

На правах рукописи

**Коноваленко Алексей Владимирович**

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

3.1.9 – хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк 2022

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

**Научный руководитель:** доктор медицинских наук, доцент **Балацкий Евгений Романович.**

**Официальные оппоненты:** **Солошенко Виталий Викторович**, доктор медицинских наук, врач-хирург отдела термических поражений Государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи имени И.И. Джанелидзе;

**Ларичев Андрей Борисович**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

Защита состоится «15» апреля 2022 года в 11.00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, д. 47, аудитория хирургического отделения. Тел. факс: +38(062) 341-44-02. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**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 V.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 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.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **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 СДС, 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 разделена на 2 группы, отображающие основные периоды исследования: 2016-2020 гг. (n=142 – основная группа) и 2009-2015 гг. (n=118

– контрольная группа). 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). Большая часть общеклинических, биохимических, бактериологических исследований выполнены на базе клинической лаборатории ЦГКБ № 6 города Донецка, включающей отделы клинических, биохимических и бактериологических исследований (заведующая Айдарова К.Ф.). Гистологические исследования проведены на базе патогистологического отделения ЦГКБ №6 г. Донецка. Исследование уровня ПКТ выполнено в центральной научно-исследовательской лаборатории (ЦНИЛ) ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО. Количественное определение концентрации ПКТ в крови осуществляли с использованием набора реактивов «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (РФ). Концентрацию прокальцитонина рассчитывали по калибровочному графику. 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 септической реакции (Шабалова Н.Н., Иванов Д.О., Курзина Е.А., 2005). По методике этих же авторов рассчитывали ИИР. 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. 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.drmaakraf.com/programs.html>, версия 2.11.109.1930). 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  $\geq 22$ ; изменения ментального статуса; АД сист.  $\leq 100$  мм рт. ст. 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). Критерии включения больных в генеральную совокупность исследования по классификации PEDIS – P<sub>1-3</sub>ED<sub>1-3</sub>L<sub>4</sub>S<sub>1-3</sub> (Таблица 1).

**Таблица 1. Распределение больных по классификации PEDIS в основной и контрольной группах**

1	Основная группа (n=142)					Контрольная группа (n=118)				
	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	<b>P</b>	<b>E*</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>S</b>	<b>P</b>	<b>E</b>	<b>D</b>	<b>I</b>	<b>S</b>
1	41 (28,87±3, 80%)	19 (13,38±2, 86 %)	8 (5,63±1,9 3 %)		11 (7,75±2,2 4 %)	29 (24,58± 3, 96%)	14 (11,86±2, 98 %)	5 (4,24±1,8 5 %)		9 (7,63±2,44 %)
2	78 (54,93±4, 18 %)	92 (64,79±4, 01 %)	91 (64,08±4, 03 %)		69 (48,59±4, 19 %)	68 (57,63±4, 55 %)	72 (61,02±4, 49 %)	82 (69,49±4, 24 %)		58 (49,15±4,6 0 %)

<i>Продолжение Таблицы 1</i>										
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
3	23 (16,20±3, 09 %)	31 (21,83±3 ,47 %)	43 (30,29±3 ,86 %)		62 (43,66±4 ,16 %)	21 (17,79±3 ,52 %)	32 (27,12±4 ,09 %)	31 (26,27±4, 05 %)		51 (43,22±4 ,56 %)
4				142 (100 %)					118 (100 %)	

\* Где  $E_1$  – площадь раневого дефекта до 5 см<sup>2</sup>,  $E_2$  – площадь раневого дефекта 5-10 см<sup>2</sup>,  $E_3$  – площадь раневого дефекта > 10 см<sup>2</sup>

В дополнительную контрольную группу включили пациентов – P<sub>1-3</sub>ED<sub>1-2</sub>I<sub>1</sub>S<sub>1-3</sub>. 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, как фракционные пункционные, так и продленные введения с использованием разработанных в клинике методов катетеризации бедренной артерии через нисходящую или верхнюю медиальную артерию колена. 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.

Статистическая обработка материала. Рассчитывали шанс (Ш), относительный риск (ОР) 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. 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. Для сравнения

относительных величин малых выборок использовали критерий Фишера. 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 программы «Медицинская статистика», доступной для свободного пользования (medstatistic.ru).

### Результаты исследования и их обсуждение.

Поскольку все пациенты основной и контрольной групп были отнесены к 4 группе инфекционных проявлений (I<sub>4</sub>) с признаками SIRS по критериям R.C. Bone, проведен анализ их распределения в зависимости от выраженности синдрома в связи с различными видами ГНП СДС (Таблица 2).

