной и контрольной групп проведено их распределение в соответствии с классификацией PEDIS, которое показало сопоставимость больных основной и контрольной групп по клиническим параметрам. В обеих группах преобладали пациенты с расстройствами уровня P₂ E₂ D₂ I₄ S₂₋₃. Критические

нарушения перфузии (P_3) наблюдались не более чем у 16,20-17,79 % пациентов, но удельный вес субкритических нарушений (P_2) встречался у 54,93-57,63 % пациентов основной и контрольной групп. Сосудистые поражения этого уровня (P_{2-3}) по современным стандартам требуют ангиопластической коррекции.

Тяжелой степени SIRS при первичном осмотре выявлялся относительно редко (11,27 % в основной и 10,17 % в контрольной группе). При сравнительной оценке отдельных подгрупп удельный вес первичной тяжелой степени SIRS преобладал у больных с гангреной и пандактилитами, как в основной (16,67 % в подгруппе, $n=4/24$), так и в контрольной группе (18,52 % в подгруппе, $n=5/27$). Тактически эти пациенты не представляли большой сложности, поскольку однозначно требовали выполнения первичных ампутаций на различном уровне. Наибольшие сложности в определении тактики лечения возникали у больных с флегмонами, поскольку большая часть их первично имели легкую степень SIRS, как в основной группе ($n=42/142$, 29,58 %), так и в контрольной группе ($n=38/118$, 32,20 %), что затрудняло клиническую верификацию сепсиса и определение показаний к первичным высоким ампутациям.

Так, при анализе течения ГНП в динамике тяжелой степени SIRS развивалась дополнительно у 4 (2,82 %) пациентов основной и 9 (7,63 %) пациентов контрольной групп, в среднем на $4,6 \pm 2,1$ сутки. Все пациенты с прогрессирующим течением SIRS были из подгрупп флегмон и осложненных трофических язв (глубокие флегмоны при пенетрации язв). Детальный анализ показал связь такого течения SIRS с неадекватным объемом первичного санирующего вмешательства, недооценкой тяжести состояния и другими факторами, что потребовало изучения этих факторов и пересмотра алгоритма лечебной тактики. Дополнительная оценка, проведенная в основной группе по уровню содержания ПКТ у этих больных, показала высокие уровни маркера, соответствующие тяжелому течению SIRS.

Для всех пациентов основной и контрольной групп проведены расчеты индекса по шкале SOFA и оценка состояния по шкале Quick SOFA, как основным современным критериям диагностики. Показатели повышения индекса шкалы ≥ 2 баллов (явный сепсис по критериям программы «Сепсис-3», 2016) получены только у пациентов с тяжелым течением SIRS (у 7 – в основной и у 5 пациентов в контрольной группах). Согласно оценочным данным шкалы SOFA шанс выявления сепсиса у больных с тяжелым течением SIRS составил 0,778 ($n=7/16$) в основной и 0,417 ($n=5/12$) в контрольной группах (0,444-7,853 для 95 % ДИ). При первичной оценке в основной группе преобладали пациенты с риском сепсиса (ОШ=1,867). Но, при суммации данных динамического контроля, с учетом развития тяжелой SIRS ещё у 4 пациентов основной (индекс SOFA ≥ 2 баллов у 2-х) и 9 пациентов контрольной групп (индекс SOFA ≥ 2 баллов у пяти) проведен перерасчет шансов с включением этих пациентов. Перерасчет показал, что в основной группе Ш=0,450, а в контрольной Ш=0,476 (ОШ=0,945, при S=0,556, 0,318-2,808 для 95 % ДИ). То есть, в контрольной группе с течением времени риск развития сепсиса оказался выше из-за пролонгации органосохраняющего лечения.

Анализ данных основной и контрольной групп показал, что в большинстве случаев первичная клиническая оценка тяжести SIRS в большинстве случаев коррелирует с показателями лейкоцитарных индексов, но у больных СДС выявлены некоторые отклонения от стандартных показателей. Так, низкие значения показателя ЛИИ более характерны для подгруппы с легким течением (37,8 % в основной и 33,3 % в контрольной группе), но может встречаться и в подгруппе средней тяжести (11,1 % в основной и 10,5 % в контрольной группе), тяжелого течения SIRS (8,3 % в контрольной группе). Напротив, высокие значения показателя ЛИИ иногда могут быть получены в подгруппах с легким течением SIRS (7,7 % в основной и 4,7 % в контрольной группе). Для ИЯС риск расчета отклонений

от стандартных показателей в подгруппах встречается реже, чем для ЛИИ. Показатели ИЯС более 1,0 у.е. (тяжелая степень) не получены в подгруппах с легким клиническим течением SIRS ни в основной, ни в контрольной группе. Но, в целом, высокие показатели ИЯС ($> 0,2$ у.е.) встречаются у абсолютного большинства пациентов со средней степенью и тяжелым течением SIRS (80,6 %-81,3 % в основной группе, 68,4 %-75,0 % в контрольной группе). Это характеризует низкую скорость регенерации нейтрофилов и моноцитов и сокращение продолжительности их циркуляции в кровяном русле у больных СД. При этом и нормальные значения показателя ИЯС встречаются достаточно часто, как при средней тяжести SIRS (13,9 % в основной и 26,3 % в контрольной группе), так и при тяжелом течении SIRS (12,5 % в основной и 25,0 % в контрольной группе).

Аналогичные отклонения получены и для показателей ПКТ. Максимально высокие значения ПКТ получены у больных с тяжелым течением SIRS, с превышением усредненных нормальных показателей в 93,8 % случаев. По уровню значимости показатель ПКТ наиболее высоко положительно коррелирует с клиническим течением и со значениями ЛИИ у больных со средней степенью и тяжелым течением SIRS больных основной группы. У всех больных основной группы с выявленной бактериемией ($n=16$) показатели ПКТ всегда были на высоком уровне (8,2-12,8 нг/мл) независимо от клинической степени тяжести SIRS.

Оценка типов воспалительной реакции показала значительную вариабельность иммунореактивности у больных с SIRS и СДС. Классический должный гиперергический ответ встречается в среднем с одинаковой частотой у больных основной и контрольной групп. При суммарном расчете по подгруппам, независимо от тяжести SIRS, такой ответ был получен у 40,1 % больных основной и 39,8 % больных контрольной группы, что показало сопоставимые результаты. При средней тяжести и тяжелом течении SIRS гиперергический ответ встречается значительно чаще (66,6 % и 62,5 % в

основной, 57,9 % и 66,6 % в контрольной группе). Низкий удельный вес такого ответа чаще всего был связан именно с изменениями значений ЛИ и ИИР в сторону их понижения, что стало причиной появления гипоергического и промежуточного типа воспалительного ответа (несоответствие результатов значений ЛИИ, ЛИ и ИИР, не укладывающихся в картину гипер- или гипоергического типа за счет снижения ЛИИ). Такой промежуточный тип реакции также можно отнести к иммунодепрессивному варианту, но не за счет дисбаланса ЛИ и ИИР, а за счет снижения расчетного показателя ЛИИ.

В общепринятом понимании при септических реакциях лейкопенические состояния характеризуют более глубокие иммунные нарушения, что и отображается у больных с ГНП СДС, особенно с с хроническими и часто рецидивирующими ГНП, независимо от типа СД и его компенсации. Гипоергический и промежуточный ответ суммарно был получен у 85 (59,9 %, Ш=1,491) больных основной и у 71 (70,2 %, Ш=1,511) больных контрольной группы при наличии клинически определяемой SIRS (0,600-1,625 для 95 % ДИ; ОШ=0,987 при S=0,254). Выявление гипоергического или промежуточного типа ответа требует назначения иммунокорректирующего лечения и требует дальнейшего изучения для оценки его эффективности.

В целом, в большинстве случаев, показатели ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР, ПКТ коррелируют с тяжестью SIRS по клинической оценке состояния и по шкалам SOFA. Максимальный уровень корреляции отмечен для показателей ЛИИ и ПКТ. Бактериемия может выявляться в различных группах, в равной мере независимо от степени тяжести SIRS. Но это лишь подчеркивает её значимость для определения сепсиса и отличительную особенность у больных СД, когда клиническая картина SIRS нивелируется гипоергическим иммунным ответом.

Изучение бактериологического профиля раневого отделяемого и гемокультур у больных основной и контрольной групп показало наличие тенденции к расширению спектра метициллин- и ванкомицин-резистентных штаммов, с появлением ранее крайне редко выявляемых изолятов (*Acinetobacter lwoffii*, *Clostridium pneumoniae*, *Pseudomonas vulgaris*) и рост случаев ассоциативной микрофлоры. Как в отделяемом из ран, так и в гемокультуре, у больных обеих групп чаще всего выявлен *Staphylococcus aureus*, с тенденцией к росту MRSA штаммов в основной группе (прирост удельного веса MRSA среди изолятов *Staphylococcus aureus* с 20,0 % до 46,2 %). Проведенный анализ результатов бактериологических исследований гемокультуры лишь у 16 (11,2%; Ш=0,113) больных основной и у 12 (10,1 %, Ш= 0,102) больных контрольной группы позволил выявить SIRS с бактериемией (ОШ=1,108, 95 % ДИ=0,504–2,435, S=0,402), что подтверждает данные других авторов о невысоком удельном весе бактериемий в диагностике септических состояний.

Трофические язвы имели свою специфику не только в клиническом течении, как частый вариант развития глубоких флегмон и очагов остеодеструкции, так и при анализе бактериограмм. При анализе микробиоценоза дистальных пенетрирующих глубоких язв у больных с синдромом диабетической стопы выявлены некоторые особенности раневой микрофлоры. В рамках данного исследования бактериологическое исследование отделяемого из трофических язв показало наличие ассоциативной (n=26/32, 81,3 %) полирезистентной (ванкомицин-резистентные штаммы – 5/32, 12,5 %; *Pseudomonas aeruginosa* – 6/32, 15,6 %) микрофлоры.

Высокий удельный вес и выделенной резистентной сапрофитной микрофлоры с преобладанием *Staphylococcus epidermidis* – 7/32, 21,8 %, *E. Coli* – 5/32, 12,5 %, *Proteus mirabilis et vulgaris* – 5/32, 12,5 %). Первичный уровень контаминации в большинстве случаев (n=28/32) превышал 104

КОЕ/г для каждого из выделенных в культуре изолятов. В динамике уровень контаминации снижался (в среднем до 103 КОЕ/г), но отсутствие роста микрофлоры в раневом отделяемом при контрольном исследовании после 7 суток было получено только у 6/32 пациентов.

