

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧЕРЕЖДЕНИЕ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ ИМЕНИ И.И.ДЖАНЕЛИДЗЕ»

На правах рукописи

Склизков Дмитрий Сергеевич

РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРАПИИ ЛОКАЛЬНЫМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ  
ДАВЛЕНИЕМ У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМИ  
ИНФЕКЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ, ОСЛОЖНЕННЫХ ТЯЖЕЛЫМ  
СЕПСИСОМ

3.1.9. Хирургия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
профессор  
Сергей Алексеевич Шляпников

Санкт-Петербург,

2024

ОГЛАВЛЕНИЕ.....	2
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. НЕКРОТИЗИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. ДИАГНОСТИКА. КЛАССИФИКАЦИЯ. ЛЕЧЕНИЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1 Определение.....	13
1.2 Эпидемиология.....	13
1.3 Классификация.....	14
1.4 Патогенез.....	17
1.5 Клинические проявления.....	20
1.6 Диагностика.....	21
1.7 Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания.....	23
1.8 Лечение .....	24
1.8.1 Хирургическое лечение.....	24
1.8.2 Интенсивная терапия.....	25
1.8.3 Лечение ран.....	26
1.9 Метод терапии локальным отрицательным давлением.....	27
1.9.1 Основные эффекты терапии локальным отрицательным давлением.....	28
1.10 Применение терапии локальным отрицательным давлением в лечении некротизирующих инфекций мягких тканей.....	30
1.10.1 Предпосылки к применению терапии локальным отрицательным давлением на ранних этапах лечения некротизирующих инфекций.....	35
Глава 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.....	37
2.1 Дизайн исследования.....	37
2.2 Характеристика пациентов в исследуемых группах.....	39
2.3 Лечение некротизирующих инфекций мягких тканей.....	50
2.4 Методы исследования.....	52

2.4.1 Диагностика некротизирующих инфекций мягких тканей.....	52
2.4.2 Клинические проявления некротизирующих инфекций мягких тканей.....	52
2.4.3 Лабораторные методы диагностики.....	53
2.4.4 Инструментальные методы диагностики.....	55
2.4.5 Инвазивные методы диагностики.....	57
2.4.6 Применение шкал для диагностики некротизирующих инфекций мягких тканей.....	59
2.4.7 Контроль течения раневого процесса.....	61
2.4.8 Оценка выраженности органной недостаточности, системной воспалительной реакции и бактериальной нагрузки.....	62
2.5 Статистический анализ.....	63
Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	65
3.1 Анализ факторов, влияющих на исход заболевания.....	65
3.2 Степень выраженности органной дисфункции.....	71
3.3 Динамика показателей, отражающих метаболические нарушения.....	73
3.4 Течение и исходы раневого процесса пациентов контрольной группы.....	74
3.5 Заключение.....	76
Глава 4. РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТЕРАПИИ ЛОКАЛЬНЫМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ.....	78
4.1 Алгоритм раннего применения терапии локальным отрицательным давлением.....	78

4.2 Результаты лечения.....	82
4.3 Динамика органной недостаточности (по шкале SOFA).....	87
4.4 Оценка показателей метаболических нарушений.....	103
4.5 Сравнение динамики лабораторных маркеров воспаления.....	109
4.6 Сравнение динамики раневого процесса.....	115
4.6.1 Динамика степени микробной обсемененности раны.....	116
4.6.2 Количество необходимых этапных хирургических санаций.....	117
4.6.3 Раневые осложнения применения терапии локальным отрицательным давлением при лечении некротизирующих инфекций.....	120
4.7 Заключение.....	121
4.8 Клинический пример использования алгоритма раннего применения терапии локальным отрицательным давлением в лечении некротизирующих инфекций мягких тканей.....	123
Заключение.....	128
Выводы.....	135
Практические рекомендации.....	136
Перспективы дальнейшей разработки темы исследования.....	137
Список используемых сокращений.....	138
Список использованной литературы.....	140

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Некротизирующие инфекции мягких тканей (НИМТ) характеризуются быстро прогрессирующим некрозом, в который может вовлекаться кожа, подкожная клетчатка, фасции и мышцы, сопровождающимся выраженной интоксикацией, органной дисфункцией, тяжелым сепсисом, а в наиболее тяжёлых случаях – септическим шоком. Несмотря на относительно низкую частоту встречаемости (0,04 случаев на 10000 человек в год) [85], некротизирующие инфекции занимают особое место в хирургической практике, что обусловлено высокой летальностью (от 20 до 75%). В связи с этим, разработка показаний и внедрение в клиническую практику современных технологий, направленных на повышение эффективности лечения данной патологии, таких как метод терапии локальным отрицательным давлением, является актуальной задачей.

Основные принципы диагностики и лечения, такие как комплексная диагностика, при подозрении на НИМТ, ранняя антибактериальная терапия препаратами широкого спектра, агрессивная и максимально полная хирургическая санация очага инфекции, остаются неизменными в терапии НИМТ уже на протяжении десятилетий.

Доказано, что задержка в начале терапии, особенно в выполнении хирургической санации, прямо коррелирует с возрастанием риска наступления неблагоприятного исхода [35, 104].

Развитие современных технологий, таких как «метод терапии локальным отрицательным давлением» (ЛОД), открывает новые перспективы в возможности эффективного контроля над течением раневого процесса и широко используется в клинической практике с конца 90-х годов XX столетия [2, 14, 19, 36, 39, 43, 42, 82, 92, 111, 110, 122, 134, 135]. Терапия

локальным отрицательным давлением в комплексном лечении пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей применяется с начала XXI века, однако ее рекомендуется применять на этапе репаративной регенерации, после окончательного завершения некробиотических процессов [42, 44], так как существуют опасения, что данный метод может иметь ряд осложнений и усугубить течение заболевания [25, 110]. В то же время имеются данные исследований, свидетельствующие о выраженном системном эффекте применения терапии локальным отрицательным давлением в виде снижения интоксикации, активности воспалительного процесса [32]. Таким образом, роль метода локальной вакуумной терапии на раннем этапе лечения пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, до завершения некробиотического этапа раневого процесса, к настоящему времени определена недостаточно полно.

Определение возможных сроков раннего начала использования терапии ЛОД в комплексном лечении пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, разработка алгоритма применения этого метода, с учетом возможных побочных реакций является актуальной проблемой неотложной хирургии.

### **Степень разработки темы исследования**

В настоящее время вопросы разработки новых и дополнительных методов лечения НИМТ, направленных на снижение летальности данной категории больных, являются одними из наиболее обсуждаемых среди специалистов по лечению раневых инфекций. В рекомендациях всемирного общества экстренных хирургов (WSES) и европейского общества по лечению хирургических инфекций (SIS-E) [36], отмечается, что применение терапии ЛОД в лечении НИМТ становится возможным в тот момент, когда завершен некробиотический процесс в ране [46]. Данная формулировка не

предполагает точных сроков начала терапии локальным отрицательным давлением и критерием является только завершение некробиотической фазы раневого процесса. До настоящего времени нет консенсуса по алгоритму использования вакуумной терапии при лечении некротизирующих инфекций. В то же время, ряд исследователей подчеркивают, что применение этого метода на раннем этапе лечения данной патологии, способно повлиять на патогенез и улучшить результаты лечения [59].

Указанные дискуссионные вопросы и имеющиеся в литературе мнения исследователей, позволили сформулировать цель настоящего исследования. Накопленный опыт СПб НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе в лечении НИМТ позволил оценить эффективность применения терапии ЛОД на раннем этапе лечения пациентов с данной патологией.

### **Цель исследования:**

Улучшить результаты лечения пациентов с некротизирующими инфекциями кожи и мягких тканей путем определения места и роли раннего, до завершения некробиотической фазы, применения терапии локальным отрицательным давлением в комплексном хирургическом лечении.

### **Задачи исследования**

1. Определить факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с некротизирующими инфекциями кожи и мягких тканей.
2. Разработать алгоритм раннего применения метода ЛОД у пациентов с НИМТ.
3. Провести оценку эффективности раннего применения метода терапии локальным отрицательным давлением у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, осложненными тяжелым

сепсисом и септическим шоком, в сравнении с традиционными методами лечения.

4. Оценить системные эффекты раннего применения терапии локальным отрицательным давлением у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, осложненными тяжелым сепсисом и септическим шоком.

5. Изучить влияние раннего применения терапии локальным отрицательным давлением на течение раневого процесса у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей.

### **Научная новизна**

Впервые, у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей:

- определены факторы риска неблагоприятного исхода,
- разработан и внедрен в клиническую практику алгоритм раннего применения метода локального отрицательного давления,
- показана возможность и оценена эффективность раннего, до полного очищения от некротических тканей, применения метода вакуумной терапии в комплексном лечении некротизирующих инфекций мягких тканей, осложненных тяжелым сепсисом,
- изучена динамика местных и системных эффектов раннего применения терапии локальным отрицательным давлением при некротизирующих инфекциях мягких тканей.



## **Теоретическая и практическая значимость**

1. На основе определенных факторов риска наступления летального исхода разработан, апробирован и внедрен в клиническую практику алгоритм раннего применения вакуумной терапии у пациентов с НИМТ.

2. Доказано, что раннее применение терапии ЛОД у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, осложненными тяжелым сепсисом и септическим шоком достоверно ( $p=0,007$ ) снижает летальность.

3. Доказано снижение выраженности органных нарушений, оцененных по шкале SOFA, уже в первые сутки применения терапии ЛОД.

4. Показана эффективность и безопасность метода терапии ЛОД, с позиции оценки течения раневого процесса: снижение частоты суперинфекции ран, низкая частота осложнений, более частая возможность использования полнослойного кожного лоскута для закрытия раневого дефекта.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Выраженность органных нарушений (оцениваемых по шкале SOFA), развивающихся в результате прогрессирования некротизирующей инфекции, является ведущим фактором риска развития летального исхода.

2. Лечебная тактика, с использованием метода терапии ЛОД, в ранний период, до завершения некробиотической фазы, приводит к достоверному снижению органной дисфункции и снижает летальность при осложненных формах НИМТ.

3. Раннее применения метода терапии локальным отрицательным давлением безопасно у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком при НИМТ.

4. Динамика течения раневого процесса, в ходе применения терапии ЛОД, обеспечивает благоприятные условия для его завершения.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность исследования определяется достаточным числом наблюдений и современными методами статистического анализа материала. Основные результаты представлены в рамках Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2017 (Санкт-Петербург 2017); Международной научно-практической конференции посвященной 15-летию ГБУЗ «НИИ неотложной детской хирургии и травматологии» ДЗМ «Вакуумная терапия ран у детей и взрослых. Российский и международный опыт» (Москва 2018); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2018 (Санкт-Петербург 2018); II-ого Всероссийского конгресса с международным участием Актуальные вопросы критических состояний (Санкт-Петербург 2019); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2020 (Санкт-Петербург 2020); Межрегиональной научно-практической конференции Джанелидзеовские чтения (Санкт-Петербург 2020 ; 33-ем ежегодном конгрессе европейского общества хирургических инфекций (Surgical infection society Europe. Virtual 2021); Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2021 (Санкт-Петербург 2021). Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2022 (Санкт-Петербург 2022), Научно-практической конференции, посвященной 70-летию со дня рождения профессора А.П. Михайлова «Проблемы современной неотложной

хирургии» (Санкт-Петербург 2023). Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием Санкт-Петербургский септический форум-2023 (Санкт-Петербург 2023).

Результаты диссертационного исследования отражены в 14 публикациях, в т.ч. 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Результаты диссертационного исследования отражены в 14 публикациях, в т.ч. 3 – в журналах, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и образования Российской Федерации для публикации материалов диссертаций на соискание ученых степеней кандидатов/докторов наук. Результаты исследования внедрены в образовательную деятельность Учебного центра ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе, используются в дополнительных профессиональных образовательных программах повышения квалификации по специальностям «Хирургия», а также в учебном процессе кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО СЗГМУ им И.И. Мечникова МЗ РФ. Кроме того, результаты диссертации используются в практической работе городского центра по лечению тяжелого сепсиса НИИ СП им И.И. Джанелидзе.