**Таблица 2. Выраженность SIRS при первичной оценке состояния у больных с различными ГНП СДС**

	Основная группа (n=142)			Σ	Контрольная группа (n=118)			Σ
	Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени		Легкой степени	Средней степени	Тяжелой степени	
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Флегмона стопы и голени	42 (29,58±3,83 %)	19 (13,38±2,86 %)	7 (4,92±1,82 %)	68 (47,88±4,19 %)	38 (32,20±4,30 %)	7 (5,93±2,17 %)	6 (5,08±2,02 %)	51 (43,21±4,56 %)
Трофическая язва, осложненная	29 (20,42±3,38 %)	4 (2,82±1,39 %)	5 (3,52±1,55 %)	38 (26,76±3,72 %)	22 (18,64±3,58 %)	8 (6,78±2,31 %)	1 (0,85±0,85 %)	31 (26,27±4,05 %)
Пандактилит и гангрена стопы	11 (7,75±2,24 %)	9 (6,34±2,04 %)	4 (2,82±1,39 %)	24 (16,91±3,14 %)	18 (15,25±3,31 %)	4 (3,39±1,67 %)	5 (4,25±1,85 %)	27 (22,89±3,87 %)

<i>Продолжение Таблицы 2</i>								
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Остеомиелит	8 (5,63±%)	4 (2,82±1,39%)	-	12 (8,45±2,33%)	9 (7,63±2,44%)	-	-	9 (7,63±2,44%)
Σ	90 (63,38±4,04%) (Ш1=1,731, ОШ=0,617, 0,362-1,051, S=0,272, p≤0,05)	36 (25,35±3,65%) (Ш1=0,340, ОШ=1,770 или 0,564, 0,952-3,288, S=0,316, p>0,05)	16 (11,27±2,65%) (Ш1=0,127, ОШ=0,891, 0,508-2,476, S=0,404, p>0,05)	14 (10,0%)	87 (73,73±4,05%) (Ш2=2,806)	19 (16,10±3,38%) (Ш2=0,192)	12 (10,17±2,78%) (Ш2=0,113)	118 (100%)

Первично тяжелой степени SIRS выявлен у 16 (11,27±2,65 %) больных основной и у 12 (10,17±2,78 %) больных контрольной групп с незначимыми различиями. В контрольной группе при первичной оценке значительно преобладали больные с легкой степенью SIRS, что, возможно, было связано с недооценкой состояния из-за гипеоергической реакции, как показал проведенный анализ. При сравнительной оценке отдельных подгрупп по видам ГНП удельный вес первичной тяжелой степени SIRS преобладал у больных с гангреной и пандактилитами, как в основной (16,67±7,61 %, n=4/24), так и в контрольной группе (18,52±7,48 %, n=5/27). В тактике лечения эти пациенты не представляли большой сложности, поскольку однозначно требовали выполнения первичных ампутаций на различном уровне. Тяжелой степени SIRS не встречался у больных с остеомиелитическими поражениями ни при первичной оценке, ни в последующем. Большая часть пациентов с флегмонами первично имели легкую степень SIRS, как в основной группе (n=42/142, 29,58±3,83 %), так и в контрольной группе (n=38/118, 32,20±4,30 %). Именно у этих больных в перспективе развивался максимальный риск прогрессирования SIRS и 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±2,1 сутки. Все пациенты с прогрессирующим течением SIRS были из подгрупп флегмон и осложненных трофических 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

прогрессирующего течения SIRS с неадекватным объемом первичного санирующего вмешательства, недооценкой тяжести состояния и другими факторами, что потребовало изучения этих факторов и пересмотра алгоритма лечебной тактики.

Шанс и отношение шансов развития различной степени SIRS рассчитаны по отношению показателей в столбцах основной ( $Ш_1$ ) и контрольной ( $Ш_2$ ) групп

Для всех пациентов основной и контрольной групп проведены расчеты индекса по шкале SOFA и оценка состояния по шкале Quick SOFA. Показатели повышения индекса шкалы  $\geq 2$  баллов (явный сепсис по критериям программы «Сепсис-3», 2016) первично были получены только у пациентов с тяжелым течением SIRS (у 7 – в основной и у 5 пациентов в контрольной группах). Согласно этим данным, шанс выявления сепсиса у больных с тяжелым течением SIRS составил 0,778 ( $n=7/16$ ) в основной и 0,714 ( $n=5/12$ ) в контрольной группах (0,240-4,950 для 95 % ДИ; ОШ=1,0, S=0,773). То есть, шанс выявления сепсиса в группах при первичной оценке был равным. Но, при суммации данных динамического контроля, с учетом развития тяжелой SIRS ещё у 4 пациентов основной (индекс SOFA  $\geq 2$  баллов у 2-х) и 9 пациентов контрольной групп (индекс SOFA  $\geq 2$  баллов у 5) проведен перерасчет шансов с включением этих пациентов.