В случаях летальных исходов в основной группе выявлена контаминация *St. aureus* (n=9/11), в том числе MRSA ванкомицин-резистентным штаммом (MRSA n=3/9), а также *Ent. faecalis* (n=1/11) и *Pseudomonas aeruginosa* (n=1/11) в раневом отделяемом. Положительная гемокультура в этих случаях была у 9 из 11, во всех случаях совпадавшая с результатом бактериологического исследования раневого отделяемого. В контрольной группе были получены сходные результаты бактериологических исследований, также с преобладанием *St. aureus* (n=10/12, MRSA n=2/10). В остальных случаях были выявлены *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus epidermidis*.

Результаты бактериологических исследований показали стабильно высокую чувствительность возбудителей к карбапенемам, цефалоспорином III поколения, эртапенему, макролидам (азитромицин) и метронидазолу для штаммов как в монокультуре, так и в ассоциациях. В основе выбора препаратов для антибактериальной терапии при наличии признаков SIRS придерживались принципа эмпирической стартовой де-эскалационной политерапии (2-3 препарата) с последующей коррекцией в зависимости от результатов бактериологических исследований и с учетом анализов резистентности к антимикробным препаратам, проведенных в предыдущие годы в клинике.

С учетом анализа летальности в контрольной группе, где у 2-х умерших было отмечено персистирующее течение сепсиса после отмены антибактериальной терапии, несмотря на радикальную санацию очага, в основной группе после бактериологического исследования выбирали препараты для пролонгированной антибактериальной терапии. Основными

ориентирами для прекращения общей антибактериальной терапии являлись нормализующиеся лабораторные показатели SIRS (лейкоцитарные индексы, ПКТ, отсутствие бактериемии).

Средняя продолжительность антибактериальной терапии в основной группе при этом составила $17,2 \pm 2,4$ дня, а в контрольной группе – $13,6 \pm 2,2$ дня.

Общие принципы лечения были построены на быстром устранении ГНП НК, с последующим закрытием раневого дефекта, с учетом стремления к максимальному органосохраняющему воздействию. В обеих группах при наличии SIRS выполняли широкое вскрытие гнойного очага с опережающим рассечением и иссечением пораженных тканей (вскрытие флегмон, некрэктомии, иссечения сухожилий и фасциально-апоневротических образований вовлеченных в гнойный процесс). Для регионарного введения антибактериальных препаратов широко использовали ВАТ (33,1 % больных контрольной и 14,8 % больных основной группы), а для очищения ран и подготовки их к пластическому закрытию – регионарное вакуумное воздействие, иногда в сочетанном варианте.

Динамический контроль течения раневого процесса при сочетанном использовании ВАТ и вакуумного лечения показал значимое снижение уровня бактериальной контаминации при использовании методов регионарного воздействия у пациентов (в 2,6 раза к 6-8 суткам лечения). Это позволило сократить сроки очищения ран и перехода их во II фазу течения раневого процесса, ускорило процесс подготовки к окончательному закрытию РД, снизило риск развития тендовагинита и глубоких гнойных затеков.

Накопленный опыт изменил стратегию использования ВАТ в клинике, который показал значимость метода практически только для стартовой антибактериальной регионарной терапии в комплексе общего

антибактериального лечения в ближайшем (2-4 суток) периоде после первичного органосохраняющего санирующего вмешательства. Надежды на улучшение перфузии путем ВАТ не оправдали себя из-за малой эффективности и кратковременности воздействия, особенно в условиях выраженных нарушений трофики (P_{2-3}). Значительно расширились возможности улучшения трофики у этих больных за счет выполнения малоинвазивных интервенционных методов рентгенэндоваскулярной хирургии (баллонная ангиопластика, стентирование). В контрольной группе удельный вес больных на различных этапах подвергшихся РЭВХ лечению составил 25,4 % ($n=30$, $Ш=0,341$), а в основной группе – 33,8 % ($n=48$, $Ш=0,511$) ($ОШ=1,498$, 95 % $ДИ=0,872-2,573$, $S=0,276$) при сопоставимом удельном весе перфузионных нарушений уровня P_{2-3} (в основной группе 71,13 % ($n=101$), а в контрольной группе 75,42 % ($n=89$)). РЭВХ вмешательства значительно улучшали перфузию и способствовали, в том числе, повышению локальной доступности антибактериальных препаратов. Но у 2-х больных контрольной и у 1 больного основной группы после выполнения первым этапом РЭВХ вмешательств возникло прогрессирование SIRS с 1 летальным исходом в контрольной группе. В последующем у большинства больных основной группы при наличии SIRS предпочтение отдавали первичным санирующим вмешательствам с последующей ангиохирургической коррекцией.

В рамках исследования проведена оценка попыток продолжения консервативной антибактериальной терапии у больных для органосохраняющего лечения при наличии стойкой SIRS, без признаков регрессии, в течение более 7 суток ($n=22/118$; 18,6 %).

Анализ показал, что относительный риск развития сепсиса повышался в 1,7 раза ($ОРР=1,55$), а часть умерших больных ($n=4/12$) составили больные именно этой подгруппы из-за нарастания MODS. В отличие от больных

основной группы оценка течения SIRS проводилась только на основании клинических данных.

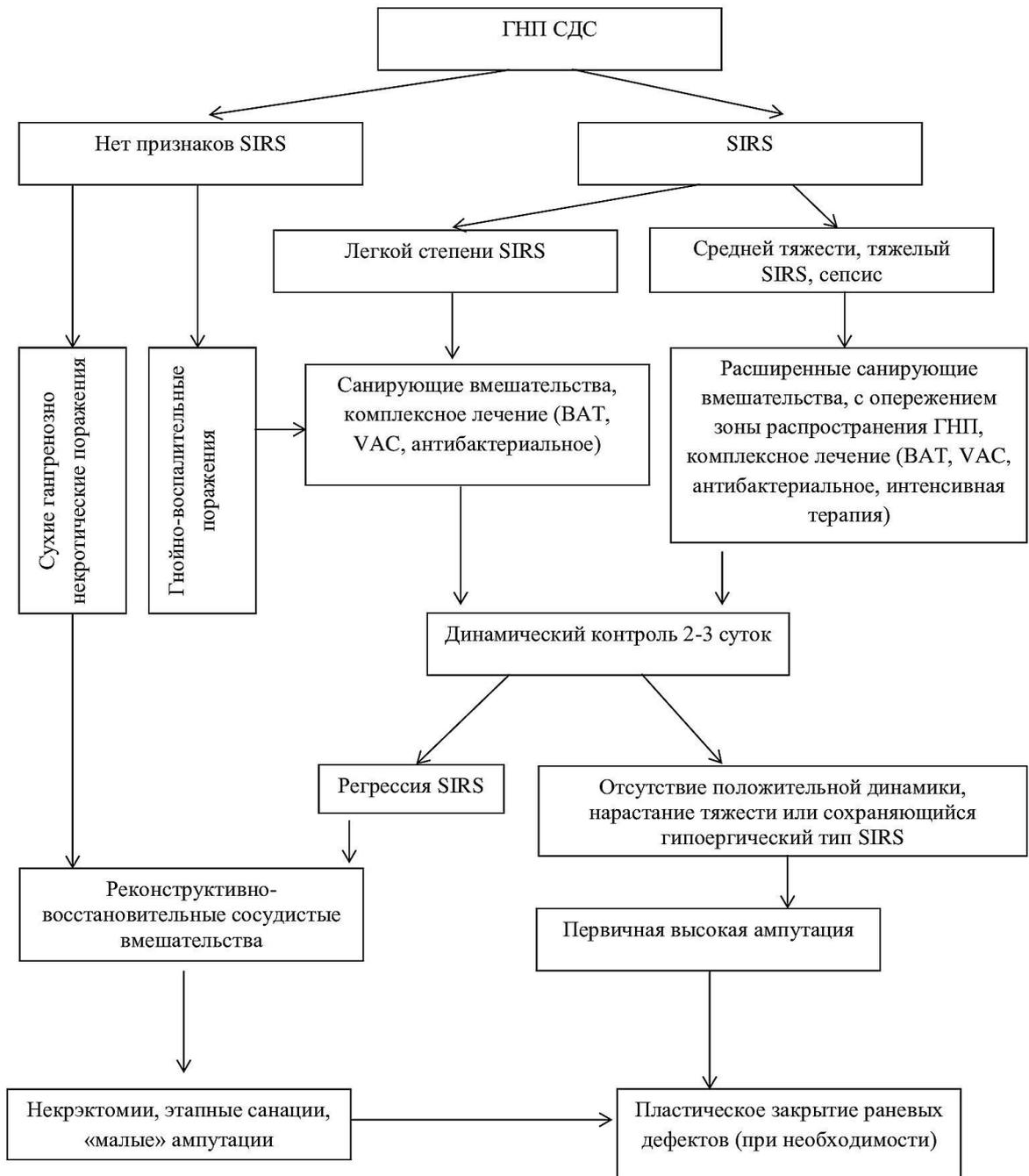
Анализ частоты выполнения высоких ампутаций и летальности показал, что высокие ампутации в основной группе выполнены у 18,31 % ($n=26/142$, $Ш=0,224$) больных и у 21,18 % ($n=25/118$, $Ш=0,269$) больных контрольной группы ($ОШ=0,834$, 95 % ДИ=0,452-1,539, $S=0,313$). Удельный вес реампутаций в основной группе – 4,16 %, а в контрольной группе – 33,33 % с $ОШ=11,627$. При этом средняя продолжительность лечения до выполнения высоких ампутаций в основной группе составила $3,4\pm 1,2$ дня, а в контрольной – $7,8\pm 1,4$ дня.

При изучении летальности максимальный уровень был отмечен среди пациентов с первичным тяжелым уровнем и прогрессирующим развитием SIRS. Так, летальность в основной группе составила 7,75 % ($n=11/142$), а в контрольной группе – 10,12 % ($n=12/118$).

По данным бактериологических исследований наиболее частым контаминационным изолятом раневого отделяемого и гемокультуры, как у выживших, так и умерших больных, остается *St. aureus* (MSSA штамм). Этот факт оставляет надежды на успешное использование современных антибактериальных препаратов, эффективных в отношении *St. aureus*, с учетом все чаще встречающихся штаммов MRSA. Следует учитывать некоторый риск прогрессирования SIRS при отсрочке выполнения санлирующего вмешательства в пользу первичного РЭВХ вмешательства, влияющего на летальность.

С учетом полученных результатов был разработан алгоритм действий в зависимости от выраженности SIRS (Рисунок 16).