### **Личный вклад автора**

Совместно с руководителем, автором определена цель, сформулированы задачи и разработан дизайн исследования. Самостоятельно выполнен анализ литературы по изучаемой теме, осуществлен набор и оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных. Сформирована базы данных, осуществлена статистическая обработка и анализ результатов исследования. Автор принимал непосредственное участие

в операциях, как в качества ассистента, так и в качестве оперирующего хирурга. Курировал больных на всех этапах лечения.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 157 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, собственных исследований, клинических примеров, заключения, выводов, практических рекомендации списка сокращений и списка использованной литературы. Текст диссертационного исследования иллюстрирована 38 таблицами и 31 рисунком. Список использованной литературы состоит из 138 источников, из них – 34 публикаций отечественных авторов и 104 публикаций зарубежных авторов.

# **Глава 1. НЕКРОТИЗИРУЮЩИЕ ИНФЕКЦИИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. ДИАГНОСТИКА, КЛАССИФИКАЦИЯ, ЛЕЧЕНИЕ. (обзор литературы)**

## **1.1 Определение**

Термин «некротизирующий фасциит» был впервые использован В. Wilson в 1952 году [40].

Понятие «некротизирующие инфекции мягких тканей» (НИМТ) включает в себя различные клинические формы: некротизирующий фасциит, некротизирующий целлюлит, некротизирующий миозит, их синергические формы [73,111]. НИМТ - неспецифическая инфекция бактериальной этиологии, способная вовлекать все слои мягких тканей (кожу, подкожно-жировую клетчатку, поверхностную фасцию, глубокую фасцию, мышцы). Заболевание заключается в быстро прогрессирующем некрозе мягких тканей и характеризуется выраженной интоксикацией и высокой летальностью. Термин «неспецифическая инфекция» подразумевает, что инфекционно-воспалительный процесс может быть вызван различными условно-патогенными микроорганизмами, но при этом иметь сходные клинические проявления и патоморфологические изменения [36].

## **1.2 Эпидемиология**

НИМТ встречается довольно редко, в США данная патология встречается примерно от 500 до 1500 случаев в год. Howell GM, Tunovic E, Wong CH, используя страховую базу данных, установили, что частота встречаемости НИМТ составляла 0,04 случаев на 10 000 человек в год [73, 91,116,]. В период с 2001 по 2004 гг., было выявлено 10940 случаев НИМТ. У

мужчин НИМТ встречалась чаще (66,3% против 43,5% у женщин,  $p < 0,001$ ) [1, 16, 73, 82].

Пациенты с НИМТ требуют лечения в отделении интенсивной терапии. В Великобритании (УК), за период с 1995 по 2006 гг., была отмечена частота встречаемости НИМТ, равная 0,24% от общего числа пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии [91]. В том же исследовании показано, что в период с 1995 по 2006 гг смертность у пациентов с НИМТ составляла 41,6%. В 67 исследованиях, включивших в себя 3302 пациента за период от 1980 по 2008, смертность составляла 23,5%. В публикациях в период с 1980 по 1999 г летальность составляла 27,8%, а в период с 1999-2008 - 21,7%. В обзоре по НИМТ от «National Surgical Quality Improvement Program» представлена летальность 12% [64]. В другом исследовании, проведенном в шести больницах Техаса в период с 2004 по 2007 г, летальность варьирует от 9 % до 25% [78]. Сравнивать исследования сложно, из-за небольшой частоты встречаемости и гетерогенности выборок. Все приведенные исследования свидетельствуют о том, что успех лечения, по-прежнему, достигается ранней диагностикой, ранней и радикальной хирургической тактикой, ранним назначением адекватной эмпирической антибактериальной терапии и дальнейшей ее коррекции, согласно результатам микробиологических исследований, а также, оптимизацией лечения сопутствующей патологии [64, 82, 91, 95].

### **1.3 Классификация**

Инфекции мягких тканей подразделяются на некротизирующие инфекции и на неосложненные (в англоязычной литературе - ненекротизирующие) [32]. Среди инфекций кожи и мягких тканей выделяют наиболее тяжелую группу - некротизирующих. Принципиально важно отличать их друг от друга, так как некротизирующие требуют более

радикальной хирургической тактики. Далее некротизирующие инфекции могут быть разделены в зависимости от анатомической локализации (Гангрена Фурнье, ангина Людвига), в зависимости от глубины повреждения (некротизирующие целлюлит, фасциит, миозит), вида возбудителя (типы 1, 2, 3) [82, 116, 113].

Исторически, в зависимости от вида возбудителя, эти инфекции разделяли на анаэробные клостридиальные и анаэробные неклостридиальные инфекции. Однако, согласно современным исследованиям, некротизирующая инфекция, как правило, носит смешанный характер. Определяется синергизм между аэробными и анаэробными микроорганизмами. Аэробы, за счёт поглощения кислорода в процессе их жизнедеятельности, создают благоприятные условия для вегетирования анаэробной флоры [28, 30, 81].

В зависимости от вида возбудителя, выделяются три типа НИМТ:

Первый тип – это полимикробная инфекция. Является наиболее часто встречаемой форма НИМТ, наблюдаемая в 55-75% случаев. Ведущая роль в развитии НИМТ I типа отводится анаэробным грамположительным коккам рода *Peptostreptococcus* в ассоциации с такими бактериями, как грамотрицательными палочками рода *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Proteus*, *Klebsiella*, *Ps.aeruginosa*, *Acinetobacter* и грамположительными кокками *Staphylococcus.spp.*, *Enterococcus.spp.*

Второй тип инфекции – это мономикробная инфекция, вызванная б-гемолитическим стрептококком группы А. Некоторые авторы относят к возбудителям мономикробной инфекции также и метициллин-резистентный золотистый стафилококк.

Третий тип инфекции также мономикробный, к нему относятся бактерии из рода клостридий. Эти грамположительные анаэробные спорообразующие бактерии характеризуются развитием классического клостридиального мионекроза. К этому типу инфекции также относят и

низковирулентные возбудители, характерные для морской и пресной воды, такие как *Vibriovulnificus* и род *Aeromonas hydrophila* [27, 114].

Полимикробная инфекция мягких тканей, как правило, возникает в области промежности или на туловище, чаще всего, у иммуноскомпрометированных пациентов. К примеру, гангрена Фурнье - это классическое проявление полимикробной инфекции мягких тканей, которая может быть вызвана как аэробными, так и анаэробными, как грамположительными, так и грамотрицательными микроорганизмами [1, 30, 31, 94].

Сахарный диабет и заболевания периферических сосудов - являются наиболее распространенными факторами риска развития полимикробной НИМТ.

Второй тип некротизирующей инфекции вызывается  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А как в моноварианте, так и совместно со *Staph. aureus*. Течение НИМТ 2 типа может осложняться септическим шоком с частотой до 50% случаев. В отличие от НИМТ 1 типа, 2ой тип встречается в любой возрастной группе, и без явных предрасполагающих факторов. Однако, наиболее частыми предрасполагающими факторами являются: наличие в анамнезе травм, хирургических вмешательства, родов, ожогов, длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, наркомания. За последние 10 лет, MRSA все чаще является источником мономикробной НИМТ [42,82].

Клостридиальные инфекции классифицируются как третий тип НИМТ. Клостридии - это грамм положительные, спорообразующие, анаэробные бактерии, которые в виде спор встречаются в почве, а также в желудочно-кишечном тракте человека. Клостридиальные инфекции, как правило, связаны с травмами, либо хирургическими вмешательствами. Данная патология нередко, связана с внутривенной наркоманией. *Clostridium perfringens* вызывает 70-80% случаев клостридиальной инфекции. Их



местные и системные проявления являются следствием продукции мощных внеклеточных токсинов. Альфа-токсин (фосфолипаза С) и тета-токсин (перфринголизин) наиболее мощные, вызывающие гемолиз, микрососудистый тромбоз и мионекроз. Альфа-токсин, преимущественно, подавляет сократимость кардиомиоцитов, стимулирует выработку системных цитокинов, которые могут способствовать появлению циркуляторного сосудистого коллапса, который часто встречается при данной патологии. Спонтанная газовая гангрена - редкая форма клостридиальной инфекции, которая вызвана гематогенным распространением *Cl. Septicum* из желудочно-кишечного тракта у пациентов с перфорациями поперечно-ободочной кишки при онкологических заболеваниях либо дивертикулите [36, 42, 82].

Семейство *Vibrionaceae* (*V. Vulnificus* и другие) и вид *Aeromonas* довольно редко являются причинной НИМТ, но часто приводят к летальному исходу. *Vibrio vulnificus* эндемически чаще встречается в теплых прибрежных водах и сырых морепродуктах, в то время как *Aeromonas* встречаются в пресной и соленой воде, почве или деревьях. Более высокому риску заражения подвергнуты пациенты с печеночной недостаточностью, сахарным диабетом и другими иммунокомпрометирующими состояниями.

#### 1.4 Патогенез

Выделяется четыре характерных патологических механизма, определяющих патогенез некротизирующей инфекции мягких тканей: наличие токсин-продуцирующих бактерий, местный некробиоз, быстрое прогрессирование воспалительного процесса и ранний системный эндотоксикоз, приводящий к сепсису, тяжелому сепсису, септическому шоку и, как следствие, летальному исходу [53, 71, 80]. НИМТ могут возникать в любом слое кожи и мягких тканей — дермальном слое, в подкожной клетчатке, фасции или мышцах. Входными воротами могут являться

повреждения кожного барьера, такие как укусы, небольшие раны, травмы или хирургические вмешательства. Еще одним механизмом, хотя и менее распространенным, является гематогенное распространение бактерий. Состояние местных тканей играет значительную роль в прогрессировании заболевания, как это видно в случае при контаминации спорами *Clostridium perfringens*. Анаэробные условия (обусловленные нарушением кровоснабжения, зонами некроза) необходимы для вегетации и пролиферации штаммов клостридий [83].

Характерные местные и системные проявления связаны со специфическим патофизиологическим механизмом, зависящим от токсинов и ферментов вирулентных бактерий [53, 71, 80]. Быстрому распространению инфекции способствует протеазная активность бактериальных протеолитических ферментов и токсинов, которые вызывают повреждение внеклеточного матрикса. Отсутствие фиброзных структур может привести к распространению инфекции и разрушению тканей в таких областях тела, как туловище и конечности, что особенно отчетливо проявляется при некротизирующем фасциите. Воспалительный процесс обычно начинается в глубоких слоях тканей. Отсутствие гноя является отличительной чертой гистопатологии НИМТ [38]. Бактериальные токсины ингибируют миграцию лейкоцитов из сосудов, в то время как другие механизмы позволяют патогенам избежать фагоцитоза лейкоцитами [112]. Индуцированные токсином внутрисосудистые агрегации тромбоцитов снижают способность лейкоцитов проникать через эндотелий сосудов в инфицированные ткани, а функция полиморфноядерных нейтрофилов снижается в условиях гипоксии тканей [51, 67]. Клинически, в месте воспаления наблюдается выраженная отечность и незначительная эритема.

Вторым основным механизмом является прогрессирующий некроз вовлеченных в процесс тканей. Некроз может быть напрямую вызван действием бактериальных токсинов или, вторично, вследствие окклюзии

сосудов, приводящей к ишемии. Бактериальные токсины высвобождаются в кровотоки и стимулируют агрегацию тромбоцитов, лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к образованию микрососудистой окклюзии [23, 67, 86, 104, 105, 108, 109]. Сосудистые перфоранты, артерии и вены, проходящие через фасцию и кровоснабжающие кожу, тромбируются, что приводит к критической ишемии кожи. Пузыри и буллы на поверхности кожи возникают в результате некроза, вызванного ишемией. Изначально буллы заполнены прозрачной жидкостью. Геморрагические буллы, или сине-фиолетовый цвет кожи являются признаками некроза дермального слоя, вследствие необратимого местного дефицита перфузии. При клостридиальной некротической инфекции деструкция тканей может сопровождаться образованием пузырьков газа. Поверхностные нервы вовлекаются в некробиотический процесс, вызывая нарушения, которые могут проявляться в виде гипер- или гипоестезии [92].