Перерасчет показал, что в основной группе  $Ш=0,818$ , а в контрольной  $Ш=1,250$  (ОШ=0,655, при S=0,653, 0,182-2,356 для 95 % ДИ). В итоге шанс развития сепсиса в контрольной группе стал в 1,5 раза выше ( $p>0,05$ ), как показал детальный анализ из-за пролонгации санации первичного очага или неадекватной первичной обработки ГПП с последующим прогрессирующим развитием тяжелой SIRS. При изучении летальности максимальный уровень был отмечен среди пациентов с первичным тяжелым уровнем и прогрессирующим развитием SIRS со значимыми различиями в группах. Так, летальность в основной группе составила 7,75 % ( $n=11/142$ ), а в контрольной группе – 15,25 % ( $n=18/118$ ) (ОР=0,508, S=0,362, 0,250-1,032 для 95 % ДИ,  $p\leq 0,05$ ). Не все случаи летальных исходов при клинической оценке были ассоциированы с сепсисом, причины этого были установлены после детального анализа особенностей течения воспалительного ответа у больных с ГПП СДС и оценки отдельных прогностических критериев SIRS и собственно сепсиса.

Кроме клинической оценки течения SIRS по критериям R.C.Bone и «Сепсис-3», 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 ПКТ (только в основной группе) (Таблица 3).

**Таблица 3. Изменения отдельных лабораторных показателей при различной степени SIRS**

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
<b>ЛИИ</b> $\bar{x}$ в у.е. <1,6* 1,7-3,6 3,7-4,8 4,9-8,5 >8,6	1,74±0,3 1 34 (37,8 %)	3,97±1,2 2 4 (11,1 %)	5,23±1,3 8 - 2 (12,5 %)	1,71±0,28 29 (33,3 %)	4,04±0,98 2 (10,5 %) 7 (36,8 %) 9 (47,4 %) 1 (5,3 %)	5,39±2,0 6 1 (8,3 %) 1 (8,3 %) 2 (16,7 %)	1,54±0,24 19 (79,1 %) 3 (12,5 %) 2 (8,4 %) - -
<b>ЛИ</b> $\bar{x}$ в у.е. <0,24 0,24 до 0,77* >0,78	0,80±0,1 8 21 (23,3 %) 32 (35,6 %) 37 (41,1 %)	0,91±0,1 3 5 (13,9 %) 6 (16,7 %) 25 (69,4 %)	0,98±0,1 7 2 (12,5 %) 3 (18,8 %) 11 (68,7 %)	0,88±0,12 15 (17,2 %) 26 (29,9 %) 46 (52,9 %)	0,89±0,11 4 (21,1 %) 3 (15,8 %) 12 (63,1 %)	0,97±0,1 4 2 (16,7 %) 2 (16,7 %) 8 (66,6 %)	0,38±0,15 13 (54,1 %) 10 (41,6 %) 1 (4,3 %)
<b>ИЯС</b> $\bar{x}$ 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±0,02 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 %) -
<b>ИИР</b> $\bar{x}$ в у.е. <1,7 1,7-14* >14	14,32±1,28 3 (3,3 %) 62 (68,9 %) 25 (27,8 %)	16,56±2,14 1 (2,8 %) 7 (19,4 %) 28 (77,8 %)	17,40±2,76 - 3 (18,8 %) 13 (81,2 %)	15,12±2,08 3 (3,5 %) 51 (58,6 %) 33 (37,9 %)	17,24±1,44 4 - 3 (15,8 %) 16 (84,2 %)	18,14±2,32 1 (8,3 %) 1 (8,3 %) 10 (83,4 %)	8,72±1,12 5 (20,8 %) 4 (16,7 %)

<i>Продолжение Таблицы 3</i>							
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Бактериemia</b>	4 (4,4 %)	6 (16,7 %)	6 (37,5 %)	(n=61/87) 3 (4,9 %)	4 (21,1 %)	5 (41,7 %)	1 (4,1 %)
<b>ПКТ <math>\bar{x}</math> в нг/мл</b>	4,88±2,2	6,26±2,1	8,98±1,2				2,64±0,84
<b>0-4,1*</b>	8	6	2				22 (91,6 %)
4,2-8,1	46 (51,1 %)	9 (25,0 %)	1 (6,2 %)				2 (8,4 %)
8,2-12,8	44 (48,9 %)	23 (63,9 %)	2 (12,5 %)				-
	-	4 (11,1 %)	13 (81,3 %)				

\*Жирным шрифтом выделены референсные значения показателей

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. Детальный анализ показателя ЛИИ показал, что существует риск выявления несоответствия значений показателя стандартному распределению по нормативным данным. Низкие значения показателя ЛИИ более характерны для подгруппы с легким течением (37,8 % в основной и 33,3 % в контрольной группе), но могут 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 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 ( $R_{xy} = 0,7-0,9$  – высокая корреляция). 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.

Показатели ЛИ и ИИР в сочетании с показателем ЛИИ дополнительно использовали для выделения гипер- (повышенный ЛИИ с высоким уровнем ЛИ и ИИР) или гиперергического (повышенный ЛИИ с низким уровнем ЛИ и ИИР) типа воспалительной реакции у больных СДС (Таблица 4).