Рисунок 16. Алгоритм лечения гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы



ВЫВОДЫ

1. Основными причинами развития SIRS у больных с СДС являются глубокие флегмоны и осложненные трофические язвы (74,64 % больных) уровня D₂ с субкритическими нарушениями кровообращения уровня P₂, средними размерами раневых дефектов E₂ и выраженными нарушениями чувствительности S₂₋₃. по классификации PEDIS. Риск развития сепсиса (тяжелого течения SIRS) при первичной оценке состояния выявлен у 11,27 % больных.

2. Основные диагностические критерии SIRS и сепсиса лежат в комплексной оценке клинического состояния и данных исследований с использованием шкалы SOFA, дополненной маркерами воспалительного ответа. Наибольшей информативностью в диагностике сепсиса при сопоставлении клинических и лабораторных критериев обладают показатели лейкоцитарных индексов интоксикации, уровня прокальцитонина крови, отображающие прогрессирование SIRS с высокой степенью корреляции со шкалой SOFA ($R_{xy} > 0,7$).

3. У больных с СДС существует высокий риск развития гиперергического и промежуточного типа реакций, нивелирующих клиническую картину SIRS, и выявленных у 59,9 % (Ш=1,491/0,670) больных основной и у 70,2 % (Ш=1,511/0,661) больных контрольной групп, что необходимо учитывать, отдавая предпочтение лабораторным маркерам при построении диагностической и лечебной программ.

4. При выявлении тяжелого или прогрессирующего течения SIRS (Ш=0,450-0,476), подтвержденного лабораторными критериями (высокий уровень ЛИИ, ПКТ, выявленная бактериемия), а также при гипоергическом типе воспалительной реакции при выборе первичной тактики следует отдавать предпочтение первичной высокой ампутации в срочном порядке. Основными причинами прогрессирования SIRS и развития септических осложнений являются в этих случаях пролонгация консервативной тактики и неадекватная хирургическая санация гнойно-некротического очага.

5. Разработанная тактика комплексной диагностики и лечения сепсиса позволила снизить летальность у больных с ГНП СДС и признаками SIRS с 10,12 % до 7,75 %, удельный вес выполнения высоких ампутаций уменьшить с 21,18 % до 18,31 %, а реампутаций – с 33,33 % до 4,16 %.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении признаков SIRS у больных с ГНП СДС необходимо провести комплексную оценку с включением клинических характеристик по шкале SOFA (экспресс-шкала Quick SOFA в экстренном порядке) и лабораторных методов (развернутый общий анализ крови с расчетом лейкоцитарных индексов, уровень ПКТ, бактериологическое исследование раневого отделяемого и крови) для определения степени тяжести воспалительного синдрома.
2. Для стартовой антибактериальной терапии у больных с признаками SIRS на фоне ГНП СДС следует ориентироваться на данные регионального мониторинга микробиоценоза и чувствительности к антибактериальным препаратам. При отсутствии таких данных следует отдавать предпочтение препаратам цефалоспоринов III-IV поколений в сочетании с азитромицином и метронидазолом. При явном сепсисе антибактериальная терапия должна носить продленный характер с учетом результатов бактериологических исследований. Критериями для её прекращения являются нормализующиеся лабораторные показатели SIRS (лейкоцитарные индексы, ПКТ, отсутствие бактериемии).
3. При гиперергическом или промежуточном типе воспалительной реакции в комплекс лечения необходимо включать иммунокорректирующие препараты.

4. У больных с признаками раневого сепсиса и перфузионными нарушениями уровня P₂₋₃ на фоне ГНП СДС в первую очередь необходимо выполнять санацию гнойно-воспалительного очага с последующей ангиохирургической коррекцией.

5. Для локального подавления очага инфекции в комплексе лечения следует использовать все методы санации, но при выявлении первичной тяжелой или прогрессирующей в течение 3-4 суток SIRS, положительной гемокультуры (явный сепсис) необходимо выставлять показания для первичной высокой ампутации для радикального устранения очага первичной инфекции.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Багненко, С. Ф. Холангит и билиарный сепсис: проблема и пути решения [Текст] / С. Ф. Багненко, С. А. Шляпников, А. Ю. Корольков // Вестник хирургии. – 2009. – Т. 168, № 3. – С. 17–20.
2. Бактериологическая и молекулярно-генетическая верификация бактериемии у ВИЧ-инфицированных больных [Текст] / Н. С. Соловьева [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2014. – Т. 16, № 4. – С. 248–253.
3. Бархатова, Н. А. Использование условий абактериальной среды в комплексном лечении генерализованных форм инфекции мягких тканей на фоне сахарного диабета [Текст] / Н. А. Бархатова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90, № 1. – С. 58–61
4. Бархатова, Н. А. Критерии диагностики СЕПСИС-2 И СЕПСИС-3: размышления клинициста [Текст] / Н. А. Бархатова // Нестираемые скрижали: сепсис et cetera : материалы XI Всероссийской конференции Ассоциации общих хирургов и Российской Ассоциации специалистов хирургической инфекции (РАСХИ) с международным участием / под ред. проф. А.Б. Ларичева. – Ярославль, 2020. – С. 34–38.
5. Бенсман, В. М. Хирургия гнойно-некротических осложнений диабетической стопы [Текст] : руководство для врачей / В. М. Бенсман. – Второе переработанное и дополненное издание. – Москва : ИД Медпрактика-М, 2015. – 496 с.

6. Бурмасова, П. И. Сравнительный анализ лейкоцитарных индексов клеточной реактивности у больных язвенной болезнью ДПК в стадии обострения, ремиссии и здоровых [Текст] / П. И. Бурмасова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. – 2015. – Т. 5, № 8. – С. 1113–1114.

7. Вельков, В. В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин [Текст] / В. В. Вельков. – Москва : ЗАО «ДИАКОН», 2015. – 117 с.

8. Вельков, В. В. Пресепсин–новый высокоэффективный биомаркер сепсиса [Текст] / В. В. Вельков // Лабораторна діагностика. – 2012. – Т. 3, № 61. – С. 64–70.

9. Вельков, В. В. Прокальцитонин в диагностике критических состояний [Текст] / В. В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2009. – № 10. – С. 49–55.

10. Вельков, В. В. С-реактивный белок–структура, функция, методы определения, клиническая значимость [Текст] / В. В. Вельков // Лабораторная медицина. – 2006. – № 8. – С. 1–7.

11. Галь, И. Г. Организация специализированной медицинской помощи больным с критической ишемией стопы в условиях многопрофильного стационара [Текст] / И. Г. Галь, М. Ю. Горбенко, С. Ю. Слепнев // Международный журнал интервенционной кардиологии. – 2013. – Вып. 35. – С. 34–35.

12. Глухов, А. А. Результаты лечения пациентов с гнойно-некротическими осложнениями синдрома диабетической стопы с применением программируемых технологий [Текст] / А. А. Глухов, В. А. Сергеев, Г. А. Семенова // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2018. – Т. 177, № 6. – С. 63–68.

13. Гнойно-инфекционные заболевания при сахарном диабете [Текст] / А. А. Кульчиев [и др.] // Альманах мировой науки. – 2016. – № 4-1 (7). – С. 69–75.
14. Грувер, К. П. Актуальные аспекты сепсиса [Текст] / К. П. Грувер, В. Б. Белобородов, Т. Н. Кузьменко // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – Т. 56, № 3-4. – С. 35–40.
15. Грувер, К. П. Клиническое значение бактериемии у больных сепсисом [Текст] / К. П. Грувер, В. Б. Белобородов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 1. – С. 90–97.
16. Давыдов, Ю. А. Вакуум-терапия и раневой процесс [Текст] / Ю. А. Давыдов, А. Б. Ларичев. – Ярославль, 1995. – 144 с.
17. Динамика показателей воспалительного процесса язвенно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы при применении экзогенного монооксида азота и внутриартериальной терапии [Текст] / И. В. Суздальцев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 6. – С. 76.
18. Доброквашин, С. В. Опыт хирургического лечения синдрома диабетической стопы [Текст] / С. В. Доброквашин, Р. Р. Якупов // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91, № 5. – С. 630–633.
19. Зайцева, Е. Л. Роль факторов роста и цитокинов в репаративных процессах в мягких тканях у больных сахарным диабетом [Текст] / Е. Л. Зайцева, А. Ю. Токмакова // Сахарный диабет. – 2014. – № 1. – С. 57–62.
20. Захарова, Н. В. Применение деэскалационного подхода к антибиотикотерапии в лечении инфекционных осложнений термических ожогов [Текст] / Н. В. Захарова, Д. С. Медведев // Вестник Санкт-

Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3, № 1. – С. 97–100.

21. Звягин, А. А. Биомаркеры при проведении интенсивной терапии сепсиса [Текст] / А. А. Звягин, В. С. Демидова, Г. В. Смирнов // Раны и раневая инфекция. Журнал имени проф. Б. М. Костючёнка. – 2019. – Т. 6, № 1. – С. 34–38.

22. Звягин, А. А. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии [Текст] / А. А. Звягин, В. С. Демидова, Г. В. Смирнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 2. – С. 53–57.

23. Земляной, А. Б. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы. Патогенез, диагностика, клиника, лечение [Текст] : автореф. дис... доктора мед. наук : спец. 14.00.27: защищена 2003 г. / Земляной Александр Борисович. – Москва, 2003. – 45 с.

24. Иващенко, В. В. Патогенез „застывшей раны” при синдроме диабетической стопы и методы восстановления микроциркуляции [Текст] / В. В. Иващенко // Клінічна хірургія. – 2003. – № 11. – С. 48.

25. Игнатович, И. Н. Хирургия и ангиология диабетической стопы [Текст] / И. Н. Игнатович, Г. Г. Кондратенко. – Минск : БГМУ, 2013. – 304 с.

26. Изменение показателей гемопоза у больных сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от наличия сосудистых осложнений [Текст] / Т. П. Бондарь [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 4. – С. 783–786.

27. Инновационные лабораторные технологии в диагностике сепсиса [Текст] / И. М. Устьянцева [и др.] // Политравма. – 2018. – № 1. – С. 52–59.

28. Информативность бактериологического исследования костной ткани в диагностике остеомиелита при синдроме диабетической стопы [Текст] / В. О. Цветков [и др.] / Сахарный диабет. – 2019. – Т. 22, № 5. – С. 428–435.

29. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные [Текст] / А. П. Колесниченко [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 4. – С. 11–17.

30. Исследование системы крови в клинической практике [Текст] / Г. И. Козинец [и др.] ; под ред. Г. И. Козинца, В. А. Макарова. – Москва : «Триада-Х», 1997. – 480 с.

31. Казачкова, Н. В. Динамика причин смертности от сахарного диабета [Текст] / Н. В. Казачкова, В. А. Кисляков // Успехи современного естествознания – 2008. – № 5. – С. 23–25.