Системные проявления НИМТ также связаны с патофизиологическими механизмами, вызванными действиями токсинов и развивающегося «цитокинового шторма» и включают в себя лихорадку, тахикардию, гипотонию, и признаки органной дисфункции. Данные механизмы активируются факторами как макроорганизма, так и патогена. Гены, которые контролируют высвобождение цитокинов и способствуют или ингибируют острую воспалительную реакцию, определяют факторы, связанные с макроорганизмом. К микробным факторам вирулентности относятся продукты жизнедеятельности грамположительных и грамотрицательных бактерий. Бактериальные суперантигены (пирогенные экзотоксины) напрямую стимулируют и неспецифически активируют большое количество Т-клеток и макрофагов, приводя к выработке ими фактора некроза опухоли (TNF)- $\alpha$ , интерлейкина (IL)-1 и IL-6 [48, 129]. Массивное высвобождение этих цитокинов вызывает быстро распространяющуюся системную воспалительную реакцию, которая приводит к повреждению и дисфункции

ряда органов и систем. Суперантигены также активируют брадикинин-калликреиновую систему и каскад свертывания крови. Некоторые бактериальные токсины способны оказывать влияние на миокард, что приводит к нарушению сердечного выброса. [92]. Токсин-индуцированный гемолиз может способствовать развитию острой почечной недостаточности на фоне гемоглобинурии [21].

Таким образом, эндотоксин-ассоциированное повреждение сосудов, являясь универсальной реакцией организма на внутрисосудистую микробную или токсиногенную инвазию, выработанное в процессе эволюции, приводит к органной (полиорганной) недостаточности, деструктивным изменениям эндотелиальных клеток органов. Этот механизм обуславливает клиническую картину тяжелого сепсиса. Тяжесть клинических проявлений НИМТ определяется массивностью развивающегося некроза тканей. Тяжесть эндотоксикоза напрямую зависит от площади некротических тканей и связанной с этой резорбцией токсинов в кровотоки. Данный факт имеет принципиальное значение для постулирования принципиального оперативного приема у больных с НИМТ - иссечение всего некроза с обязательной этапной хирургической санацией и повторной некрэктомией через 12-24 ч [23].

### **1.5 Клинические проявления**

На ранней стадии заболевания (до появления некрозов кожи) основными местными симптомами являются боль (интенсивная, распирающая) и отек. Гиперемия кожи обычно выражена не резко, и не имеет четких границ. Такая «смазанная» местная картина сопровождается выраженной интоксикацией и высоким лейкоцитозом [40].

К более поздним проявлениям НИМТ относятся геморрагические буллы с мутным отделяемым и кожный некроз. На данном этапе заболевание

часто сопровождаются тяжелым сепсисом. Заметный поверхностный целлюлит, который быстро прогрессирует и сопровождается системными проявлениями сепсиса, должен вызывать подозрение на наличие инфекции более глубоких слоев мягких тканей [36, 46, 77, 86, 95, 118, 119].

## 1.6 Диагностика

Необходимо отметить, что вследствие трудностей в диагностике, а также в прогрессивном злокачественном характере течения заболевания, некротизирующая инфекция сопровождается высокой летальностью.

Методы визуализации, такие, как рентгенография и компьютерная томография, информативны только в случае наличия газа в тканях при анаэробной инфекции. При выявлении воспалительных изменений, КТ является очень чувствительным методом, но не специфичным для некротизирующих инфекций. МРТ с внутривенным контрастированием, с большей долей вероятности, может дифференцировать некротизирующие и неосложненные инфекции. Однако, время затраченное для выполнения МРТ-исследования неоправданно велико, поэтому эта методика крайне редко используется в диагностическом процессе при НИМТ [43]. Значительно большее значение имеет ультразвуковая диагностика (ультразвуковое исследование мягких тканей и ультразвуковое дуплексное ангиосканирование магистральных сосудов конечностей). [123].

Пункция мягких тканей с аспирацией жидкости для выполнения дальнейшей бактериоскопии с целью выявления микроорганизмов по Грамму является важным методом диагностики при подозрении на инфекцию мягких тканей. [36, 42, 82,].

Микробиологические исследования информативны, позволяют точно определить возбудителя, но требуют много времени для окончательного

ответа, поэтому для экспресс-диагностики НИМТ не используются. [82, 36, 42, 73, 113].

Одним из методов ранней диагностики НИМТ является шкала LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis), разработанная CH Wong в 2004 г [116]. Данная шкала базируется на шести основных клинических параметрах: С-реактивный белок; количество лейкоцитов; уровень гемоглобина; натрий сыворотки; креатинин сыворотки и уровень гликемии крови (Таблица 1.2).

Таблица 1.2 - Шкала LRINEC

Лабораторный показатель	Значение	баллы
С-реактивный белок	>150мг/л	4
Гемоглобин (г/л)	>135	0
	110-135	1
	<110	2
Лейкоциты (x10 <sup>9</sup> /л)	<15	0
	15-25	1
	>25	2
Натрий (ммоль/л)	<135	2
Креатинин (мкмоль/л)	<140	0
	>140	2
Глюкоза (ммоль/л)	<10	0
	>10	1

С момента появления и развития шкалы LRINEC было проведено несколько исследований, в которых сделана оценка значимости данной шкалы в клинической практике. В одном из исследований, ретроспективно

изучены истории болезни 209 пациентов с подтвержденной НИМТ. Отмечено, что только 100 из 209 пациентов (48%) имели 6 и более баллов по шкале LRINEC. Авторами было продемонстрировано, что пациенты в группе с количеством баллов по LRINEC  $\geq 6$ , имели более высокий риск ампутаций и летальных исходов, чем пациенты с баллами по LRINEC  $< 6$ . Данное исследование показывает, что шкала LRINEC является более полезной для прогнозирования исхода, чем для диагностики НИМТ. Результаты 23х исследований, включивших суммарно 5982 пациента, которые показали, что количество баллов по LRINEC  $\geq 6$  имеют чувствительность 68,2% и специфичность 84,8%, в то время как LRINEC  $\geq 8$  имеют чувствительность 40,8% и специфичность 94,9%. Показанная чувствительность и специфичность в данном исследовании оказалась значительно ниже, чем была предложена CH Wong [116]. По мнению многих авторов, из-за низкой чувствительности шкалу LRINEC нецелесообразно использовать для исключения некротизирующих инфекций [25, 27, 36, 111,].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что при невозможности исключения развивающейся некротизирующей инфекции с помощью лабораторных и инструментальных методов, вариантом выбора должен стать диагностический разрез и визуальная ревизия зоны предполагаемого инфекционного процесса [27, 36, 42, 82].

### **1.7 Факторы риска неблагоприятного исхода заболевания**

Диагностическая шкала LRINEC эффективна не столько в диагностике заболевания, сколько в прогнозировании его исхода [36, 42, 111, 25]. В свою очередь, выявление факторов риска развития неблагоприятного исхода при данном заболевании может способствовать улучшению выживаемости пациентов, путем воздействия именно на эти факторы. Наиболее значимым фактором риска считается время, прошедшее с начала

заболевания до оперативного вмешательства [105, 100]. В одном из исследований, при проведении многофакторного анализа, было отмечено, что такие факторы, как возраст старше 50 лет, наличие метаболического ацидоза ( $\text{pH} < 7,35$ ), гиперлактатемия (лактат  $\geq 6,69$  ммоль/л) и низкий уровень сывороточного альбумина (менее 20 г/л), существенно влияли на 28 дневную выживаемость пациентов с НИМТ [129].

В доступной нам литературе мы не встретили данных о факторах риска летального исхода у пациентов с некротизирующей инфекцией в ранние сроки заболевания. В то же время, зависимость между степенью выраженности органной дисфункции и развитием неблагоприятного исхода представляется патогенетически обоснованной.

## **1.8 Лечение**

Лечение НИМТ требует проведения антибактериальной терапии, мероприятий интенсивной терапии и хирургического вмешательства достаточного объема. Все составляющие терапии должны быть начаты в возможно ранние сроки. При наличии клиники септического шока ряд исследователей рекомендуют проведение мероприятий интенсивной терапии в операционной, в ходе подготовки к оперативному вмешательству и во время самой операции [27, 36, 42,82].

### **1.8.1 Хирургическое лечение**

В случае подозрения на некротизирующий характер инфекции, показано неотложное хирургическое вмешательство, которое включает в себя разрез в области воспаления и рассечение тканей до фасции и неизмененных тканей. Визуальные изменения фасции от плотной и блестяще белой до серой и рыхлой, которая может быть легко отделена от жировой клетчатки тупым



способом, является признаком некротизирующего фасциита. Характер операции оценивается понятием «агрессивной хирургии», заключающейся в максимально радикальном иссечении нежизнеспособных тканей и открытом ведении раны с последующей повторной санирующей операцией в интервале с 12 до 24 часов и, при необходимости, повторными некрэктомиями до завершения процесса. [1, 7, 25, 27, 36, 42, 51, 82, 100, 109, 112].

Исход лечения пациента, в значительной степени, зависит от сроков и полноты выполненной некрэктомии. В ряде случаев, это заканчивается ампутацией пораженной конечности, как правило, если имеется обширное поражение мышечных тканей и функциональное восстановление конечности невозможно [42, 64, 73, 91, 113, 116].

Повторная ревизия зоны поражения должна быть выполнена в условиях операционной, в течение 24 часов для оценки распространения инфекционного процесса и выполнения, при необходимости, этапной некрэктомии. [25, 51, 109, 112].

Срок 12-24 часа после первичной операции представляется оптимальным и для использования дополнительных методов лечения ран в виде метода локального отрицательного давления (ЛОД). Это обусловлено тем, что к этому периоду времени завершается формирование тромбов и снижается риск кровотечений из раневого ложа. Наряду с местными эффектами метода ЛОД, имеющиеся в литературе данные о системном воздействии [37, 44, 69, 90, 115, 117, 135] позволяют рассчитывать на синергический терапевтический эффект.

### **1.8.2 Интенсивная терапия**

У пациентов с НИМТ, в большинстве случаев, имеются проявления гиповолемии и острой почечной недостаточности. Инфузионная терапия восстанавливает внутрисосудистый объем жидкости, обеспечивает

поддержку перфузии органов и оксигенацию тканей, тем самым снижая выраженность полиорганной дисфункции [31, 35]. Объем инфузионной терапии подбирается индивидуально и направлен на восстановление адекватной перфузии органов [27, 28, 30, 35].

Начало внутривенной антибактериальной терапии должно включать в себя антибиотики широкого спектра действия, и перекрывать возможные проблемные возбудители [31, 35].

Антимикробные препараты, подавляющие токсинообразование, должны быть использованы для пациентов со стрептококковой, клостридиальной или стафилококковой инфекциями. Особенно у больных с признаками быстрого прогрессирования некротического процесса. Клиндамицин, эритромицин либо линезолид - препараты выбора, при условии, что патоген чувствителен к конкретному антибиотику. Бета-лактамы, частично повышают токсинообразование за счет распада микроорганизмов и выделения эндотоксинов в кровоток, в то время, как и линкозамиды и оксазолидиноны подавляют выработку токсинов, снижая трансляцию, но не транскрипцию токсических генов *S. aureus*, и подавляют синтез токсинов стрептококков группы А [73,116].

Антибактериальная терапия должна быть начата в первый час после постановки диагноза [27, 30, 31, 36, 35, 37, 42, 81, 82, 94, 97, 115, 117, 122, 135]. Определение возбудителя и его антибактериальной чувствительности позволит перейти к режиму целенаправленной терапии [73, 91, 116].

### **1.8.3 Лечение ран**

После стабилизации состояния пациента, завершения некробиотической фазы и перехода в фазу репаративной регенерации, основное внимание в определении лечебной тактики переносится на лечение раневых поверхностей. Достижение контроля за раневым процессом — это

необходимое условие для успешного лечения, должно быть получено даже в самых сложных случаях и неудобных расположениях ран. Применение метода ЛОД-терапии на данном этапе – один из оптимальных методов контроля [37, 69, 90, 97, 115, 117, 122, 135].