**Таблица 4. Частота встречаемости различных типов воспалительной реакции (иммунологической реактивности) (абс., %  $M \pm m$ , Ш, ОШ, границы 95 % ДИ, p)**

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)	$\Sigma_{осн}$	Легкой степени (n=87)	Средней степени (n=19)	Тяжелой степени (n=12)	$\Sigma_{контр}$	
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гиперергический тип	23 (25,56±4,60 %; Ш=0,343 ОШ=0,512; 0,286-0,915, p<0,05)	24 (66,67±7,86 %; Ш=2,000 ОШ=2,982, 1,381-6,441, p<0,05)	10 (62,50±12,10 %; Ш=1,667, ОШ=2,485, 0,856-7,219, p>0,05)	57 (40,14±4,14 %; Ш=0,671)	28 (32,18±5,01 %; Ш=0,475, ОШ=0,717, 0,401-1,282, p>0,05)	11 (57,89±1,33 %; Ш=1,375 ОШ=2,077, 0,778-5,548, p>0,05)	8 (66,67±13,61 %; Ш=2,000, ОШ=3,021, 0,861-10,604, p>0,05)	47 (39,83±4,51 %; Ш=0,662)	1 (4,17±4,08 %; Ш=0,042, ОШ=0,063 0,008-0,469, p<0,05)



<i>Продолжение Таблицы 4</i>									
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Гипоергический тип	33 (36,67±5,08 %; Ш=0,579 , ОШ=1,379, 0,787-2,413, p>0,05)	8 (22,22±6,93 %; Ш=0,286 , ОШ=0,680, 0,287-1,615, p>0,05)	1 (6,25±6,05 %; Ш=0,067, ОШ=0,159, 0,020-1,241, p>0,05)	42 (29,58±3,84 %; Ш=0,420)	29 (33,33±5,05 %; Ш=0,500, ОШ=1,053, 0,584-1,898, p>0,05)	6 (31,58±10,66 %; Ш=0,462 , ОШ=0,972, 0,343-2,753, p>0,05)	3 (25,0±12,50 %; Ш=0,333, ОШ=0,702, 0,180-2,741, p>0,05)	38 (32,20±4,30 %; Ш=0,475)	17 (70,83±9,28 %; Ш=2,429, ОШ=5,464 , 2,180 - 13,695, p<0,05)
Промежуточный тип	34 (37,78±5,11 %; Ш=0,607 , ОШ=1,398, 0,801-2,439, p>0,05)	4 (11,11±5,24 %; Ш=0,125 , ОШ=0,288, 0,096-0,864, p<0,05)	5 (31,25±11,59 %; Ш=0,455, ОШ=1,047, 0,343-3,195, p>0,05)	43 (30,28±3,86 %; Ш=0,434)	30 (34,48±5,10 %; Ш=0,526, ОШ=1,356, 0,746-2,464, p>0,05)	2 (10,53±7,04 %; Ш=0,118 , ОШ=0,303, 0,066-1,385, p>0,05)	1 (8,33±7,98 %; Ш=0,091; ОШ=0,234, 0,029-1,886, p>0,05)	33 (27,97±4,13 %; Ш=0,388)	6 (25,0±8,84 %; Ш=0,250, ОШ=0,605 , 0,238 - 1,540 , p>0,05)

Ш в подгруппах рассчитан по отношению к сумме типов выявленной реакции в группе степени тяжести SIRS, а Ш суммы рассчитан по отношению ко всей группе (основная или контрольная); Ш и ОШ в контрольной группе 2 рассчитаны по отношению к суммам аналогичных типов реакций в основной ( $\Sigma_{осн}$ ) и контрольной ( $\Sigma_{контр}$ ) группах

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 контрольных групп. При суммарном расчете по подгруппам, независимо от тяжести SIRS, такой ответ был получен у 40,14 % больных основной, 39,83 % больных контрольной группы и 29,17 % больных контрольной группы 2. При средней тяжести и тяжелом течении SIRS гиперергический ответ встречается значительно чаще (66,67 % и 62,50 % в основной, 57,89 % и 66,67 % 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 контрольных групп, а колебания показателей ЛИ и ИИР имеют более переменные 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 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 воспалительной реакции 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 реакции у 38 (90,5 %) причиной ГНП были осложненные трофические язвы (n=30) и остеомиелит (n=8). Аналогичная ситуация и в контрольной группе (n=36/38, 94,7 %). При первичном остром ГНП (флегмоны, пандактилиты), напротив, в большинстве случаев был отмечен 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, чаще всего на фоне множественных сопутствующих заболеваний, у больных пожилого и старческого возраста.