32. Капшитарь, А. В. Сепсис как причина летальных исходов после ампутации нижней конечности на уровне бедра вследствие гангрены у больных синдромом диабетической стопы [Текст] / А. В. Капшитарь, А. А. Капшитарь // Сучасні медичні технології. – 2019. – № 2 (1). – С. 29–35.

33. Кисляков, В. А. Синдром диабетической стопы: комплексный подход к лечению [Текст] / В. А. Кисляков, В. Н. Оболенский, И. А. Юсупов // Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2016. – № 12. – С. 768–770.

34. Клиническое значение содержания проадренomedулина в крови у пациентов с сепсисом [Текст] / В. А. Руднов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16, № 5. – С. 36–42.

35. Ключкин, И. В. Современные методы диагностики при синдроме диабетической стопы [Текст] / И. В. Ключкин, Р. И. Фатыхов // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, №. 2. – С. 298–301.

36. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических форм диабетической стопы [Текст] / О. И. Дубровщик [и др.] // Хирургия Беларуси на современном этапе : материалы XVI съезда хирургов Республики Беларусь и Республиканской научно-практической конференции «Хирургия Беларуси на современном этапе»; Гродно, 1-2 ноября 2018 г. : в 2-х ч. / под ред. Г. Г. Кондратенко. – Гродно, 2018. – Ч. 2. – С. 134–137.

37. Кондратенко, П. Г. Хирургическая инфекция (Практическое руководство) [Текст] / П. Г. Кондратенко, В. В. Соболев – Донецк, 2007. – 512 с.

38. Корымасов, Е. А. Методы сосудистой хирургии в комплексном лечении гнойно-некротической формы синдрома диабетической стопы [Текст] / Е. А. Корымасов, А. М. Аюпов, С. Ю. Пушкин // Альманах ин-та хирургии им. А. В. Вишневского. – 2009. – № 2. – С. 124.

39. Косинец, А. Н. Синдром диабетической стопы [Текст] / А. Н. Косинец, А. А. Зеньков. – Витебск : ВГМУ, 2003. – 214 с.

40. Кривощёков, Е. П. Патогенетическое лечение осложнений синдрома диабетической стопы [Текст] / Е. П. Кривощёков, Е. Б. Ельшин, В. Е. Романов // Практическая медицина. – 2017. – № 6 (107). – С. 77–84.

41. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция [Текст] / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – 2-е изд. – Москва : Медицина, 1991. – 592 с.

42. Кузин, М. И. Раны и раневая инфекция [Текст] / М. И. Кузин, Б. М. Костюченко. – 3-е изд. – Москва : Медицина, 2002. – 784 с.

43. Кузин, М. И. Синдром системного ответа на воспаление [Текст] // Хирургия. – 2000. – № 2. – С. 54–59.

44. Ларичев, А. Б. Снова о сепсисе: философия диалектического единства дефиниции и клинической практики [Текст] / А. Б. Ларичев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2015. – № 10. – С. 84–87.

45. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности как показатель наличия гипо-и гиперэргического вариантов неонатального сепсиса [Электронный ресурс] / Д. О. Иванов [и др.] // Терапия и педиатрия : мнения, советы, статьи. – 2005. – Режим доступа: <http://www.pediatriya-terapiya.ru/stati/pediatriya/leykotsitarnyie-indeksyi-kletochnoy-reaktivnosti-kak-pokazatel-nalichiya-gipo-i-giperergicheskogo.html>
%E0%F2%E0%EB%FC%ED%EE%E3%EE+%F1%E5%EF%F1%E8%F1%E0,
свободный (дата обращения : 10.12.2021).

46. Лечебно-диагностический алгоритм при синдроме диабетической стопы: стандарты и новые технологии [Текст] / В. Н. Оболенский [и др.] // Международный эндокринологический журнал. – 2012. – № 5 (45). – С. 81–94.

47. Лечение больных с синдромом диабетической стопы «Ронколейкином» [Текст] / С. Н. Стяжкина [и др.] // Наука и образование сегодня. – 2017. – № 5 (16). – С. 77–79.

48. Лечение обширных гнойно-некротических процессов на голени у больных с нейропатической формой синдрома диабетической стопы [Текст] / В. Т. Кривихин [и др.] // Альманах клинической медицины. – 2014. – № 32. – С. 8–11.

49. Липин, А. Б. Способы коррекции нарушений иммунитета у больных с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы

[Текст] / А. Н. Липин, А. Б. Белевитин, В. О. Срабионов // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2008. – № 4. – С. 19–23.

50. Максимов, А. В. Периоперационный контроль эффективности эндоваскулярных реконструкций берцовых артерий при ишемической форме синдрома диабетической стопы [Текст] / А. В. Максимов, Э. А. Гайсина, Р. М. Нуретдинов // Практическая медицина. – 2015. – Т. 1, № 4 (89)– С. 93–96.

51. Мальцева, Л. А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия [Текст] / Л. А. Мальцева, Л. В. Усенко, Н. Ф. Мосенцев. – Москва : МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.

52. Матмуротов, К. Ж. Анализ эффективности малоинвазивных методов в лечении диабетической гангрены нижних конечностей [Текст] / К. Ж. Матмуротов, И. С. Саттаров, Д. Н. Сайтов // Медицинский журнал Узбекистана. – 2018. – № 6. – С. 25–29.

53. Международное соглашение по диабетической стопе [Текст]. – Москва : Издательство «Берег», 2000. – 96 с.

54. Миронов, В. И. Раневой процесс: современные аспекты патогенеза [Текст] / В. И. Миронов, И. И. Гилёва // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – № 6. – С. 20–25.

55. Моррисон, В. В. Значение определения концентрации прокальцитонина плазмы крови в диагностике септических состояний [Текст] / В. В. Моррисон, А. Ю. Божедомов // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 2. – С. 261–267.

56. Набиев, М. Х. Нарушения и коррекция иммунного статуса при осложненных формах синдрома диабетической стопы [Текст] / М.

Х. Набиев, Дж. А. Абдуллоев, Т. Г. Гайратов // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. – 2018. – № 1. – С. 59–64.

57. Некоторые аспекты общности патогенеза сахарного диабета 2 типа и псориаза [Текст] / Ю. М. Штода [и др.] // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 647–654.

58. Новый подход к лечению пациентов с критической ишемией при нейроишемической форме синдрома диабетической стопы: анализ первых результатов [Текст] / И. Н. Игнатович [и др.] // Медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 67–71.

59. Окамура, И. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса [Электронный ресурс] / И. Окамура, Р. Томэ // Лаборатория. Журнал для врачей. – 2014. – Режим доступа : <http://www.diakonlab.ru/files/Docs/SciArticles/OkamuraP-SEParticleRUS.pdf>, свободный (дата обращения: 10.12.2021).

60. Особенности хирургического лечения синдрома диабетической стопы [Текст] / А. И. Рундо [и др.] // Новое в хирургии: наука, практика, обучение : республиканская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 100-летию кафедры общей хирургии БГМУ ; Минск, 24 сентября 2021 г. – Минск, 2021. – С. 244–248.

61. Оптимизация местного лечения раневых дефектов у пациентов с синдромом диабетической стопы [Текст] / А. Г. Сонис [и др.] // Международный научно-исследовательский журнал – 2017. – № 02 (56), Часть 2. – С. 47–48.

62. Остеомиелит диабетической стопы: баланс между радикальным хирургическим лечением и пролонгированной антибиотикотерапией с позиции хирурга [Текст] / В. О. Цветков [и др.] // CONSILIUM MEDICUM. – 2020. – Т. 22, № 4. – С. 61–65.

63. Охунов, А. О. Диагностика и лечение тяжелых форм гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей на фоне сахарного диабета [Текст] / А. О. Охунов, У. И. Пулатов // Проблемы современной науки и образования. – 2018. – № 8 (128). – С. 82–88.

64. Патент на корисну модель № 40802 Україна, МПК (2009) А 61 В 17/00. Спосіб відстроченого аутопластичного закриття ран кукс кінцівок [Текст] / Є. Р. Балацький, В. В. Іващенко, К. К. Скворцов, Ю. І. Журавльова, Д. П. Подурець, О. В. Коноваленко ; заявник та патентовласник Донецький національний медичний університет ім. М. Горького. – № u200813649; заявлено 26.11.2008, опубл. 27.04.2009, Бюл. № 8. – 2 с.

65. Патент 2301626 Россия, МКИ А61В10/00. Способ определения площади дефекта кожи и контроля ее изменений [Текст] / Ю. П. Савченко, С. Р. Федосов, А. М. Плаксин – № 2005135783/14 ; заявл. 01.11.2005; Опубл.01.2006; Приоритет 18.11.2007

66. Первушин, Ю. В. СОЭ и СРБ: что предпочтительней? [Текст] / Ю. В. Первушин, В. В. Вельков, Л. С. Путренко // Лаборатория. – 2007. – № 1. – С. 1–9.

67. Петров, С. В. Общая хирургия [Текст] : учебник / С. В. Петров. – 4-е издание, переработанное и дополненное. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 832 с.

68. Попандопуло, А. Г. Клітинно-тканинні технології у лікуванні хронічних виразково-раневих дефектів нижніх кінцівок [Текст] : дис... доктора мед. наук : 14.01.03 : захищена 06.06.2007 р. / Попандопуло Андрій Геннадійович ; АМН України; Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В. К. Гусака. – Донецьк, 2007. – 369 с.

69. Приказ МЗ СССР № 535 от 22.04.1985 г. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования,

применяемых в клиничко-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений [Текст]. – Москва, 1985. – 62 с.

70. Применение длительной внутриартериальной катетерной терапии (ДВАКТ) после реваскуляризации артерий нижних конечностей на фоне сахарного диабета [Текст] / Б.Д. Бабаджанов [и др.] // Раны и раневые инфекции : материалы 2 Международного Конгресса, 14-17 октября 2014 г. – Москва, 2014. – С. 61–63.

71. Применение современных технологий в лечении гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы [Текст] / М. Д. Дибиров [и др.] // Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б. В. Петровского. – 2016. – № 2. – С. 60–70.

72. Проблемы инфузионно-трансфузионного лечения сепсиса при сахарном диабете [Текст] / С. А. Абдуллаев [и др.] // Проблемы науки. – 2021. – № 7 (66). – С. 60–63.

73. Прошин, А. В. Состояние иммунного статуса и динамика раневого процесса у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы [Текст] / А. В. Прошин // Вестник Новгородского гос. университета. – 2012. – № 67. – С. 74–77.

74. Пути повышения эффективности антибактериального лечения гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы (СДС) [Текст] / С. Б. Базлов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2010. – № 9 (123). – С. 27–30.