При восстановлении раневого дефекта предпочтение необходимо, при возможности, отдавать формированию полнослойного кожного лоскута (вторичные швы, пластика местными тканями), а в случае, когда это невозможно, выполнять свободную аутодермопластику расщепленным трансплантатом [81, 83]. Закрытие раны осуществляется, когда у пациента купированы признаки органной недостаточности, рана очищена от инфекции (КОЭ менее 10 в 3 по результатам бактериологических посевов) и находится в фазе регенерации [81, 82, 83].

### **1.9 Метод терапии локальным отрицательным давлением**

В 20 веке первым в области применения терапии ЛОД был советский хирург Н. Багаутдинов. Он первый в 1985 г. начал применять систему с полиуретановой губкой и отрицательным давлением при лечении инфицированных ран [40, 114].

Современный метод вакуумной терапии ран был разработан в начале 1990 годов, независимо друг от друга, двумя группами специалистов из США [40, 85, 114, 133]. Впервые стала использоваться полиуретановая губка и специальная аппаратура для создания локального отрицательного давления. Метод заключается в создании равномерного отрицательного давления над всей раневой поверхностью, что способствует активному удалению избыточного раневого отделяемого, ускорению бактериальной деконтаминации тканей раны, снижению локального интерстициального отека тканей, снижению межклеточного давления, усилению местного лимфообращения, транскапиллярного транспорта и микроциркуляции в ране.

Эти эффекты способствуют увеличению интенсивности клеточной пролиферации, усиливают синтез в ране основного вещества соединительной ткани и протеинов. Локальное отрицательное давление повышает уровень факторов роста и стимулирует неоангиогенез в ране, по сравнению с другими видами повязок, что создает оптимальные условия для заживления ран [2, 60, 66, 110, 119, 136].

Множество авторов доказали, что применение вакуумной терапии ускоряет течение всех стадий раневого процесса и сокращает сроки заживления раны [2, 14, 36, 40, 85, 66, 96, 114, 110, 126, 119, 136].

### **1.9.1 Основные эффекты терапии локальным отрицательным давлением**

Основные эффекты, оказываемые локальным отрицательным давлением, необходимо разделить на местные, которые оказывают непосредственное влияние на раневую поверхность. И системные, это те процессы, которые через влияние на рану, опосредованно влияют на системы органов и организм в целом.

#### Местные эффекты ЛОД:

1. активное удаление раневого отделяемого, в том числе биологически активных веществ, замедляющих заживление раны (например, матриксных металлопротеаз и продуктов их распада).
2. сохранение и поддержание умеренно влажной раневой среды, стимулирующей ангиогенез, усиливающей фибринолиз и способствующей нормальному функционированию факторов роста.
3. снижение бактериальной контаминации раневой поверхности.
4. уменьшение локального интерстициального отека тканей, снижение межклеточного давления, усиление местного лимфообращения и транскапиллярного транспорта.

5. усиление местного кровообращения и микроциркуляции, стимуляция неоангиогенеза.
6. деформацию поверхности раны, сопровождающуюся сокращением ее объема и площади.
7. локальное снижение парциального давления кислорода в ране(гипоксия), что, однако, стимулирует неоангиогенез и значительно активизирует рост грануляционной ткани [14, 19, 49, 57, 59, 66, 96, 126, 136, 134].

#### Системные эффекты терапии ЛОД:

Системные эффекты терапии ЛОД связывают с потенциалом снижения гипоперфузии тканей, за счет постоянного активного отведения экссудата и, в том числе, провоспалительных цитокинов из раны. Активная аспирация во время вакуумной терапии ран создает ток жидкости, направленный из тканей, что способствует элиминации микробных тел и токсинов, а также, препятствует проникновению микроорганизмов в подлежащие ткани [6, 21, 63]. Такой механизм может способствовать снижению уровня эндотоксикоза и, соответственно, снижению выраженности синдрома полиорганной недостаточности.

Рядом исследователей обсуждается в целом небезопасность методики, особенно, при анаэробном характере инфекционного процесса [110]. По мнению автора, герметизация раны, невозможность удаления всех некрозов в ране, одномоментно формируют потенциально опасную замкнутую систему, благоприятную для дальнейшего развития анаэробной инфекции. Сложная пространственная конфигурация ран может приводить к «задержке» отведения экссудата, даже при использовании технического вакуума, что также увеличивает инфекционную нагрузку [107].

Клиническая и экономическая эффективность применения ЛОД в лечении различных ран убедительно доказана многими авторами. Проведенные исследования продемонстрировали доказанную высокую

эффективность метода ЛОД в лечении различных ран, по сравнению с другими методами в комплексной терапии раневой инфекции [4, 15, 16, 49, 59, 66, 136, 134].

Противопоказаниями к использованию метода терапии локальным отрицательным давлением считают наличие в ране злокачественной опухоли, некротизированных тканей, неисследованных свищей, выраженную кровоточивость тканей и нарушения свертывающей системы крови. Следует избегать прямого контакта вакуумной повязки с нервами, открытыми сосудами (и протезами сосудов) и паренхиматозными органами, а также с зоной недавно выполненного сосудистого, или межкишечного анастомозов [2, 14, 19, 43, 59, 60, 96, 107, 119, 123, 126, 134].

### **1.10 Применение терапии локальным отрицательным давлением в лечении некротизирующих инфекций мягких тканей**

НИМТ является тяжелым, быстро прогрессирующим заболеванием. Определяющие выживаемость пациентов факторы — это своевременная, ранняя диагностика и максимально полная хирургическая санация [44, 92, 122]. Быстрая радикальная хирургическая санация раны, и последующее закрытие раневых дефектов помогают снизить показатели смертности, а также сохранить конечность, улучшить их долгосрочную функцию и эстетический результат [44, 92, 122,]. Сроки и полнота объема выполненной первой хирургической санации являются наиболее значимыми факторами риска, определяющими уровень летальности [23, 27]. В некоторых исследованиях утверждается, что для эффективного лечения НИМТ, в среднем, необходимо выполнить 3,5 санации [41, 46, 98, 115]. Повторные вторичные хирургические обработки ран имеют большое значение для достижения благоприятного исхода, однако они нередко приводят к обширным раневым дефектам. Использование вакуум-ассистированного

временного закрытия раневого дефекта при некротизирующей инфекции, в последнее время, привлекает внимание исследователей [98].

Применение терапии ЛОД широко распространено на этапе репаративной регенерации и показывает хорошие результаты. Описано, что у пациентов с открытыми ранами конечностей после НИМТ применение терапии ЛОД сокращает время, затрачиваемое на уход за раной, в 3,7 раза [125]. Применения вакуумных повязок способствует уменьшению боли и сокращению потребления наркотических анальгетиков. Кроме того, вакуум положительно влияет на предупреждение вторичных некрозов сохранение остаточных подкожных мягких тканей и способствует лучшему формированию раневого ложа, что важно для последующей реконструктивной хирургии [50, 65, 128].

С начала 2000-х годов, большинство публикаций по применению вакуумной терапии при НИМТ, являются описаниями отдельных клинических наблюдений, в которых локальное отрицательное давление используется для подготовки раневой гранулирующей поверхности к пластическому закрытию [45, 54, 68, 87, 99, 125, 127].

Первый ретроспективный анализ по применению терапии ЛОД в лечении НИМТ был проведен Trent JT в 2002 году [122]. Среднее количество дней применения вакуумной терапии составило 25 (диапазон от 7 до 74, медиана=21). Средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 67 дней (диапазон от 21 до 186, медиана=45). Все раны были пригодны для пластики, и закрыты хирургическим путем в течение 3 недель или меньше.

Непосредственно с терапией локальным отрицательным давлением не было связано каких-либо осложнений. Этот ретроспективный анализ был проведен для оценки результатов дополнительного применения ЛОД при лечении сложных ран, образовавшихся вследствие хирургической санации НИМТ. Результаты исследования показывают высокий уровень безопасности

метода. Было установлено, что терапия ЛОД является эффективным дополнением к тактике лечения сложных ран, связанных с НИМТ. Ограничениями этого исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки и отсутствие контрольной группы [112]. Также следует обратить внимание, что данный анализ проведен среди у пациентов, у которых вакуумная терапия использовалась именно для лечения ран, образовавшихся вследствие лечения после эпизода НИМТ. Возможности раннего применения ЛОД не рассматривались. Данные по применению данного метода на более ранних стадиях лечения единичны [34, 45, 50, 87, 118, 130].

В последних актуальных клинических рекомендациях по лечению инфекции кожи и мягких тканей (2018 WSES/SIS-E “Consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections), принятых на согласительной конференции Всемирного общества неотложной хирургии (WSES) и Европейского общества по лечению хирургической инфекции (SIS-E) в 2018 году, метод терапии ЛОД рекомендуется для использования в ходе терапии НИМТ. Использование вакуумной терапии целесообразно после полного очищения раны (класс доказательности 1C). В фазе репаративной регенерации применение терапии локальным отрицательным давлением может способствовать более быстрому заживлению раны [42].

Данные по применению терапии ЛОД на ранних стадиях лечения НИМТ по-прежнему единичны [13, 34, 50, 65, 50, 87]. Систематический обзор PubMed и Cochrane Library на основании баз данных рандомизированных контролируемых исследований по применению ЛОД для лечения острых и хронических ран, был опубликован в 2011 году. В этом обзоре не было выявлено явных доказательств преимущества ЛОД по сравнению с обычным лечением [102]. В то же время, появились публикации, свидетельствующие о положительном эффекте терапии локальным



отрицательным давлением в раннем периоде, до наступления фазы репаративной регенерации ран [42, 68, 125].

В ряде исследований показано, что имеются данные с низкой степенью достоверности, свидетельствующие о снижении риска смерти после операции у пациентов с НИМТ, получавших терапию ЛОД ( $OR=0,84$ ), по сравнению со стандартными повязками [37, 97, 115, 125].

Последний, актуальный на данный момент, систематический обзор по применению терапии ЛОД при лечении НИМТ, был опубликован Zhang R et al [135] в 2023 г. В данной публикации представлен мета-анализ сравнения использования вакуумной терапии и традиционных сменных повязок при лечении НИМТ. В семи исследованиях, включенных в представленный мета-анализ, не сообщалось о существенных различиях в общей продолжительности пребывания в стационаре [117]. Длительность стационарного лечения высока из-за обширных дефектов тканей и септических осложнений. Czumek R et al [69] утверждали, что средняя продолжительность пребывания в стационаре больных с НИМТ составила 96,8 суток в группе с вакуумной повязкой, и 27,8 суток - в группе с обычными методами местного лечения.

В двух исследованиях сообщалось о частоте осложнений НИМТ после лечения вакуумной или обычной повязкой. Суммарный показатель  $OR$  для частоты осложнений составил 0,64 между этими двумя группами, что не выявило различий (95% ДИ, 0,07–5,94,  $p=0,69$ ).

В шести исследованиях с участием 151 пациента сообщалось о смертности при НИМТ после лечения вакуумной или обычной повязкой. Не наблюдалось статистически значимой гетерогенности по демографическим показателям и тяжести исходного состояния между этими группами ( $p=0,28$ ). Важным выводом из анализа стало то, что смертность пациентов с НИМТ в группе, где применялась терапия ЛОД была ниже, чем в группе с обычной

перевязкой (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,09–0,87), и разница оказалась статистически значимой ( $p=0,03$ ) [135].

Уровень смертности от НИМТ является самым важным параметром при оценке результатов лечения. В указанном мета-анализе основным критерием был уровень летальности. Из семи включенных исследований, в шести было показано, что вакуумная терапия снижает летальность на 27%, по сравнению с традиционной перевязкой. Среди этих семи исследований, пять были НИМТ области промежности (гангрена Фурнье) [135], в одном исследовании анализировалось поражение мягких тканей головы и шеи [90], а в другом - конечности [125]. Летальность в группе с традиционным подходом к лечению некротического фасциит области головы и шеи имеет самый высокий уровень (66,7%). Причинами летального исхода являлись тяжелый сепсис с манифестирующей острой почечной недостаточностью, некротизирующий медиастинит и прогрессирующая ПОН [89]. Летальность при НИМТ области промежности составляла 37,5–50%, а при локализации на конечностях и туловище составила 33,6–48,7%.