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). Полученные результаты в большинстве случаев коррелируют с легкой степенью тяжести SIRS, и не выходят за рамки нормальных показателей при сопоставлении средних величин (ЛИИ, ЛИ, ИЯС, ИИР, ПКТ). В целом, в большинстве случаев, эти показатели

коррелируют с тяжестью SIRS по клинической оценке состояния. Максимальный уровень корреляции отмечен для ПКТ ( $R_{xy} > 0,9$  – весьма высокая, особенно при сопоставлении с контрольной группой 2), меньший уровень для ЛИИ ( $R_{xy} = 0,7-0,9$  – высокая) и для ЛИ, ИЯС, ИИР ( $R_{xy} = 0,3-0,7$  – умеренная). Бактериemia 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. Так, гиперергический и промежуточный ответ с равной вероятностью были получены у 85 ( $59,86 \pm 4,11$  %, Ш=1,491/0,670) больных основной, у 71 ( $60,17 \pm 4,51$  %, Ш=1,511/0,661) больных контрольной группы при наличии клинически определяемой SIRS (суммарно у 156 из 260 больных). А у больных с хроническими вялотекущими ГНП СДС без признаков SIRS гиперергическая и промежуточная реакция вообще имеет место у  $95,83 \pm 4,08$  % больных ( $n=23/24$ ; Ш=23,000, 2,039-115,296 для 95 % ДИ; ОШ=15,333 при S=1,029,  $p < 0,05$ ). Это подтверждает наличие иммунодефицитного фона, сглаживающего адекватный ответ на обострение воспаления, способствующего развитию вялотекущих форм сепсиса при ГНП СДС. Мы учитывали эти особенности в комплексе лечебных мероприятий для иммунокорректирующей терапии у больных с гиперергическим и промежуточным типом реакции.

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. Последний фактор имеет решающее значение, в первую очередь, для раневого сепсиса. Выбор антибактериального лечения, как общего (антибиотикотерапия), так и локального во многом зависит от бактериального профиля и чувствительности к препаратам.

В основной и контрольной группах исследования проведен анализ бактериологического профиля раневого отделяемого и положительных ответов гемокультуры (Таблица 5).

**Таблица 5. 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.				
Staphylococcus aureus (n=42/31; 29,6 %/26,3 %)	0	0	42	31	11	8	6,2	9,8
MSSA (n=22/20; 15,5 %/16,9 %)	0	0	22	20	8	6		
MRSA (n=20/11; 14,1 %/9,4 %)	0	0	20	11	3	2		
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
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

Положительная гемокультура с равной степенью вероятности выявлена у больных основной (n=16, 11,2 %; Ш=0,113) и контрольной (n=12, 10,1 %, Ш=0,102) групп (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. В гемокультуре и в основной группе (n=11/16, 68,8 %) и в контрольной группе (n=8/12, 66,7 %) были выделены преимущественно изоляты *Staphylococcus aureus*. Среди них преобладали штаммы MSSA (n=8/11, Ш=2,667/0,374 в основной и n=6/8, Ш=3,000/0,333 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*.

Клинически в этих ситуациях имели место признаки наличия анаэробной неклостридиальной инфекции, не выявленной при обычных бактериологических исследованиях, а данные возбудители являлись ассоциативным фоном. Повторные бактериологические исследования, как правило, показывали наличие ассоциативной флоры, не выявленной первично. 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 микроорганизмов.

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. Несмотря на значимый рост MRSA штаммов *Staphylococcus aureus* и некоторое увеличение ванкомицин-резистентной флоры получена высокая чувствительность возбудителей хирургической инфекции (до 88,0 % штаммов) и отсутствие значимого роста антибиотикорезистентности за указанный период к данным группам антибиотиков. При анализе летальных случаев в контрольной группе (n=18/118) у 2-х умерших было отмечено персистирующее течение сепсиса после отмены антибактериальной терапии, выполнения высокой ампутации для полного устранения очага раневой инфекции. В основной группе все пациенты продолжали получать антибактериальную терапию, даже после радикальной операции, для профилактики развития 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.

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. И в основной, и в контрольной группах общие принципы лечения были построены на максимально скором устранении ГНП НК, с последующим аутопластическим закрытием раневого дефекта, в том числе с использованием разработанных методов аутопластики. 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). 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.

Принципиальные отличия в основной и контрольной группах имелись при выборе показаний для высоких ампутаций и некоторых методах регионарного воздействия:

- 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. 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), 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). Средняя продолжительность лечения до выполнения высоких ампутаций в основной группе составила 3,4±1,2 дня, а в контрольной – 7,8±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. 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