75. Пути снижения частоты высоких ампутаций, постампутационных осложнений и летальности при синдроме диабетической стопы [Текст] / В. М. Бенсман [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б. М. Костючёнка. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 12–23.

76. Резникова, О. И. Прокальцитонин и пресепсин как диагностические маркеры септических состояний [Текст] / О. И. Резникова // Клинико-лабораторный консилиум. – 2014. – № 1 (48). – С. 60.

77. Результаты применения биологического маркера сепсиса пресепсина [Текст] / М. А. Досов [и др.] // MEDICINE (Almaty). – 2017. – № 4 (178). – С. 259–263.

78. Репина, Е. А. Факторы врожденного иммунитета при сахарном диабете 1 типа [Текст] / Е. А. Репина // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 5 (часть 1). – С. 72–79.

79. Рисман, Б. В. Лечение гнойно-некротических осложнений синдрома диабетической стопы [Текст] : дис. ... доктора мед. наук : 14.01.17 : защищена сентябрь 2011 г. / Рисман Борис Винеаминович : Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2011. – 219 с.

80. Руднов, В. А. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги [Текст] / В. А. Руднов, В. В. Калабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С. 4–11.

81. Свиридов, Н. В. Комплексное хирургическое лечение гнойно-некротических поражений стоп у больных сахарным диабетом [Текст] / Н. В. Свиридов, В. Ю. Михайличенко, Н. Н. Бондаренко. – Донецк : Юго-Восток, 2014. – 280 с.

82. Сепсис [Текст] / М. И. Лыткин [и др.] // Большая медицинская энциклопедия: в 30-ти томах / глав. ред. Б. В. Петровский. – 3-е изд. – Москва : Сов. энциклопедия, 1974. – Т. 23. – С. 114–132.

83. Сепсис : классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение [Текст] / под ред. Б. Р. Гельфанда. – Москва : МИА-МЕД, 2017. – 408 с.
84. Сепсис с позиций доказательной медицины [Текст] / А. М. Карсанов [и др.] // Главный врач. – 2015. – № 4 (46). – С. 51–53.
85. Современное патогенетическое лечение ран диабетической стопы / Е. П. Кривощёков [и др.] // Sciences of Europe. – 2018. – № 25. – С. 37–40.
86. Сравнительная оценка показателей микроциркуляции и регионарной гемодинамики у больных с осложненными формами синдрома диабетической стопы [Текст] / М. Д. Дибиров [и др.] // Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. – 2012. – № 66. – С. 37–41.
87. Стимуляция репаративных процессов при лечении гнойных ран у больных сахарным диабетом [Текст] / А. М. Гололобов [и др.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2019. – Т. 22, № 1. – С. 22–29.
88. Структура возбудителей и их антибиотикорезистентность при инфекциях нижних конечностей у больных сахарным диабетом [Текст] / В. В. Привольнев [и др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т. 11, № 1. – С. 86–89.
89. Стряпухин, В. В. Хирургическое лечение диабетической стопы [Текст] / В. В. Стряпухин, А. Н. Лищенко // Хирургия. – 2011. – № 2. – С. 73–78.
90. Трибушной, О. В. Сепсис у больных с осложненным синдромом диабетической стопы. Взгляд на проблему [Текст] / О. В. Трибушной // Сучасні медичні технології. – 2015. – № 4. – С. 95–100.

91. Трунова, К. А. Пресепсин как маркер сепсиса [Текст] // Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2018. – Т. 11, № 1. – С. 64–70.

92. Фёдоров, В. Современные возможности системной и местной антимикробной терапии раневого сепсиса [Текст] / В. Фёдоров, А. Светухин, Л. Блатун // Врач. – 2005. – № 4. – С. 45–53.

93. Цветков, В. О. Способ интраоперационного гистохимического определения жизнеспособности мышечной ткани при ампутации нижних конечностей по поводу хронической критической ишемии [Текст] / В. О. Цветков, В. В. Кочубей, А. В. Филиппов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2011. – № 1. – С. 32–35.

94. Целесообразность эндоваскулярной коррекции TASC d поражений у больных сахарным диабетом [Текст] / О. А. Шумков [и др.] // Медицина и образование в Сибири. – 2014. – № 4. – С. 50.

95. Цитокиновый статус у больных сепсисом [Текст] / С. Д. Шаповал [и др.] // Запорожский медицинский журнал. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 515–519.

96. Шабалова, Н. Н. Лейкоцитарные индексы клеточной реактивности при двух вариантах сепсиса [Электронный ресурс] / Н. Н. Шабалова, Д. О. Иванов, Е. А. Курзина // Medlinks.ru. – 2005. – Режим доступа : <http://www.medicina-online.ru/articles/40841/>, свободный (дата обращения : 10.12.2021)

97. Эффективность вакуумной терапии в комплексном лечении гнойных ран у пациентов с сахарным диабетом [Текст] / А. Г. Сонис [и др.] // Московский хирургический журнал. – 2017. – № 4 (56). – С. 33–37.

98. A Change in Paradigm: Diabetes Exacerbates Infection Severity by Hyperinflammation, Not Immunosuppression [Text] / T. B. Nielsen [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 3, Is. Suppl. 1. – P. 2205.

99. Accuracy of Procalcitonin in Sepsis Diagnosis : A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] / J. Wu [et al.] // *PLoS One*. – 2015. – Vol. 10, N 7. – e0133057.

100. American Diabetes Association (2020) Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities: Standards of Medical Care in Diabetes -2020 [Text] // *Diabetes Care*. – 2020. – Vol. 43, Suppl. 1. – P. S37–S47.

101. Association of Diabetes and Diabetes Treatment With the Host Response in Critically Ill Sepsis Patients [Text] / L. A. van Vught [et al.] // *Crit Care*. – 2016. – Vol. 20, N 1. – P. 252.

102. Association of in-hospital mortality and dysglycemia in septic patients [Text] / H. Y. Chao [et al.] // *PLoS One*. – 2017. – Vol. 12, Is. 1. – e0170408

103. Association of preadmission metformin use and mortality in patients with sepsis and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [Text] / H. Liang [et al.] // *Critical Care*. – 2019. – Vol. 23, Is. 1. – P. 50

104. Bone, R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome [Text] / R.C. Bone // *Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 125, N 8. – P. 680–687.

105. Bone, R. C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS [Text] / R. C. Bone // *Crit. Care Med*. – 1996. – Vol. 245. – P. 1125–1128.

106. Bone, R. C. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS [Text] / R. C. Bone // *JAMA*. – 1992. – Vol. 268. – P. 3452–3455.

107. Bone, R. C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation [Text] / R. C. Bone // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 163–172.

108. Brunkhorst, F. M. Antimicrobial therapy of severe sepsis and septic shock - the "hit-hard-and-fast" concept [Text] / F. M. Brunkhorst // *Infection.* – 2009. – Vol. 37, Suppl. 4. – P. 58–59.

109. Bryant, R. A. Acute and chronic wounds: current management concepts [Text] / R. A. Bryant, D. P. Nix. – 5th edn. – Elsevier, 2015. – 611 p.

110. Byrne, L. Fluid resuscitation in human sepsis: Time to rewrite history? [Text] / L. Byrne, F. Van Haren // *Annals of intensive care.* – 2017. – Vol. 7, Is. 1. – P. 4.

111. Clinical epidemiology and outcomes of community acquired infection and sepsis among hospitalized patients in a resource limited setting in Northeast Thailand: A prospective observational study (Ubon-sepsis) [Text] / V. Hantrakun [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13. – e0204509.

112. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock [Text] / B. N. Gomes Silva [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2013. – Issue 3, P. 1–34. – Art. No.: CD007934.

113. Delano, M. J. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? [Text] / M. J. Delano, P. A. Ward // *J. Clin. Invest.* – 2016. – Vol. 126. – P. 23–31.

114. Diabetes and risk of surgical site infection: A systematic review and meta-analysis [Text] / E. T. Martin [et al.] // *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 37. – P. 88–99.

115. Diabetes and Sepsis: Risk, Recurrence, and Ruination [Text] / L. M. Frydrych [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2017. – N 8. – P. 271.

116. Diabetes is not associated with increased 90-day mortality risk in critically ill patients with sepsis [Text] / L. A. van Vught [et al.] // Crit. Care Med. – 2017. – Vol. 45. – e1026–e1035.

117. Diabetes mellitus and sepsis: A challenging association [Text] // S. C. Trevelin [et al.] // Shock. – 2017. – Vol. 47. – P. 276–287.

118. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Emerging Risk Factors Collaboration [Text] / N. Sarwar [et al.] // Lancet. – 2010 – Vol. 26, Is. 375. – P. 2215–2222.

119. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein [Text] / M. Rothenburger [et al.] // Clinical chemistry and Lab. Med. – 1999. – Vol. 37. – P. 275–279.

120. Diagnostic and prognostic value of interleukin-6, pentraxin 3, and procalcitonin levels among sepsis and septic shock patients: a prospective controlled study according to the Sepsis-3 definitions [Text] / J. Song [et al.] // BMC infectious diseases. – 2019. – Vol. 19, N 1. – Article 968.

121. Distribution, organization, and ecology of bacteria in chronic wounds [Text] / K. Kirketerp-Moller [et al.] // J. Clin. Microbiol. – 2008. – Vol. 46, N 8. – P. 2717–2722.

122. Early Prediction of Sepsis From Clinical Data: The PhysioNet/Computing in Cardiology Challenge 2019 [Text] / M. A. Reyna [et al.] // Critical care medicine. – 2020. – Vol. 48, N 2. – P. 210–217.

123. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [Text] / D. C. Angus [et al.] // Crit. Care Med. – 2001. – Vol. 29, N 7. – P. 1303–1310.

124. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein measurements and their relevance in clinical medicine [Text] / C. Bray [et al.] // Wisconsin Medical Journal. – 2017. – Vol. 115, N 6. – P. 317–321.

125. Esposito S. Management of bacterial skin and skin structure infections with polymicrobial etiology [Text] / S. Esposito, T. Ascione, P. Pagliano // Expert Review of Anti-infective Therapy. – 2019. – Vol. 17, Is. 1. – P. 17–25.

126. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis [Text] / H. Yu [et al.] // Am. J. Emerg. Med. – 2017. – Vol. 35, Is. 6. – P. 835–841.

127. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis [Text] / Y. Yaegashi [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2005. – Vol. 11. – P. 234–238.

128. Exploring the microbiota of diabetic foot infections with culturomics [Text] / J. Jneid [et al.] // Front. Cell. Infect. Microbiol. – 2018. – Vol. 14, N 8. – P. 282.