Наиболее важным выводом представленного мета-анализа является то, что использование терапии ЛОД может значительно снизить уровень смертности, по сравнению с обычными методами лечения пациентов с НИМТ. Однако, данное исследование имеет некоторые ограничения. Во-первых, большинство публикаций, по которым проводился поиск в этом исследовании, были отчетами о конкретных случаях или сериях случаев. Во-вторых, в семи отобранных исследованиях участвовали пациенты с различными локализациями НИМТ.

На основании представленных в литературе данных, можно предполагать, что применение метода локальной вакуумной терапии, является достаточно безопасным и эффективным методом в комплексном лечении НИМТ [135].

### **1.10.1 Предпосылки к применению терапии локальным отрицательным давлением на ранних этапах лечения некротизирующих инфекций**

Применение метода ЛОД в первую фазу раневого процесса, в которую происходят изменения проницаемости сосудистой стенки, с последующей экссудацией, миграция лейкоцитов и других клеточных элементов, представляется патогенетически целесообразным. В данную фазу раневого процесса происходит резорбция токсинов, бактерий и продуктов распада тканей, а дополнительная эвакуация раневого экссудата, которую позволяет осуществить терапия локальным отрицательным давлением, может привести к снижению выраженности интоксикации.

В исследовании Батыршина И.М, выполненного на базе «Городского центра по лечению тяжелого сепсиса» ГБУ «НИИ СП им И.И. Джанелидзе», анализировалась возможность применения терапии ЛОД на раннем этапе лечения пациентов с НИМТ, осложненной тяжелым сепсисом и септическим шоком. Отмечено, что использование метода не вызывает прогрессирования инфекционного процесса. Кроме того, была продемонстрирована возможность оказывать существенные системные эффекты, что реализовывалось в снижении тяжести органной недостаточности (рост дыхательного индекса, нормализация показателей свертывающей системы крови) [2].

Таким образом, применение локальной терапии отрицательным давлением на начальных этапах лечения некротизирующих инфекций представляется перспективным, важным компонентом комплексного лечения некротизирующих инфекций, способным улучшить прогноз течения исхода заболевания. Положительные клинические примеры в нашей практике, а также единичные публикации клинических случаев послужили основанием

для проведения настоящего исследования по применению терапии локальным отрицательным давлением на ранних этапах лечения НИМТ.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1 Дизайн исследования

Для решения поставленных задач в настоящей работе использовано ретроспективно-проспективное когортное моноцентровое исследование. Дизайн исследования приведен на рисунке (Рисунок 2.1).

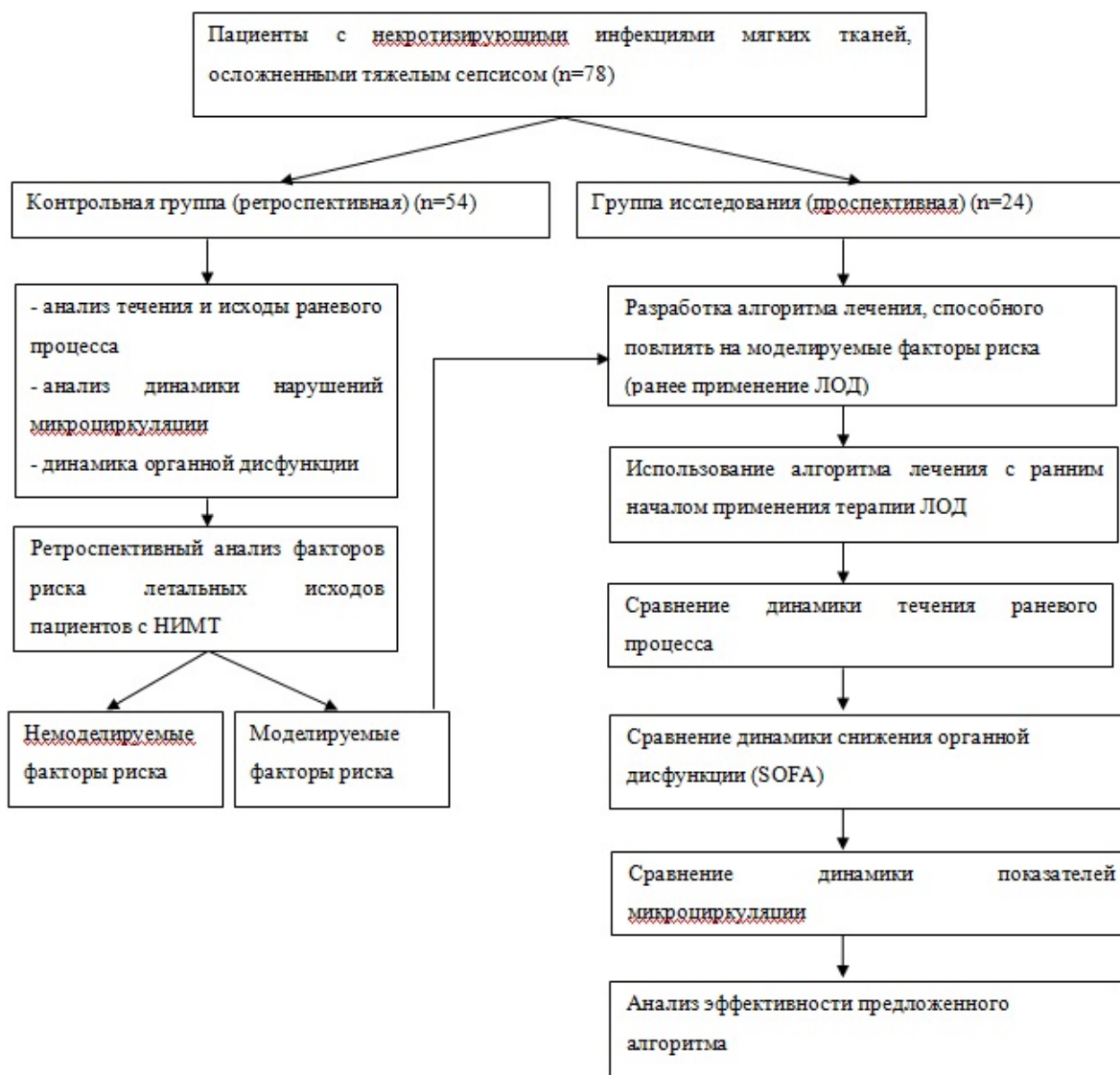


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Хронологически в исследовании были выделены 2 периода: ретроспективный, с 01.01.2014 по 30.11.2019 года и проспективный – с 01.12.2019 по 30.06.2023 года.

Критерии включения в исследование:

1. первичное вскрытие и дренирование инфекционного очага должно быть осуществлено в условиях ГБУ «Санкт-Петербургского Научно-исследовательского института скорой помощи им И.И. Джанелидзе»;
2. возраст на момент операции – 18 лет и старше;
3. наличие некротизирующей инфекции мягких тканей (некротизирующий целлюлит, фасциит, миозит, синергичные варианты);
4. наличие диагностических признаков тяжелого сепсиса или септического шока (диагноз ставился на основании критериев, предложенных согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины - ACCP/SCCM - SEPSIS 1);
5. срок заболевания с момента манифестации первых клинических проявлений до операции составлял не более 24 часов.
6. первая хирургическая санация осуществлялась не позднее 12 часов с момента установления диагноза.

Критерии исключения:

1. неосложненные воспалительные заболевания мягких тканей (флегмона, абсцесс, фурункул), параканкротозные воспалительные процессы, ангина Людвига;
2. наличие сопутствующей патологии, характеризующейся хронической органной дисфункцией, оцениваемой по шкале SOFA;
3. наличие сопутствующих заболеваний, требующих приема кортикостероидов, иммуносупрессивных препаратов. Лучевая и

химиотерапия в последние 3 месяца, предшествовавших текущей госпитализации.

4. Коронавирусная инфекция Covid-19

5. IV стадия онкологического процесса

В ретроспективно-проспективное исследование были включены 78 пациентов, отвечающих указанным критериям, пролеченных на базе отдела хирургических инфекций СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с 01.01.2014 по 30.11.2019 годы с диагнозом «некротизирующая инфекция мягких тканей, осложненная тяжелым сепсисом или септическим шоком».

Все пациенты были распределены на две группы. Группу сравнения (ретроспективную) составили 54 (69,2%) больных, в лечении которых вакуумная терапия не применялась. Источник получения информации: данные истории болезни и медико-информационной системы «Ариадна» (анамнез, протоколы операций, карты анестезиологического пособия, заключения инструментальных исследований, бактериологических и гистологического исследования операционного материала).

В группу исследования были включены 24 (30,7%) пациента, в лечении которых использовалась терапия локальным отрицательным давлением на раннем этапе лечения.

## **2.2 Характеристика пациентов в исследуемых группах**

Обе группы были проанализированы по демографическим показателям, и по тяжести исходного состояния. Оценка сопоставимости групп по полу представлена в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Распределение пациентов по половому признаку в исследуемой группе и группе сравнения

Показатель	Контрольная группа (без ЛОД), n=54 пациента (%), M(SD), Me(Q1 Q3)	Группа исследования (с ЛОД), n=24 пациента (%), M(SD), Me(Q1 Q3)	p =
пол	[ж] 28(51,8%) [м] 26(48,2%)	[ж] 10(41,7%) [м] 14(58,3%)	0,53

Как видно из представленных данных в обеих группах отсутствует гендерный дисбаланс и группы сопоставимы по половому признаку.

Ранжирование по возрасту осуществлялось, согласно возрастной периодизации взрослого населения ВОЗ и представлено в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Возрастное ранжирование пациентов

Возраст		Число больных	
Ранги	Критерии рангов (полных лет)	Группа сравнения	Группа исследования
Молодой	18-44	15	5
Средний	45-60	23	12
Пожилой	61-74	14	6
Старческий	75-90	2	1
Всего:		53	24
M(SD)		53,3(13)	51,7(14,1)
<i>p=0,634</i>			

Средний возраст пациентов на момент операции - 51,2 (14,9) лет (минимум 19 лет, максимум 81 лет). Таким образом, исследуемая когорта представлена, в основном, пациентами средних лет (45-60 лет). Это больные работоспособного возраста, наиболее экономически активная группа, что



еще раз подчеркивает актуальность проводимого диссертационного исследования.

Характер сопутствующей патологии оценивался по индексу коморбидности Чарлсон. Среднее значение индекса коморбидности 4,1 (2,86) баллов. Распределение пациентов по количеству баллов представлено в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Распределение больных по степени выраженности сопутствующей патологии по индексу Чарлсон

Количество баллов	Число больных	
	Контрольная группа	Группа исследования
0	4	1
1	4	2
2	3	3
3	4	3
4	5	4
5	8	2
6	14	4
7	4	1
8	3	2
9	5	2
Всего:	53	24
Me(Q1;Q3)	5(3;6)	3,5(1,75;5,25)
p=0,074		

Согласно представленным данным обе группы сопоставимы по степени выраженности сопутствующей патологии (p=0,074).

Частота встречаемости коморбидных сопутствующих заболеваний представлена в таблице 2.4.

Таблица 2.4 – Частота встречаемости коморбидных сопутствующих заболеваний в исследуемой когорте

Фактор	Частота	%
Сердечно-сосудистые заболевания	21	27,3
Заболевания органов ЖКТ	13	15,6
Онкологические заболевания	12	15,6
Цереброваскулярные заболевания	11	14,3
Сахарный диабет	11	14,3
Заболевания печени	6	7,7
Заболевания дыхательной системы	2	2,6
Заболевания мочеполовой системы	1	1,3
Заболевания соединительной ткани	1	1,3
Заболевания иммунной системы	0	0

Как показывают данные из таблицы, наиболее часто встречаются пациенты с отягощенным анамнезом по сердечно-сосудистым заболеваниям (27,3%), заболеваниями желудочно-кишечного тракта (15,6%), а также ранее выявленным онкологическим заболеванием (15,6%).