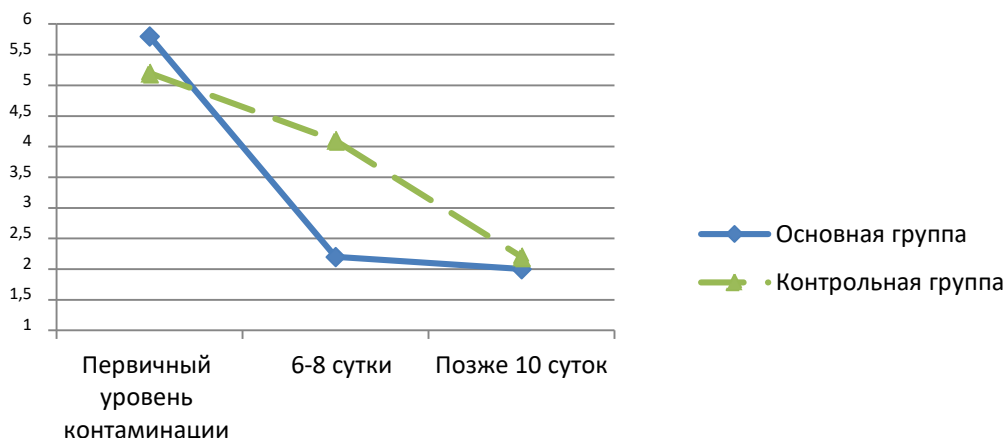
нарушений трофики (P<sub>2-3</sub>). В это же время все шире стали использоваться методы рентгенэндоваскулярной хирургии (РЭВХ) (баллонная ангиопластика, стентирование) для улучшения трофики, что также ограничило использование ВАТ. Так, в контрольной группе удельный вес больных на различных этапах подвергшихся РЭВХ лечению составил 25,4 % (n=30, Ш= 0,341), а в основной группе – 48 (33,8 %, Ш=0,511) (ОШ=1,498/0,667, 95 % ДИ=0,872-2,573, S= 0,276, p>0,05). При этом удельный вес перфузионных нарушений уровня P<sub>2-3</sub> (требующих ангиохирургической коррекции) по классификации PEDIS был сопоставим в обеих группах исследования (t-критерий Стьюдента = 1,977, при уровне значимости  $\alpha = 0,05$ ). РЭВХ вмешательства значительно улучшали перфузию и способствовали, в том числе, повышению локальной доступности антибактериальных препаратов.

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 используется метод комбинированной вакуумной и внутриартериальной терапии для воздействия на ГНП СДС. В рамках данного исследования в основной группе был изучен опыт использования комбинированной внутриартериальной антибактериальной и VAC-терапии у 24 больных с различными гнойными поражениями НК на фоне СД. 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±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 генеральной совокупности, 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 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 1).



**Рисунок 1. 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.**



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. 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). 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. 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.

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.

По ретроспективным данным контрольной группы 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 значительно повышался при расчете по отношению ко всей группе ( $OR=5,000$ ; ДИ – 2,793-8,952,  $p<0,05$ ), а часть умерших больных ( $n=7/18$ ) в контрольной группе составили эти больные из-за быстрого нарастания полиорганной недостаточности. В отличие от больных основной группы оценка течения SIRS проводилась только на основании клинических данных.

Полученные данные позволили разработать алгоритм лечения ГНП СДС, в зависимости от степени тяжести SIRS, использованный нами у больных основной группы лечения.

## ВЫВОДЫ

1. Основными причинами развития SIRS у больных с СДС являются глубокие флегмоны и осложненные трофические язвы (74,64 % больных) уровня  $D_2$  с субкритическими нарушениями кровообращения уровня  $P_2$ , средними размерами раневых дефектов  $E_2$  и выраженными нарушениями чувствительности  $S_{2-3}$  по классификации PEDIS. Тяжелое течение SIRS при первичной оценке состояния выявлено у 11,27 % больных.

2. Основные диагностические критерии SIRS и сепсиса лежат в комплексной оценке клинического состояния и данных дополнительных исследований с использованием маркеров воспалительной реакции. 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 ( $R_{xy} > 0,7$ ).

3. У больных с СДС существует высокий риск развития гиперергического и промежуточного типа реакций, нивелирующих клиническую картину SIRS, 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 гиперергическом 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 15,25 % до 7,75 % (ОР=0,508, S=0,362, 0,250-1,032 для 95 % ДИ,  $p \leq 0,05$ ), удельный вес выполнения высоких ампутаций уменьшить с 21,18 % до 18,31 % (ОШ=0,834, 95 % ДИ=0,452-1,539,  $p > 0,05$ ), а реампутаций – с 33,33 % до 4,16 % (ОШ=11,627, 95 % ДИ=0,010-0,751,  $p < 0,05$ ).