129. Features of Complex Surgical and Infusion Treatment of Sepsis in Diabetes Mellitus [Text] / S. Abdullaev [et al.] // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. – 2021. – Vol. 25, Issue 2. – P. 2283–2288.

130. Funk, D. Improving Outcomes in Sepsis and Septic Shock: Getting it Right the First Time [Text] / D. Funk, Sh. Kethireddy, A. Kumar // Sepsis Management / Eds. Rello J. – Berlin Heidelberg : Springer-Verlag, 2012. – P. 219–235.

131. Gregg, E. W. Resurgence in diabetes-related complications [Text] / E. W. Gregg, I. Hora, S. R. Benoit // JAMA. – 2019. – Vol. 321, N 19. – P. 1867–1868.

132. Guo, F. Glycosylated hemoglobin as a predictor of sepsis and all-cause mortality in trauma patients [Text] / F. Guo, H. Shen // *Infection and Drug Resistance*. – 2021. – Vol. 14. – P. 2517–2526.

133. High-Resolution Spectral Analysis Accurately Identifies the Bacterial Signature in Infected Chronic Foot Ulcers in People With Diabetes [Text] / S. Poosapadi Arjunan [et al.] // *The International Journal of Lower Extremity Wounds*. – 2018. – Vol. 17, Is. 2. – P. 78–86.

134. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? [Text] / K. Biller [et al.] // *Laboratoriums Medizin*. – 2012. – Vol. 35, N 6. – P. 1–6.

135. Hulscher, M. E. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach [Text] / M. E. Hulscher, R. P. Grol, J. W. van der Meer // *The Lancet infectious diseases*. – 2010. – Vol. 10. – P. 167–175.

136. Human chronic wounds treated with bioengineered skin: histologic evidence of host-graft interactions [Text] / E. V. Badiavas [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2002. – Vol. 46, N 4. – P. 524–530.

137. Immune-Endocrine Interactions Related to a High Risk of Infections in Chronic Metabolic Diseases: The Role of PPAR Gamma [Text] / A. R. Silva [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 854. – P. 272–281.

138. Increasing consumption of MRSA-active drugs without increasing MRSA in German ICUs [Text] / E. Meyer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 1628–1632.

139. Insuela, D. B. R. Glucagon reduces neutrophil migration and increases susceptibility to sepsis in diabetic mice [Text] / D. B. R. Insuela, M. R. Ferrero, C. F. Gonçalves-de-Albuquerque // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – Article 633540.

140. International Consensus and Guidelines on the Diabetic Foot [Text] / B. A. Lipsky [et al.]. – Oxford, 1999. – 69 p.

141. Knapp, S. Diabetes and Infection: Is There a Link?—A Mini-Review [Text] / S. Knapp // Gerontology. – 2013. – Vol. 59, N 2. – P. 99–104.

142. Kyriazopoulou, E. Pharmacological management of sepsis in adults with a focus on the current gold standard treatments and promising adjunctive strategies: evidence from the last five years [Text] / E. Kyriazopoulou, E. J. Giamarellos-Bourboulis // Expert Opin Pharmacother. – 2019. – Vol. 20, N 8. – P. 991–1007.

143. Meisner, M. Update on procalcitonin measurements [Text] / M. Meisner // Annals of laboratory medicine. – 2014 – Vol. 34, Is. 4. – P. 263–273.

144. Metabolic and immune effects of immunotherapy with proinsulin peptide in human new-onset type 1 diabetes [Text] / M. A. Ali [et al.] // Science Translation Medicine. – 2017. – Vol. 402, N 9. – eaaf7779.

145. Modulation of immune cells and Th1/Th2 cytokines in insulin-treated type 2 diabetes mellitus [Text] / M. P. Nekoua [et al.] // African Health Sciences. – 2016. – Vol. 16, Is. 3. – P. 712–724.

146. Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis [Text] / Y. Yamamoto [et al.] // Journal of infection and Chemotherapy. – 2005. – Vol. 11. – P. 152–159.

147. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants [Text] // Lancet. – 2016. – Vol. 387. – P. 1513–1530.

148. Novel biomarkers for prediabetes, diabetes, and associated complications [Text] / B. Dorcely [et al.] // Diabetes Metab Syndr Obes. – 2017. – Vol. 10. – P. 345–361.

149. Nyström, P.-O. The systemic inflammatory response syndrome: definitions and etiology [Text] / P.-O. Nyström // *J. Antimicrob. Chemother.* – 1998. – Vol. 41, suppl. A. – P. 1–7.

150. Obesity and type 2 diabetes mellitus drive immune dysfunction, infection development, and sepsis mortality [Text] / L. M. Frydrych [et al.] // *Journal of leukocyte biology.* – 2018. – Vol. 104, N 3. – P. 525–534.

151. Okamura, Y. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) [Text] / Y. Okamura, H. Yokoi // *Clinica Chimica Acta.* – 2011. – Vol. 412. – P. 2157–2161.

152. Park, D. W. Mitochondrial Dysfunction and Immune Cell Metabolism in Sepsis [Text] / D. W. Park, J. W. Zmijewski // *Infection & Chemotherapy.* – 2017. – Vol. 49, N 1. – P. 10–21.

153. Performance of the quick SOFA in very old ICU patients admitted with sepsis [Text] / L. Haas [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* – 2020. – Vol. 64, Is. 4. – P. 508–516.

154. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure [Text] / H. Yukioka [et al.] // *Annals of the Academy of Medicine.* – 2001. – Vol. 30, Is. 5. – P. 528–531.

155. Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality [Text] / J. U. Jensen [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2006. – Vol. 34, Is. 10. – P. 2596–2602.

156. Prognostic determinants of community-acquired bloodstream infection in type 2 diabetic patients in ED [Text] / C. H. Yo [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 32, N 12. – P. 1450–1454.

157. Prognostic scores for early stratification of septic patients admitted to an emergency department-high dependency unit [Text] / F. Innocenti [et al.] // *Eur. J. Emerg. Med.* – 2014. – Vol. 21, Is. 4. – P. 254–259.

158. Reduced immunocompetent B cells and increased secondary infection in elderly patients with severe sepsis [Text] / K. Suzuki [et al.] // *Shock*. – 2016. – Vol. 46, Is. 3. – P. 270–278.

159. Relative hyperglycemia is an independent determinant of in-hospital mortality in patients with critical illness [Text] / T. F. Lee [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2020. – Vol. 48. – P. e115–e122.

160. Risk factors for post-operative sepsis and septic shock in patients undergoing emergency surgery [Text] / V. Gabriel [et al.] // *Surg Infect.* – 2019. – Vol. 20, N 5. – P. 367–372.

161. Risk of infection in type 1 and type 2 diabetes compared with the general population: a matched cohort study [Text] / I. M. Carey [et al.] // *Diabetes Care.* – 2018. – Vol. 41, N 3. – P. 513–521.

162. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli* [Text] / J. Rodriguez-Bano [et al.] // *J. Clin. Microbiol.* – 2010. – Vol. 48. – P. 1726–1731.

163. Risk Factors for 30-Day Postoperative Complications and Mortality after Below-Knee Amputation: A Study of 2,911 Patients from the National Surgical Quality Improvement Program [Text] / P. J. Belmont [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons.* – 2011. – Vol. 213, Is. 3. – P. 370–378.

164. Schorr, C. A. The surviving sepsis campaign: past, present and future [Text] / C. A. Schorr, R. P. Dellinger // *Trends Mol Med.* – 2014. – Vol. 20. – P. 192–194.

165. Sepsis biomarkers reprofiling to predict stroke-associated infections [Text] / A. Bustamante [et al.] // *J. Neuroimmunol.* – 2017. – Vol. 312. – P. 19–23.

166. Sepsis Definitions Task Force. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock: For the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [Text] / M. Shankar-Hari [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315. – P. 775–787.

167. Staphylococcus Aureus Drives Expansion of Low-Density Neutrophils in Diabetic Mice [Text] / T. S. Cohen [et al.] // J. Clin. Invest. – 2019. – Vol. 129, N 5. – P. 2133–2144.

168. Stress hyperglycemia and mortality in subjects with diabetes and sepsis [Text] / A. Fabbri [etal.] // Crit Care Explor. – 2020. – Vol. 2, N 7. – P. e0152.

169. Stress Hyperglycemia, Insulin Treatment, and InnateImmune Cells [Text] / F. Xiu [et al.] // Int. J. Endocrinol. – 2014. – Article ID 486403. doi: 10.1155/2014/486403

170. Tayek, C. J. Diabetes patients and non-diabetic patients intensivecare unit and hospital mortality risks associated with sepsis [Text] / C. J. Tayek, J. A. Tayek. // World JDiabetes. – 2012. – Vol. 3, Is. 2. – P. 29–34.

171. Temporal trends in rates of infection-related hospitalisations in Hong Kong people with and without diabetes, 2001–2016: a retrospective study [Text] / A. O. Y. Luk [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64. – P. 109–118.

172. The complete sequence of human preprocalcitonin [Text] / J. M. Moullec [et al.] // FEBS. – 1984. – Vol. 167, N 1. – P. 93–97.

173. The Diabetes Pandemic and Associated Infections: Suggestions for Clinical Microbiology [Text] / A. Toniolo [et al.] // Rev Med Microbiol. – 2019. – Vol. 30, N 1. – P. 1–17.

174. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [Text] / M. Singer [et al.] // JAMA. – 2016. – Vol. 315, N 8. – P. 801–810.

175. The use of mid-regional proadrenomedullin to identify disease severity and treatment response to sepsis—a secondary analysis of a large randomised controlled trial [Text] / G. Elke [et al.] // Crit. Care. – 2018. – Vol. 22, N 1. – P. 79.

176. Tissari, P. Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: an observational study [Text] / P. Tissari [et al.] // Lancet. 2010. – Vol. 375, № 9710. – P. 224–230.

177. Trends in rates of infections requiring hospitalisation among adults with versus without diabetes in the U.S., 2000-2015 [Text] / J. L. Harding [et al.] // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43, N 1. – P. 106–116.

178. Type 2 diabetes: demystifying the global epidemic [Text] // R. Unnikrishnan [et al.] // Diabetes. – 2017. – Vol. 66. – P. 1432–1442

179. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome [Text] / T. Shozushima [et al.] // J. Infect. Chemother. – 2011. – Vol. 17, № 6. – P. 764–769.

180. Vacuum-assisted wound closure versus alginate for the treatment of deep perivascular wound infections in the groin after vascular surgery [Text] / C. Monsen [et al.] // Journal of Vascular Surgery. – 2014. – Vol. 59, Is. 1. – P. 145–151.