В данном исследовании первая хирургическая санация выполнялась в максимально ранние сроки: всем пациентам хирургическая санация осуществлялась не позднее, чем через 12 часов от момента установки диагноза. Длительность манифестации заболевания определялась во время выявления жалоб и сбора анамнеза и пациента. Площадь исходного инфекционного поражения измерялась интраоперационно, во время глубокой ревизии мягких тканей и первичной санации инфекционного очага. Принцип подсчета был аналогичным «правилу ладони» - определения площади

термического поражения при ожогах, где площадь одной ладони пациента соответствует примерно 1% поверхности тела.

Средняя площадь исходного поражения составила 5,2% (3,0; 7,1). Площадь первичного поражения в группе исследования составила 4,5% (3,0; 6,7) поверхности тела, а в группе сравнения - 6,0% (3,0; 8,0) ( $p=0,35$ ). Распределение пациентов по площади первичного поражения в анализируемых группах представлено в таблице 2.5.

Таблица 2.5. Распределение пациентов по площади исходного инфекционного поражения (% поверхности тела)

Площадь исходного инфекционного поражения (% поверхности тела)	Контрольная группа N=54 пациента	Группа исследования N=24 пациента
≤2 %	10	3
3-5 %	22	10
6-9 %	17	9
≥10%	5	2
Me(Q1;Q3)	6,0% (3,0; 8,0)	4,5% (3,0; 6,7)
$p= 0,35$		

Тяжесть органной дисфункции на фоне септического процесса оценивалась по шкале SOFA. Среднее количество баллов по SOFA в исследовании составило 5,8 (3;3) баллов.

Распределение пациентов анализируемых групп по количеству баллов по шкале SOFA на момент первичной операции представлено на рисунке 2.1.

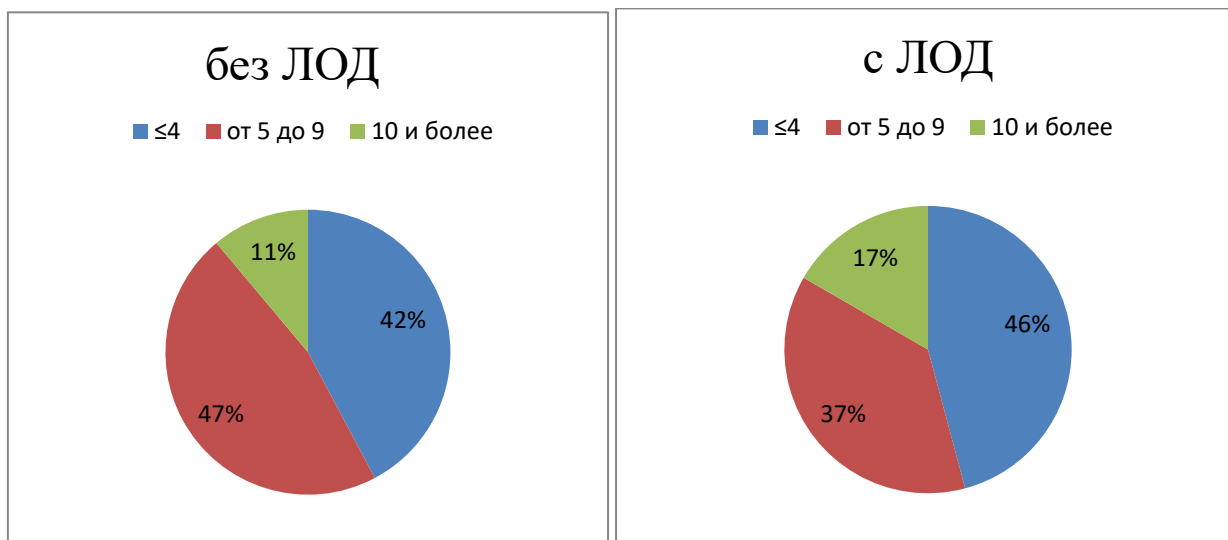


Рисунок 2.1 - Выраженность органной дисфункции на момент первичной операции (количество баллов по шкале SOFA).

Выраженность органной дисфункции по шкале SOFA, на момент первичной операции, в группе исследования составляла 5,4 (3,3), а в группе сравнения - 6,7(3,5) баллов (t-критерий Стьюдента,  $p=0,13$ ).

Среди всех исследованных пациентов, у 18 (23,0%) при поступлении отмечалась клиника септического шока. В контрольной группе септический шок был отмечен у 13 пациентов (24,1%), у 41 пациента (75,9%) начало заболевания протекало со стабильной гемодинамикой. В исследуемой группе, септический шок был отмечен у 5 пациентов (20,8%)  $p=0,375$ .

Видовая принадлежность возбудителя заболевания определялась всем пациентам во время первичной хирургической санации. Распределение пациентов осуществлялось, согласно классификации НИМТ (таблица 1.1) и представлено, в количественном соотношении, на рисунке 2.2 и в таблице 2.6.

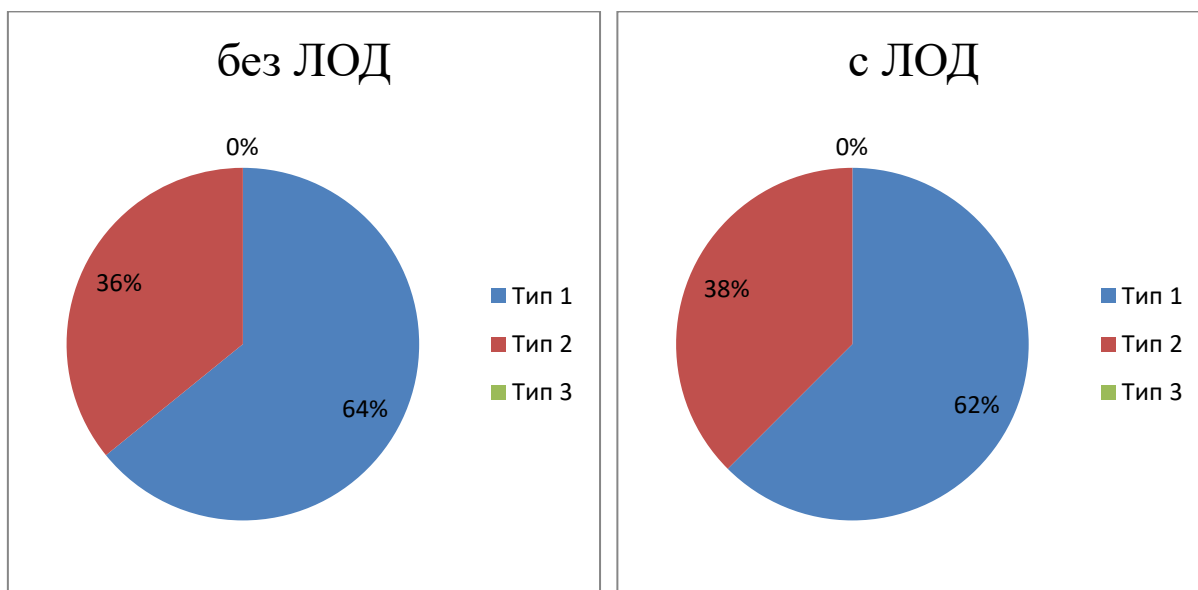


Рисунок 2.2 – Распределение пациентов по типу НИМТ согласно возбудителю

Таблица 2.6 – Распределение пациентов по группам, согласно видовой принадлежности возбудителя

Типы НИМТ	Возбудитель	Без ЛОД (54) n(%)	с ЛОД (24) n(%)
Тип I		35 (64,8%)	15 (62,5%)
	Peptostreptococcus	10 (28,6%)	5 (33,3%)
	Peptostreptococcus+Acinetobacter baumannii	6 (17,6%)	3 (20,0%)
	Peptostreptococcus+Enterococcus spp	5 (14,7%)	3 (20,0%)
	Peptostreptococcus+Klebsiella pneumoniae	6 (17,7%)	2 (13,3%)
	Peptostreptococcus+Proteus mirabilis	4 (11,7%)	1 (6,7%)

Типы НИМТ	Возбудитель	Без ЛОД (54) n(%)	с ЛОД (24) n(%)
	<i>Peptostreptococcus</i> + <i>Acinetobacter baumannii</i> + <i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (11,7%)	1 (6,7%)
Тип II	$\beta$ — гемолитический стрептококк	19 (35,8%)	9 (37,5%)
Тип III		0	0
p=0,26			

В обеих группах не было выявлено разницы по частоте встречаемости типов возбудителя ( $p=0,26$ ). Распределение возбудителей по видовой принадлежности представлено на рисунке 2.3 в контрольной группе, и на рисунке 2.4 в группе исследования.



Рисунок 2.3 – Возбудители НИМТ в группе контрольной группе

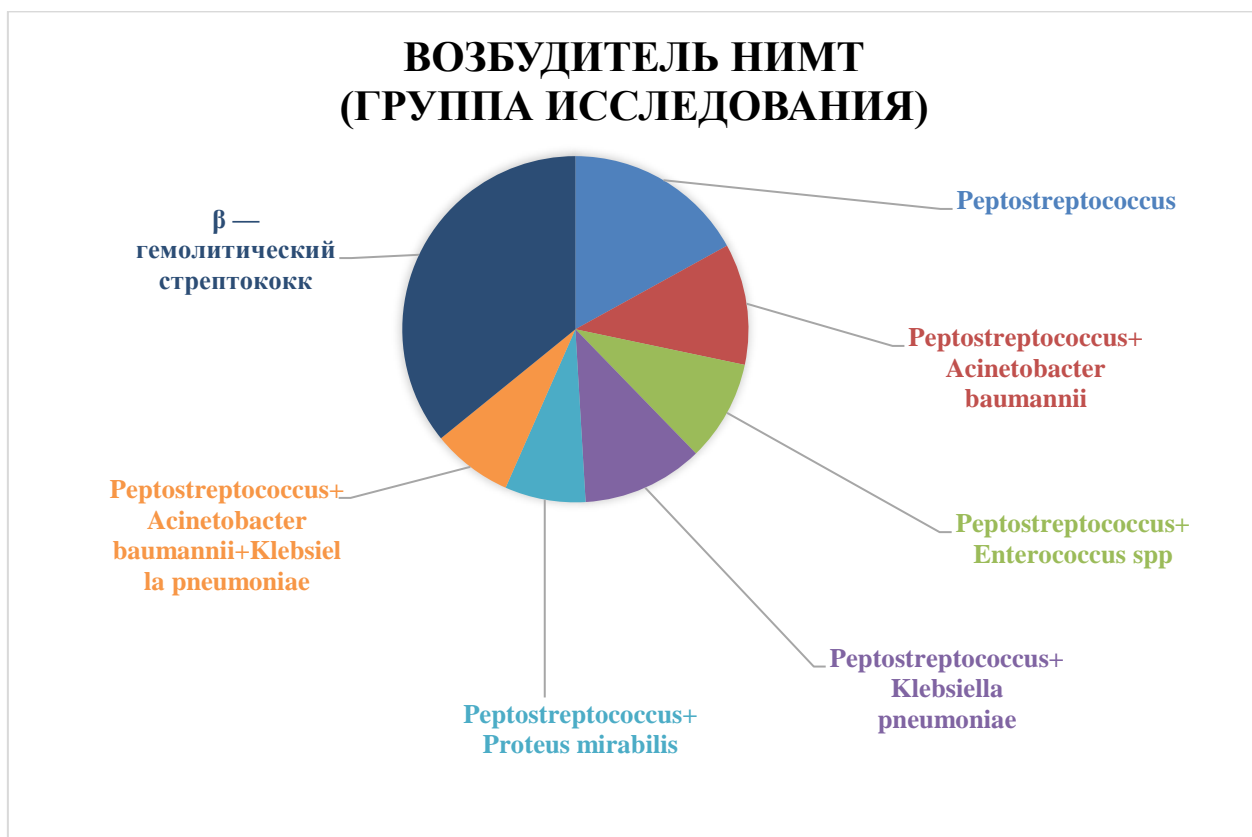


Рисунок 2.4 – Возбудители НИМТ в группе исследования

Характеризуя обе группы, необходимо отметить, что их сопоставимость оценивалась и по таким показателям, как признаки системной воспалительной реакции, маркерам бактериального воспаления, признакам гипоперфузии тканей, количеству баллов по диагностической шкале некротизирующих инфекций LRINEC и длительности манифестации заболевания на момент первичной операции. Все проанализированные демографические данные, характеристики, отражающие степень выраженности органной дисфункции, а также показатели, определяющие характер течения инфекционного процесса сведены в единую таблицу с оценкой сопоставимости исследуемой и группы сравнения (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Сравнительная характеристика больных в группе сравнения и в группе исследования