## **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.

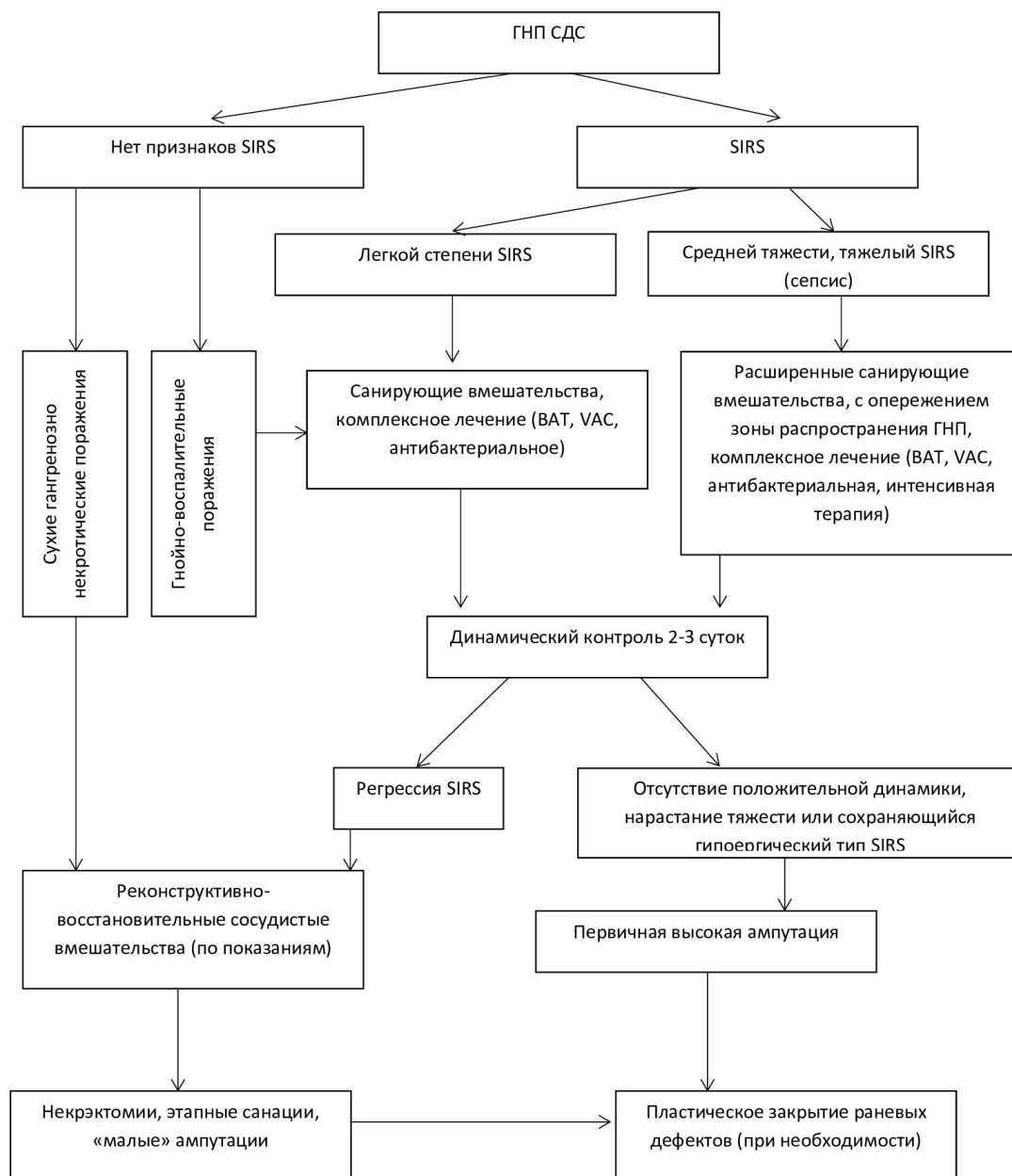
2. Для локального подавления очага инфекции в комплексе лечения следует использовать все методы санации, но при выявлении первичной тяжелой или прогрессирующей в течение 3-4 суток SIRS, положительной гемокультуры (явный сепсис) необходимо выставлять показания для первичной высокой ампутации для радикального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

3. 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).

4. При гиперергическом или промежуточном типе воспалительной реакции в комплекс лечения необходимо включать иммунокорректирующие препараты.

5. У больных с признаками раневого сепсиса и перфузионными нарушениями уровня  $P_{2-3}$  на фоне ГНП СДС в первую очередь необходимо выполнять санацию гнойно-воспалительного очага с последующей ангиохирургической коррекцией.

**Алгоритм лечения гнойно-некротических поражений синдрома диабетической стопы в зависимости от степени тяжести SIRS**



## СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Работы, опубликованные в рецензируемых изданиях:

1. Гнойно-некротические поражения нижних конечностей и раневой сепсис у больных сахарным диабетом – диагностические и тактические особенности / **А.В. Коноваленко**, Е.Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева, В.А. Клименко, В.М. Атаманов // Таврический медико-биологический вестник. – 2017. – Т. 20, №3. – С. 129-133.

*(Соискателем собран клинический материал, проведен анализ).*

2. **Коноваленко, А.В.** Сепсис, SIRS и принятие тактического решения при лечении больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей на фоне сахарного диабета / А.В. Коноваленко, Е.Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева – Материалы международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать...болезнь». – Донецк, 15-16 ноября 2017. – Университетская клиника. – 2017 (приложение). – С. 71-72.

*(Соискателем разработана диагностическая программа, предложен тактический алгоритм).*

3. Балацкий, Е.Р. Выбор способа местного лечения ран перед аутопластическим закрытием у больных сахарным диабетом / Е.Р. Балацкий, **А.В. Коноваленко** // Украинский журнал хирургии. – 2009. – № 4. – С. 7-10.

*(Соискателем собран материал, сформулированы выводы и рекомендации).*

4. Комбинированная антибактериальная регионарная внутриартериальная и вакуумная терапия гнойных поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом / В.В. Иващенко, Е.Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева, **А.В. Коноваленко** // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. – 2016. – Т. 1, № 1. – С. 48-52.