Интернет-ресурсы

181. Глобальный веб-сайт ВОЗ [Электронный ресурс] – Режим доступа к ресурсу: <https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/diabetes>

182. <http://www.drmaf.com/programs.html>, версия 2.11.109.1930

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Формулы расчета лейкоцитарных индексов реактивности

$$\text{ЛИИ} = \frac{(5 \text{ промиелоцит} + 4 \text{ миелоцит} + 3 \text{ метамиелоцит} + 2 \text{ палочк. нейтрофилы} + \text{ сегментоядерные}) + (\text{плазматическая клетка} + 1)}{(\text{лимфоциты} + \text{моноциты}) \times (\text{эозинофилы} + 1)}$$

$$\text{ИЯС} = \frac{\text{метамиелоциты} + \text{миелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы}}{\text{сегментоядерные нейтрофилы}}$$

$$\text{ЛИ} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{нейтрофилы}}$$

$$\text{ИиР} = \frac{\text{лимфоциты} + \text{эозинофилы}}{\text{моноциты}}$$

ПРИЛОЖЕНИЕ 2

Выраженность отдельных компонентов поражений синдрома диабетической стопы по классификации PEDIS (с дополнениями по оценке чувствительности в стопах)

Параметры оценки	Степень выраженности поражений по клиническим признакам и результатам отдельных инструментальных исследований			
1	2	3	4	5
Р (perfusion) – кровообращение в нижних конечностях	<p>Отсутствие клинических проявлений ишемии в сочетании с данными обследования:</p> <ul style="list-style-type: none"> – пальпаторно определяется пульсация на артериях стопы; – ЛПИ – 0,9-1,1; – индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы > 0,6; – показатель транскутанного напряжения кислорода на стопе (tcpO₂) >60 мм рт. ст 	<p>Симптомы или признаки поражения сосудов, но без критической ишемии нижних конечностей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – перемежающаяся хромота; – ЛПИ < 0,9, но САД на голени >50 мм рт. ст.; – индекс соотношения САД на плече и большом пальце стопы <0,6, при этом САД на большом пальце стопы >30 мм рт. ст.; – tcpO₂ – 30-60 мм рт. ст.; – другие симптомы или результаты неинвазивных методов исследования, 	<p>Критическая ишемия нижних конечностей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – САД на голени <50 мм рт. ст.; – САД на большом пальце стопы < 30 мм рт. ст.; – tcpO₂ <30 мм рт. ст 	

<i>Продолжение приложения 2</i>				
1	2	3	4	5
		которые указывают на периферическую ангиопатию без критической ишемии		
E (extent/size) – площадь раневого дефекта	Площадь раневого дефекта в см ²			
D (depth/tissue loss) – глубина поражения	Поверхностный раневой дефект, затрагивающий все слои кожи, но не распространяющийся глубже	Глубокий раневой дефект, при котором в патологический процесс вовлечены фасции, мышцы и сухожилия	Вовлечены все слои стопы, в том числе кости и/или суставы	
I (infection) – особенности инфекционного процесса	Отсутствие симптомов инфекционного процесса	Инфекционный процесс распространяется только на кожу и поверхностные слои подкожной клетчатки (эритема и целлюлит вокруг раны менее 2 см), без вовлечения более глубоких	Отсутствие генерализации процесса, однако, наличие одного или более местных признаков: эритемы и целлюлита вокруг раны более 2 см,	Генерализация инфекционного процесса (признаки SIRS)

Продолжение приложения 2

1	2	3	4	5
		<p>слоев и признаков генерализации процесса. Необходимо наличие двух или более признаков воспаления: гнойное отделяемое, гиперемия, боль, отек, локальная гипертермия</p>	<p>лимфангита, распространения глубже поверхностной фасции, абсцесса мягких тканей стопы, гангрены, вовлечения мышц, сухожилий, костей и/или суставов</p>	
<p>S (sensation) – состояние чувствительности (нейропатические расстройства)</p>	<p>Субклиническая стадия нарушений. 0-4 балла по шкале NIS-LL.</p>	<p>Умеренно выраженная нейропатия: - Болевая хроническая и острая -Безболевая -Амиотрофическая форм. Хроническая болевая (жжение, покалывание, онемение, выпадение сухожильных рефлексов). Острая болевая может возникать в начале сахароснижающей терапии</p>	<p>Выраженная периферическая нейропатия: - язвы стоп - нейроостеоартропатия - деформации стоп Более 14 баллов по шкале NIS-LL.</p>	

<i>Продолжение приложения 2</i>				
1	2	3	4	5
		<p style="text-align: center;">с минимальными чувствительными расстройствами. Амиотрофия возникает у пожилых пациентов с декомпенсацией СД 2 типа и проявляется мышечной слабостью. Безболевая характеризуется выпадением или снижением преимущественно болевой чувствительности. 5-13 баллов по шкале NIS-LL.</p>		

ПРИЛОЖЕНИЕ 3

Оценка нейропатических расстройств нижних конечностей по шкале NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limbs)

Мышечная сила:

0 – норма

1- снижена на 25 %

2- на 50 %

3 – на 75 %

4 – паралич

Рефлексы:

0 – норма

1 – снижены

2 – отсутствуют

Чувствительность:

0 – норма

1 – снижена

2 – отсутствует

0-4 балла – 1 степень

5-13 баллов – 2 степень

>14 баллов – 3 степень

		справа	слева	сумма
Мышечная сила	Сгибание бедра			
	Разгибание бедра			
	Сгибание в коленном суставе			
	Разгибание в коленном суставе			
	Сгибание голеностопного сустава			
	Разгибание голеностопного сустава			
	Сгибание пальцев стопы			
	Разгибание пальцев стопы			
Рефлексы	Коленный			
	Ахиллов			
Чувствительность	Тактильная			
	Вибрационная			
	Болевая			
	Мышечно-суставное чувство			
Сумма в баллах				

ПРИЛОЖЕНИЕ 4

Оценка отдельных видов нейропатических расстройств нижних конечностей

- Оценка тактильной чувствительности
- Оценка болевой чувствительности
- Оценка температурной чувствительности
- Оценка вибрационной чувствительности
- Оценка коленного и ахиллова сухожильных рефлексов



ПРИЛОЖЕНИЕ 5

Таблица. Терминология и дефиниции сепсиса в соответствии с рекомендациями программы «Сепсис-3» (по Руднову В.А. и Калабухову В.В., 2016)

Определение понятия	Сепсис – жизнеугрожаемая острая органная дисфункция, возникающая в результате нарушения регуляции ответа макроорганизма на инфекцию
Патофизиологическая основа	Нарушение регуляции ответа макроорганизма на инфекционный процесс проявляется повреждением собственных тканей и органов
Критерии сепсиса	Подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, о развитии которой заключают по индексу шкалы Quick SOFA на 2 балла и более от базового значения
Септический шок	Септический шок – клинический вариант течения сепсиса, характеризующийся циркуляторной недостаточностью, проявляющейся артериальной гипотонией, повышением уровня лактата более 2 ммоль/л, несмотря на адекватную инфузию, и требующий введения вазопрессоров для поддержания АДср более 65 мм рт. ст.
Шкала Quick SOFA (Экспресс SOFA)	ЧД \geq 22; изменения ментального статуса; АД сист \leq 100 мм рт. ст.

ПРИЛОЖЕНИЕ 6

Таблица. Резистентность к некоторым антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных у больных с гнойно-воспалительными поражениями синдрома диабетической стопы за 2009-2010 гг.

Антибактериальные препараты	Микроорганизмы															
	S. aureus		S.epidermidis		Streptococcus spp.		Ent. faecalis		E. coli		Enterobacter spp.		Klebsiella		P.aeruginosa	
	К-во изолятов (абс.)*	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)
Всего	20		8		9		9		8		7		4		8	
Пенициллин	20	14	8	6	9	2	9	7	8	4	7	2	4	4	8	8
Ампициллин	20	5	8	4	9	2	9	6	8	4	7	1	4	3	8	8
Амоксициллин	20	2	8	4	9	1	9	5	8	3	7	1	4	4	8	7
Оксациллин	20	2	8	5	9	2	9	6	8	3	7	2	4	4	8	7
Карбенициллин	16	1	7	1	7	1	8	1	7	1	7	0	3	3	8	6
Имипенем	14	0	6	0	6	0	6	0	6	0	4	0	3	0	4	1
Цефазолин	20	5	8	2	9	2	9	5	8	3	7	2	4	4	8	7
Цефалексин	12	1	6	1	6	1	6	2	5	1	7	1	4	2	7	6
Цефуросим	12	1	6	1	6	0	6	1	5	0	7	0	3	1	6	4
Цефотаксим	12	1	6	1	6	0	6	1	5	0	7	0	3	1	6	3
Цефтриаксон	20	4	8	2	9	1	9	2	8	1	7	1	4	3	8	6
Цефтазидим	10	1	4	0	4	0	6	1	4	0	7	0	2	0	5	2
Гентамицин	20	2	8	3	9	1	9	3	8	2	7	2	4	3	8	8
Амикацин	20	1	8	1	7	1	9	1	8	2	7	1	4	2	8	8
Эритромицин	20	1	8	1	9	2	9	2	8	4	7	1	4	4	8	8
Азитромицин	14	0	4	0	5	0	4	0	4	0	4	0	2	0	4	1
Тетрациклин	20	4	8	3	9	1	9	4	8	5	7	2	4	3	8	8
Ципрофлоксацин	20	5	8	2	9	2	9	5	8	4	7	2	4	4	8	8
Левифлоксацин	12	1	6	1	4	0	4	1	4	0	4	0	2	1	4	2
Хлорамфеникол	20	4	8	2	9	2	9	5	8	3	7	2	4	3	8	8
Метронидазол	20	2	8	2	9	2	9	2	8	2	7	1	4	1	8	2
Метициллин	20	4	8	2	9	0	9	2	8	1	7	1	4	2	8	4
Ванкомицин	12	0	6	0	6	0	5	0	4	0	5	0	2	0	4	1

*Среди всех выделенных изолятов в отдельных строках указано количество определений чувствительности к данному препарату, что связано с наличием дисков для определения чувствительности в данный промежуток времени.

ПРИЛОЖЕНИЕ 7

Таблица. Резистентность к некоторым антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных у больных с гнойно-воспалительными поражениями синдрома диабетической стопы за 2012-2013 гг.