Показатель	Контрольная группа (без ЛОД), n=54 пациента. (%), M(SD), Me(Q1; Q3)	Группа исследования (с ЛОД), n=24 пациента (%), M(SD), Me(Q1; Q3)	p-value
Возраст (лет)	53,3(13)	51,7(14,1)	0,67*
Пол	[ж] 28(51,8%) [м] 26(48,2%)	[ж] 10(41,7%) [м] 14(58,3%)	0,66**
индекс коморбидности (баллы)	5(3;5)	3,5(1,8;5,3)	0,09**
площадь поражения (%)	6,0(3,0; 8,0)	3,5(1,8; 5,3)	0,35**
SIRS до операции (баллы)	3,0(2,0; 3,0)	3,0(2,0; 3,0)	0,29**
SOFA до операции (баллы)	5,5(3,7)	5,4(3,5)	0,08*
ПКТ до операции (нг/мл)	7,9(1,5; 40,0)	12,5(2,6; 18,5)	0,08**
СРБ до операции (мг/мл)	299,0(185,0; 390,0)	237 (143,7;319,2)	0,87**
лейкоциты исходно (x10 <sup>9</sup> /л)	14,8(9,0; 22,8)	15,3(9,8; 18,0)	0,4**
септический шок (0 - нет, 1 -есть)	[нет] 40(75,4%) [есть] 13(24,5%)	[нет] 19(79,2%) [есть] 5(20,8%)	0,375*



Показатель	Контрольная группа (без ЛОД), n=54 пациента. (%), M(SD), Me(Q1; Q3)	Группа исследования (с ЛОД), n=24 пациента (%), M(SD), Me(Q1; Q3)	p-value
рН артериальной крови (до операции)	7,32(0,14)	7,37(0,07)	0,16*
лактат до операции (ммоль/л)	2,6(2,0; 4,5)	2,2(1,5; 2,9)	0,69**
LRINEC (баллы)	6,9(2,1)	6,7(2,9)	0,7*
Длительность манифестации заболевания (часы)	14,7 (4,1)	15,2 (4,3)	0,1*
Распределение по микробиологическому возбудителю			
Тип I	34 (64,2%)	15 (62,5%)	0,26*
Тип II	19 (35,8%)	9 (37,5%)	
Тип III	0	0	

Примечание: \*- Т-критерий Стьюдента; \*\*- Критерий Манна-Уитни

Таким образом, всю исследуемую когорту пациентов можно охарактеризовать следующим образом: это пациенты, преимущественно среднего возраста 51,2 (14,9) лет, с проявлениями тяжелого сепсиса - 5,87(3,35) баллов по SOFA, с большой площадью исходного поражения поверхности тела - 5,25% (3,0; 7,12), длительность манифестации заболевания на момент хирургической санации 14.9 (4,2) часа и метаболическими нарушениями, сопровождающимися метаболическим ацидозом, а в 23,4% случаев наблюдений септическим шоком.

Обе группы, ретроспективная, рассматриваемая, как группа сравнения, и проспективная – группа исследования, были сопоставимы по всем демографическим данным.

### **2.3 Лечение некротизирующих инфекций мягких тканей**

Хирургическое лечение НИМТ включало в себя инцизию в области воспаления и рассечение тканей до фасции. В этот момент осуществлялся забор отделяемого для бактериологического исследования. Подлежащие мышцы были осмотрены после разреза фасции. Фрагмент кожи, фасции и мышцы забирался для гистологического исследования. Все некротизированные ткани: фасция, мышцы, а также надлежащая над ними некротизированная подкожно жировая клетчатка и кожа были удалены. Некрэктомия выполнялась в пределах здоровых, кровоточащих тканей. Комплекс мероприятий интенсивной терапии и антибактериальная терапия у пациентов в обеих группах проводился в соответствии с «Клиническими рекомендациями по лечению тяжелого сепсиса в ЛПУ Санкт-Петербурга» Санкт-Петербургского общества специалистов по лечению сепсиса 2016 [17].

Антибактериальная терапия состояла из комбинации препаратов, включающих карбапенемы и антистафилококковые анти-MRSA препараты. Далее антибактериальная терапия назначалась в направленном режиме таргетно, по результатам посевов. Выявление возбудителей и их антибактериальной чувствительности к антибиотикам обеспечивало переход к этиотропной антимикробной терапии.

В группе сравнения выполнялась ревизия раны и этапная некрэктомия в условиях операционной каждые 24 часа, до купирования некротического процесса. После купирования некротических изменений перевязки выполнялись ежедневно, ведение раны осуществлялось согласно фазе раневого процесса, и в соответствии с протоколом «TIME» Европейского

общества ведения ран (EWMA) от 2005г. TIME (T (Tissue) – удаление нежизнеспособных, в том числе некротизированных тканей; I (Infection) – подавление инфекции; M (Moisture) – контроль уровня влажности (раневого экссудации); E (Edge) – стимуляция репаративных процессов и/или эпителизации).

В первую фазу раневого процесса применялись гидрофильные водорастворимые мази (левосин, левомеколь), протеолитические ферменты (трипсин, химотрипсин), растворов антисептиков (хлоргексидин, диоксидин, мирамистин, повидон-йод). Дренирование ран осуществлялось марлевыми тампонами, либо использовались интерактивные повязки с повышенным дренирующим и сорбирующим эффектом.

Во вторую фазу раневого процесса также применялись гидрофильные водорастворимые мази (левосин, левомеколь), а также растворы антисептиков (хлоргексидин, диоксидин, мирамистин, повидон-йод). Использовались интерактивные повязки, стимулирующие рост грануляционной ткани. Дренирование ран марлевыми тампонами.

В третью фазу раневого процесса (по Кузину М.И.) использовали атравматичные сетчатые покрытия, препятствующие травматизации «молодой» грануляционной ткани. В обеих группах закрытие раневого дефекта выполнялось при купировании органной дисфункции (SOFA = 0) и при наличии необходимых критериев регенерации со стороны раневого процесса (рост грануляций по результатам гистологического исследования, регенеративный тип цитограммы, КОЕ <4 по результатам бактериологических посевов, рН раны <7). Измерение рН раны выполнялось лакмусовыми индикаторными полосками «рН-тест». При восстановлении раневого дефекта, предпочтение отдавалось формированию полнослойного кожного лоскута (вторичные швы, пластика местными тканями), а в случае, когда это было невозможно, выполнялась свободная аутодермопластика расщепленным лоскутом. Стоит отметить, что при сложном рельефе раны,

выполнялась стабилизация кожного трансплантата системой ЛОД, которая была настроена на постоянный режим работы с уровнем отрицательного давления 80 мм рт. ст., сроком на 5 суток.

## **2.4 Методы исследования**

### **2.4.1 Диагностика некротизирующих инфекций мягких тканей**

Диагностика НИМТ включает в себя ряд мероприятий, состоящих из оценки клинических проявлений, лабораторных и инструментальных методов диагностики, на основании которых можно проводить шкальную оценку вероятности наличия НИМТ. Кроме того, при трудностях в диагностике, необходимо прибегнуть к инвазивным методам.

### **2.4.2 Клинические проявления некротизирующих инфекций мягких тканей**

При расспросе жалоб и сборе анамнеза, пациенты отмечают локализованную боль, а также боль распирающего характера.

Клинические проявления НИМТ можно разделить на ранние и поздние. В таблице 2.8 данные признаки отображены с частотой встречаемости. В ряде случаев, у пациентов наблюдалась совокупность нескольких внешних проявлений.

Таблица 2.8 – Клинические проявления НИМТ у всей выборки пациентов

Ранние проявления НИМТ (n- абсолютное количество пациентов; (%) – процент встречаемости от общего количества пациентов	Поздние проявления НИМТ (n- абсолютное количество пациентов; (%) – процент встречаемости от общего количества пациентов
- локальная гиперемия 67(61%)	-прогрессирование отека 30(38,9%),
- отек под зоной гиперемии 45(58,4%)	-уменьшение гиперемии 20(26%)
- кожное онемение 37(48%)	-мраморность кожных покровов 18(23,8%)
- отслойка эпидермиса 19(24,6%)	-наличие синюшно-багровых пятен 10(12,9%)
	- образование булл, заполненных геморрагическим содержимым 7 (9%)
	- формирование кожного некроза 3(3,9%)

### 2.4.3 Лабораторные методы диагностики

Общий клинический анализ крови производился в лаборатории НИИ СП им. И. И. Джанелидзе в соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации «Технологии лабораторные клинические. Исследование клеточного состава крови с применением гематологических анализаторов», основанного на ГОСТ Р 52623 - 2006 «Технологии выполнения простых медицинских услуг. Общие положения», ГОСТ Р ИСО 15189-2006 «Лаборатории медицинские. Частные требования к качеству и

компетентности» и ГОСТ Р ИСО 15190 – 2007 «Лаборатории медицинские. Требования по безопасности». Исследование проводилось на аппарате КХ-21-Hematology-Analyzer – Sysmex Corporation of America. Биохимические исследования крови выполняли в соответствии с методическими указаниями «По применению унифицированных клинических лабораторных методов исследования», приказ МЗ СССР № 290 от 11 апреля 1972г., на биохимическом анализаторе «Cobas Integra 800» (La Roshe) с использованием стандартных наборов реактивов фирмы «Rendox». Уровень прокальцитонина крови определялся на аппарате «VIDAS B.R.A.H.M.S PCT» (bioMérieux, Франция) с использованием иммунохемилюминесцентного метода. Исследование кислотно-основного состояния и газового состава крови выполнено на аппаратах «Cobas b 221» (La Roshe) и «Medica EasyBloodGas» (Medica Co, USA). При исследовании свертывающей системы крови определяли активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), протромбиновый индекс, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО). Для определения АПТВ использовали набор «Коагуло – тест» НПО «РЕНАМ» общество больных гемофилией ГНЦ РАМН. Протромбиновый индекс (ПТИ) определялся с помощью тромбопластинкальциевой смеси фирмы НПО «РЕНАМ». Для определения МНО использовали тромбопластин с кальцием с определенным по международному стандарту международным индексом чувствительности, который предназначен для определения протромбинового времени и протромбинового отношения по методу Квика с возможностью пересчета его в МНО. Уровень фибриногена определяли по методике Р.А. Рутберг. Все вышеперечисленные исследования выполнены в клиничко-биохимической лаборатории НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе (заведующая отделом клиничко-лабораторной диагностики – д.м.н. Л. П. Пивоварова). Статистическая норма исследований соответствовала стандартам лаборатории НИИ СП им И.И, Джанелидзе.

#### 2.4.4 Инструментальные методы диагностики

Методы визуализации, такие как рентгенография и компьютерная томография, информативны только в случае наличия газа в тканях при анаэробной инфекции. Рентгенологические признаки подкожной эмфиземы встречаются лишь в 39% случаев у пациентов с НИМТ [36], в данном исследовании эта цифра составила 2 (2,6%) случаев.

В настоящем исследовании МРТ, как метод диагностики НИМТ не применялся.

Проведение УЗИ исследования мягких тканей является доступным методом диагностики, по результатам которого были выявлены локальные скопления жидкости в мягких тканях.