*(Соискателем предложена основная идея исследования, сформулированы выводы).*

5. Балацкий, Е.Р. Гнойные осложнения диабетической стопы – критические повороты течения и возможности их преодоления / Е.Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева, **А.В. Коноваленко**. – ХАРИЗМА МОЕЙ ХИРУРГИИ. Под ред. проф. А.Б. Ларичева. – 2018. – 508 с. – С. 337-341.

*(Соискателем собран материал, сформулированы выводы и практические рекомендации).*

6. Коноваленко, А.В. Эволюция дефиниций и диагностики сепсиса и реакций системного воспалительного ответа / **А.В. Коноваленко** // Университетская клиника. – 2020. – № 2 (35). – С. 114-121.

*(Соискателем собран материал, сформулированы выводы и практические рекомендации).*

### Объекты интеллектуальной собственности:

7. Патент на корисну модель № 40802 Україна, МПК (2009) А 61 В 17/00. Спосіб відстроченого аутопластичного закриття ран кукус кінцівок / Є.Р. Балацький, В.В. Иващенко, 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. (Диссертант принимал участие в разработке метода, проводил клиническую апробацию).

#### **Работы апробационного характера:**

8. Балацкий, Є.Р. Закриття ран кінцівок з використанням консервованої аутошкіри / Є.Р. Балацкий, К.К. Скворцов, **О.В. Коноваленко** // Клінічна хірургія. – 2008. – № 11-12. – С. 4.

9. **Коноваленко, О.В.** Остеоперфорация як допоміжний засіб закриття пролежневих ран / О.В. Коноваленко, Є.Р. Балацкий // Клінічна хірургія. – 2010. – № 11-12. – С. 25-26.

10. Балацкий, Е.Р. Внутриартериальная и лимфотропная терапия в лечении рожистого воспаления нижних конечностей / Е.Р. Балацкий, **А.В. Коноваленко**, Ю.И. Журавлёва // Клінічна хірургія. – 2010. – № 11-12. – С. 5-6.

11. Лікування хворих з хірургічною інфекцією на тлі зростаючої антибіотикорезистентності ранової мікрофлори / **О.В.Коноваленко**, Є.Р. Балацкий, Ю.І. Журавльова, В.М. Атаманов, Г.Г. Фокін, Л.В. Сахаров // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 25.

12. Balatsky, Eugene. Long-term drainage after excision and plastic reconstruction of deep trophic ulcers of foot plantar surface / Eugene Balatsky, Julia Zhuravleva, **Aleksey Konovalenko** // 24-th Conference of the European Wound Management Association and the 10th National Spanish Symposium on pressure Ulcers and Chronic Wounds / Abstracts. – Madrid, 2014. – P. 291.

13. **Коноваленко, А.В.** Стартовая регионарная терапия рожистого воспаления нижних конечностей / А.В. Коноваленко, Е.Р. Балацкий // Университетская клиника. –2015. – Том 11, № 1. – С. 60-61

14. Некротизирующий неанаэробный фасциит нижних конечностей – особенности диагностики и лечения / Е.Р. Балацкий, Ю.И. Журавлева, **А.В. Коноваленко**, В.А. Клименко // Хирургические инфекции кожи и мягких тканей у детей и взрослых. Материалы Международной научно-практической конференции посвященной 140-летию со дня рождения В.Ф. Войно-Ясенецкого (Симферополь, 15-16 мая 2017). – Симферополь: «Колорит». – 2017. – С. 20-22.

15. Балацкий, Е.Р. Особенности микробиоценоза и оперативного лечения дистальных пенетрирующих плантарных язв синдрома диабетической стопы / Е.Р. Балацкий, **А.В. Коноваленко**, Ю.И. Журавлева // Сахарный диабет и хирургические инфекции. Сборник научных трудов 3-го международного научно-практического конгресса. – М.: Издательство «Перо», 2017. – С. 19-21

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД сист. – артериальное давление систолическое

ВАТ – внутриартериальная терапия

ГНП – гнойно-некротические поражения

ДИ – доверительный интервал

КОЕ – колониеобразующие единицы

мм рт. ст. – миллиметр ртутного столба

НК – нижние конечности

ОР – относительный риск

ОШ – отношение шансов

РД – раневой дефект

РЭВХ – рентгенэндоваскулярная хирургия

СД – сахарный диабет

СДС – синдром диабетической стопы

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНИЛ – центральная научно-исследовательская лаборатория

ЧД – частота дыхания

Ш – шанс (развития события при статистической обработке материала)

MRSA – Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* – метициллин-устойчивый золотистый стафилококк

MSSA – Methicillin-sensitiv *Staphylococcus aureus* – метициллин-чувствительный золотистый стафилококк

$R_{xy}$  – 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)

VAC – vacuum assisted closure – вакуумная аспирационная терапия ран