Антибактериальные препараты	Микроорганизмы															
	S. aureus		S. epidermidis		Streptococcus spp.		Ent. faecalis		E. coli		Enterobacter spp.		Klebsiella		P. aeruginosa	
	К-во изолятов (абс.)*	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)
Всего	34		8		9		9		8		7		4		7	
Пенициллин	22	14	8	6	8	2	9	7	8	4	7	3	4	4	7	9
Ампициллин	22	5	8	4	9	2	9	6	8	4	7	1	4	3	7	9
Амоксициллин	22	2	8	4	8	1	9	5	8	3	7	1	4	4	7	7
Оксациллин	22	2	8	5	9	2	9	6	8	3	7	3	4	4	7	8
Карбенициллин	16	2	7	1	7	1	8	1	7	1	7	0	3	3	7	6
Имипенем	14	0	6	0	6	0	6	0	6	0	4	0	3	0	4	1
Цефазолин	22	5	8	2	9	2	9	4	8	3	7	3	4	4	8	7
Цефалексин	12	2	6	1	6	1	6	2	5	1	7	1	3	2	7	6
Цефуроксим	12	2	6	1	6	0	6	1	5	0	7	0	3	1	6	4
Цефотаксим	12	2	6	1	6	0	6	1	5	0	7	0	3	1	6	3
Цефтриаксон	22	4	8	2	9	2	9	2	8	1	7	1	4	3	8	8
Цефтазидим	10	1	4	0	4	1	6	1	5	0	7	0	2	0	5	2
Гентамицин	22	2	8	3	9	1	9	3	8	2	7	2	4	3	8	8
Амикацин	22	1	8	1	7	1	9	1	8	2	7	1	4	2	8	8
Эритромицин	22	1	8	1	9	2	9	2	8	4	7	1	4	4	8	8
Азитромицин	14	0	4	0	5	0	4	0	4	0	4	0	2	0	4	1
Тетрациклин	22	4	8	3	9	1	9	4	8	5	7	2	4	3	9	8
Ципрофлоксацин	22	5	8	2	9	2	9	5	8	3	7	2	4	4	7	8
Левофлоксацин	12	2	6	1	4	0	4	1	4	0	4	0	2	1	4	2
Хлорамфеникол	22	4	8	2	8	2	9	5	8	3	7	2	4	3	7	9
Метронидазол	22	2	8	2	9	2	9	2	8		7	3	4	1	7	2
Метциллин	22	4	8	2	9	0	9	2	8	1	7	3	4	2	7	4
Ванкомицин	12	0	6	0	6	0	5	0	4	0	5	0	2	0	4	1

*Среди всех выделенных изолятов в отдельных строках указано количество определений чувствительности к данному препарату, что связано с наличием дисков для определения чувствительности в данный промежуток времени.

ПРИЛОЖЕНИЕ 8

Таблица. Резистентность к некоторым антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных у больных с гнойно-воспалительными поражениями синдрома диабетической стопы за 2016-2017 гг.

Антибактериальные препараты	Микроорганизмы															
	S. aureus		S. epidermidis		Streptococcus spp.		Ent. faecalis		E. coli		Enterobacter spp.		Klebsiella		P. aeruginosa	
	К-во изолятов (абс.)*	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. (абс.)
Всего	42		8		10		9		9		3		4		7	
Пенициллин	28	14	8	6	8	2	9	7	8	4	3	3	4	4	7	5
Ампициллин	29	5	8	4	9	2	9	6	8	4	3	1	4	3	7	6
Амоксициллин	28	2	8	4	8	1	9	5	8	3	3	1	4	4	7	6
Оксациллин	28	2	8	5	9	2	9	6	8	3	3	3	4	4	7	7
Карбенициллин	10	2	7	1	7	1	8	1	7	1	3	0	3	3	7	6
Имипенем	4	0	6	0	6	0	6	0	6	0	1	0	3	0	4	1
Цефазолин	23	5	8	2	9	2	9	4	8	3	1	3	4	4	7	7
Цефалексин	12	2	6	1	6	1	6	2	5	1	1	1	3	2	7	6
Цефуроксим	10	2	6	1	6	0	6	1	5	0	1	0	3	1	6	4
Цефотаксим	11	2	6	1	6	0	6	1	5	0	2	0	3	1	6	3
Цефтриаксон	19	4	8	2	9	2	9	2	8	1	1	1	4	3	7	8
Цефтазидим	13	1	4	0	4	1	6	1	5	0	2	0	2	0	5	2
Гентамицин	27	2	8	3	9	1	9	3	8	2	1	2	4	3	7	8
Амикацин	17	1	8	1	7	1	9	1	8	2	2	1	4	2	7	8
Эритромицин	22	1	8	1	9	2	9	2	8	4	3	1	4	4	7	8
Азитромицин	10	0	4	0	5	0	4	0	4	0	3	0	2	0	4	1
Тетрациклин	20	4	8	3	9	1	9	4	8	5	3	2	4	3	7	8
Ципрофлоксацин	22	5	8	2	9	2	9	5	8	3	2	2	4	4	7	8
Левофлоксацин	12	2	6	1	4	0	4	1	4	0	2	0	2	1	4	2
Хлорамфеникол	22	4	8	2	8	2	9	5	8	3	2	2	4	3	7	5
Метронидазол	22	2	8	2	9	2	9	2	8		2	1	4	1	7	2
Метциллин	22	4	8	2	9	0	9	2	8	1	1	0	4	2	7	4
Ванкомицин	15	0	6	0	6	0	5	0	4	0	0	0	2	0	4	1

*Среди всех выделенных изолятов в отдельных строках указано количество определений чувствительности к данному препарату, что связано с наличием дисков для определения чувствительности в данный промежуток времени.

ПРИЛОЖЕНИЕ 9

Таблица. Резистентность к некоторым антимикробным препаратам микроорганизмов, выделенных у больных с гнойно-воспалительными поражениями синдрома диабетической стопы за 2018-2019 гг.

Антибактериальные препараты	Микроорганизмы																	
	S. aureus		S.epidermidis		Streptococcus spp.		Ent. faecalis		E. coli		Enterobacter spp.		Klebsiella		P.aeruginosa		Acinetobacter lwoffii	
	К-во изолятов (абс.)*	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)	К-во изолятов (абс.)	Из них резист. т. (абс.)
Всего	26		2		6		4		7		9		2		12		4	
Пенициллин	22	9	2	2	5	2	4	3	6	4	8	6	2	2	9	9	4	3
Ампициллин	26	12	2	2	6	3	4	4	7	6	9	2	2	2	12	8	4	4
Амоксициллин	26	7	2	1	6	1	4	4	7	3	8	1	2	2	12	8	4	4
Оксациллин	20	4	2	2	6	2	4	4	6	4	7	2	2	2	8	8	4	4
Карбенициллин	14	2	2	1	6	1	3	1	5	1	7	0	2	1	8	6	3	1
Имипенем	14	2	2	0	5	0	3	0	4	0	4	0	1	0	6	1	3	1
Цефазолин	26	12	2	2	5	2	4	3	7	3	9	3	2	2	8	7	4	4
Цефалексин	16	9	2	1	5	1	3	1	5	1	7	1	2	1	7	6	3	1
Цефуроксим	16	5	2	1	5	0	3	1	5	0	7	0	2	1	8	4	3	1
Цефотаксим	16	2	2	0	5	0	3	1	5	0	7	0	2	0	8	4	3	1
Цефтриаксон	26	4	2	1	6	1	4	2	7	1	8	3	2	1	12	9	4	2
Цефтазидим	18	1	2	0	4	0	3	0	5	0	7	0	2	0	8	2	3	1
Гентамицин	26	6	2	1	6	1	4	1	5	1	9	3	2	2	8	8	4	3
Амикацин	20	1	2	1	6	1	3	1	5	1	7	2	2	2	8	8	4	2
Эритромицин	20	6	2	1	6	2	4	2	6	2	8	4	2	2	8	8	4	4
Азитромицин	18	3	2	0	5	0	3	0	4	0	4	0	2	0	4	1	3	1
Тетрациклин	20	11	2	2	6	3	3	3	7	3	7	3	2	2	9	8	4	4
Ципрофлоксацин	26	12	2	2	6	2	4	3	7	2	8	4	2	2	9	9	4	4
Левифлоксацин	18	2	2	1	4	0	4	1	4	0	4	0	2	1	4	2	3	1
Хлорамфеникол	22	8	2	2	5	2	4	2	7	1	7	2	2	1	9	8	3	2
Метронидазол	26	8	2	1	6	1	4	1	7	2	9	3	2	0	9	4	4	1
Метициллин	26	12	2	0	6	0	4	0	7	1	8	2	2	1	8	4	4	1
Ванкомицин	16	3	6	1	4	1	2	0	4	0	4	0	2	1	4	2	4	1

*Среди всех выделенных изолятов в отдельных строках указано количество определений чувствительности к данному препарату, что связано с наличием дисков для определения чувствительности в данный промежуток времени.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АР** – абсолютный риск; **ВАТ** – внутриартериальная терапия;
- ВОЗ** – Всемирная организация здравоохранения; **ГНП** – гнойно-некротические поражения
- ДИ** – доверительный интервал; **КОЕ** – колониеобразующие единицы
- ЛПИ** – лодыжечно-плечевой индекс (отношение систолического артериального давления на тибиальных артериях на уровне средней трети голени к систолическому артериальному давлению на плечевой артерии)
- НК** – нижние конечности; **НФ** – некротизирующий фасциит;
- ОРР** – относительный риск развития; **ОШ** – отношение шансов;
- РД** – раневой дефект; **РСД** – регионарное систолическое давление;
- РЭВХ** – рентгенэндоваскулярная хирургия; **САД** – систолическое артериальное давление;
- СД** – сахарный диабет; **СДС** – синдром диабетической стопы; **СРБ** – С-реактивный белок
- УАР** – уменьшение абсолютного риска; **ФНО-альфа** – фактор некроза опухоли альфа;
- Ш** – шанс (развития события при статистической обработке материала);
- APACHE II** – шкала определения тяжести состояния больных Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, version II;
- ASA** – Шкала Американской Ассоциации Анестезиологов (American Association of Anaesthetists) соответствия тяжести состояния пациента планируемому оперативному вмешательству;
- mm Hg** – миллиметры ртутного столба;
- MODS** – multiple organ dysfunction syndrome – синдром полиорганной недостаточности;
- MRSA** – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк;
- MSSA** – Methicillin-sensitive Staphylococcus aureus – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк;
- R** – коэффициент корреляции Спирмена;
- SIRS** – systemic inflammatory response syndrome – синдром системного воспалительного ответа;
- SOFA** – шкала балльной оценки выраженности полиорганной недостаточности у больных с сепсисом (Sepsis-related Organ Failure Assessment / Sequential Organ Failure Assessment);
- TASC** – Trans-Atlantic Inter-Society Consensus – международная исследовательская группа по изучению заболеваний периферических артерий;
- tcpO₂** – транскутанно определяемое напряжение кислорода в тканях;
- VAC** – vacuum assisted closure – вакуумная аспирационная терапия ран.