В ходе исследования, у 70 (90%) пациентов были выявлены прослойки жидкости в субфасциальном пространстве, а в 2 (2,6%) случаев - пузырьки газа, как проявление анаэробного характера процесса. УЗИ критериями НИМТ являлись - выявление диффузного отека подкожно-жировой клетчатки, и скопление жидкости толщиной более 4 мм вдоль глубокого фасциального слоя [114]. В данном исследовании применялось сочетание метода УЗИ диагностики с тонкоигольной пункцией, предполагаемых жидкостных скоплений под УЗИ навигацией, с последующим исследованием экссудата. УЗИ критерии НИМТ и частота их встречаемости в данном исследовании отображены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 – Частота встречаемости признаков НИМТ в ходе УЗИ исследования

Признак НИМТ	Частота встречаемости; n-абсолютное количество; % - процент встречаемости признака от общего количества.
Отек и инфильтрация ПЖК	78 (100%)
Жидкость в субфасциальном пространстве (более 4 мм)	64 (82,1%)
Пузырьки газа	2 (2,6%)

В данной работе УЗИ диагностика и рентгенологические исследования проводили на аппаратах фирмы Siemens (руководитель отдела лучевой диагностики – д.м.н., профессор Савелло В. Е.). Ультразвуковое исследование, как скрининговый метод, выполнялось всем пациентам, находившимся на лечении в клинике НИИ СП им. И. И. Джанелидзе. При выполнении УЗИ мягких тканей обращалось внимание на наличие жидкостных скоплений, а также на диффузный отек, как признак инфекционного процесса. Дополнительно оценивался артериальный и венозный кровоток на артериях и венах нижних конечностей. С целью оценки состояния артериального русла у пациентов применялся метод ультразвукового дуплексного и триплексного ангиосканирования. Для визуализации артерий подвздошно-бедренного сегмента использовались датчики 2–3,5 МГц, для артериальных сосудов, расположенных ниже уровня паховой связки – датчики 5–10 МГц. Данное исследование позволяло проводить дифференциальную диагностику НИМТ, артериальных и венозных тромбозов.



### 2.4.5 Инвазивные методы диагностики

К инвазивным методам необходимо отнести ряд диагностических манипуляций, выполняемых при наличии клинических признаков некротизирующей инфекции. Данные методы имеют важное значение в определении хирургической тактики, позволяют с высокой степени достоверности произвести дифференциальную диагностику определения некротизирующего характера инфекции.

В данном исследовании применялись следующие методы:

- пункционная аспирация жидкости из мягких тканей, с последующим микробиологическим анализом; исследованием
- инцизия тканей, с дальнейшей визуализацией подлежащих слоев с и их пальцевым исследованием.

Пункция мягких тканей с аспирацией жидкости для дальнейшего бактериоскопического выявления микроорганизмов с окрашиванием мазка по Грамму является важным методом диагностики при подозрении на инфекцию мягких тканей. После трехкратной обработки кожных покровов антисептиками, выполняется тонкоигольная пункция предполагаемой зоны жидкостных скоплений. Полученный экссудат был отправлен на бактериоскопическое и бактериологическое исследования. Во всех выявленных случаях наблюдениях НИМТ, по результатам бактериоскопии было выявлено наличие микроорганизмов. Однако данный результат не обязательно указывает на некротизирующую инфекцию и достоверно не говорит о глубине поражения тканей и об объеме необходимого хирургического вмешательства, в то же время выявление микроорганизмов при бактериоскопии свидетельствует о достоверной верификации инфекционного процесса и требует незамедлительного хирургического пособия. Бактериологические посева достоверно выявляли возбудителя

инфекции, однако они занимают слишком много времени и не используются для ранней диагностики НИМТ. Результаты культуральных методов использовались для выбора схемы антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

В случае подозрения на НИМТ, но при незначительных внешних проявлениях, выполнялся ревизия субдермальных структур мягких тканей в условиях операционной. Интраоперационно определялась дальнейшая хирургическая тактика, при подтверждении некротизирующего характера инфекции выполнялась в максимально возможном объеме хирургическая санация. В таблице 2.10 представлен перечень выполняемых инвазивных диагностических манипуляций при ранних внешних проявлениях НИМТ, где частота положительного результата показана в процентном соотношении от количества выполненных манипуляций.

Таблица 2.10 – Инвазивные диагностические манипуляции при ранних проявлениях НИМТ

Манипуляция	Частота выполнения n- абсолютное количество; % - процент встречаемости признака от общего количества	Частота положительного результата n- абсолютное количество; % - процент встречаемости признака от общего количества
Пункция мягких тканей с бактериоскопией	50(64,9%)	46(92%)
Разрез с визуализацией и пальпацией подлежащих тканей	32(41,5%)	30(93,7%)

В том случае, когда у пациента имелись поздние внешние проявления НИМТ и диагноз уже не вызывал сомнений, то неотложно выполнялась хирургическая санация в условиях операционной.

#### **2.4.6 Применение шкал для диагностики некротизирующих инфекций мягких тканей**

Одним из предложенных методов ранней диагностики НИМТ является шкала LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis), разработанная в 2004 г [113]. Всем пациентам был выполнен подсчет баллов по данной шкале, которые отображены в таблице 2.11.

Таблица 2.11 – распределение больных по шкале LRINEC

LRINEC (баллы)	N(%)
<2	8 (10,3%)
2-8	68 (87,1%)
8-13	2 (2,6%)

Как уже было отмечено в начале главы, среднее количество баллов по шкале LRINEC в группе сравнения составило 6,8 (2,1), а в исследуемой группе 6,7 (2,9) (Критерий Стьюдента  $p=0,84$ ). Схематично, Протокол/алгоритм диагностики НИМТ отображена на рисунке 2.5.

#### Диагностическая тактика при НИМТ



Рисунок 2.5 –Протокол/алгоритм диагностики НИМТ

### 2.4.7 Контроль течения раневого процесса

Во время процедуры смены компонентов вакуумной повязки в группе исследования, и во время стандартной перевязки в группе сравнения, до момента обработки раны антисептиками, выполнялся ряд контрольных исследований: оценка бактериального спектра и динамика снижения микробного числа (посев раневого отделяемого), определение рН раны и мазок отпечаток и гистология для определения фазы раневого процесса.

Для получения объективной информации о течении процессов репарации в ранах использовался цитологический метод.

Контактная рН-метрия. Для визуализации динамики раневого процесса проводилась оценка водородного показателя (рН) раневого отделяемого. Известно, что свеженанесенная асептическая рана имеет щелочную реакцию среды, острая гнойная — кислую (рН <7), а хронизация раны сопровождается сдвигом рН в сторону алкалоза (рН > 7). В доступной нам литературе данные о показателях рН раневого отделяемого, характеризующих каждую фазу раневого процесса у пациентов с гнойно-некротическими воспалительными процессами, отсутствуют.

Бактериологические исследования были выполнены в бактериологической лаборатории НИИ СП им. И.И. Джанелидзе. (зав. лабораторией – Попенко Л.Н). Забор, доставка и исследование материала проводились в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 28 августа 2017 г. №564н “Об утверждении Правил транспортировки биологического материала, клеток для приготовления клеточных линий, клеточных линий, предназначенных для производства биомедицинских клеточных продуктов, и биомедицинских клеточных продуктов”.

### 2.4.8 Оценка выраженности органной недостаточности, системной воспалительной реакции и бактериальной нагрузки

Для объективной оценки тяжести состояния пациентов, а также оценке эффективности проводимой комплексной терапии в момент поступления и в каждый последующий день проводился расширенный клинический мониторинг признаков системной воспалительной реакции и органной дисфункции, оцениваемой по шкале SOFA (таблица 2.12).

Таблица 2.12 – Шкала SOFA

Баллы	0	1	2	3	4
Дыхание (Респираторный индекс)	>400	<400	<300	<200	<100
				С респираторной поддержкой	
Коагуляция (тромбоциты $10^9/\text{л}$ )	>150	<150	<100	<50	<20
Печень (билирубин ммоль/л)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Артериальная гипотензия	нет	АД ср <70 мм рт ст	Допамин $\leq$ 5 или добутами н (любые дозы)	Допамин >5 или адреналин $\leq 0,1$ или норадреналин $\leq 0,1$	Допамин >5 или адреналин $\geq 0,1$ или норадреналин $\geq 0,1$
ЦНС, шкала Глазго	15	13-14	10-12	6-9	<6
Почки (креатинин ммоль/л) или объем мочеотделения	<110	110- 170	171-299	300-440 500 мл/день	>440 <200 мл/день $\leq$

Кроме оценки вышеперечисленных показателей, ежедневно выполнялся прокальцитониновый тест для оценки выраженности бактериальной нагрузки, а также определялся уровень С-реактивного белка для интегральной оценки уровня воспалительной реакции.

## 2.5 Статистический анализ

Статистическая обработка производилась с помощью пакета прикладных программ Jamovi. The Jamovi project (2023). Jamovi (Version 2.3.19) [Computer Software]. Оценка нормальности распределения проводилась по критерию Шапиро-Уилка. Описательная статистика для количественных нормально распределенных данных дана в виде среднего и стандартного отклонения  $M(SD)$ , для негауссовских — медиана и верхние границы 1 и 3 квартилей  $Me(Q1; Q3)$ . Если у показателя одной из двух групп распределение не было нормальным, то описательная статистика для обеих давалась в виде  $Me(Q1; Q3)$  для удобства наглядного сравнения.

При проверке гипотез для числовых величин в случае, если обе выборки нормальны, применялся Т-критерий Стьюдента; если хотя бы одна из двух выборок была негауссовской, то критерий Манна-Уитни. Качественные данные анализировались с помощью критерия хи-квадрат и точного критерия Фишера (для малых выборок). Оценка степени влияния отдельных факторов проводилась однофакторным дисперсионным анализом для непараметрических выборок (Крускал-Уоллис) пакет ДА. Достоверность изменений показателей в ходе динамического наблюдения оценивалась с помощью Т-тест повторных выборок (для нормально распределенных показателей) и непараметрический анализ повторных измерений ANOVA. (Статистическая программа Jamovi, пакет ДА. The Jamovi project (2023). Jamovi (Version 2.3.19) [Computer Software]. Построение кривой

выживаемости Каплана-Майера производили с помощью пакета Survival, входящего в Jamovi.

Для всех случаев проверки гипотез пороговым уровнем значимости принимался 0,05.



### **Глава 3. ФАКТОРЫ РИСКА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ИСХОДА У ПАЦИЕНТОВ С НЕКРОТИЗИРУЮЩИМИ ИНФЕКЦИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

В группу сравнения вошли 54 пациента согласно критериям включения. Эту группу составили пациенты, преимущественно, среднего возраста 53,3 (13) лет, с проявлениями тяжелого сепсиса - 5,5 (3,7) баллов по SOFA. Площадь исходного поражения поверхности тела составляла 6,0% (3,0–8,0), отмечались выраженные гипоперфузионные нарушения, сопровождающимися метаболическим ацидозом, а в 13 (24,5%) случаях септическим шоком. Летальность в группе составила 30 (55,6%) пациентов.

Ретроспективный анализ результатов лечения группы сравнения за период 01.01.2014 по 30.11.2019 года, с целью определения факторов риска развития летального исхода, проводился по ряду показателей, отражающих следующие аспекты лечения:

1. Определение причин летального исхода, а также сроки его наступления
2. степень выраженности органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA, частота развития осложнений и летальных исходов,
3. оценка изменений показателей, характеризующих нарушения системного метаболизма,
4. характер течения раневого процесса.

#### **3.1 Анализ факторов, влияющих на исход заболевания**

В ходе анализа результатов лечения, прежде всего отмечается длительное нахождение пациентов в стационаре 34,5(26,5;44,3) суток. Уровень летальности составил – 30 (55,6%) пациентов.

При анализе причин летального исхода, было отмечено, что в 63% процентов случаев наблюдений были тяжелый сепсис и септический шок-рисунок 3.1.



Рисунок 3.1 –Причины летального исхода

Большинство летальных исходов наступало до 7-ых суток госпитализации. Медиана срока наступления летального исхода составила 5(3,0; 7,5) суток, распределение по срокам наступления летального исхода представлено на рисунке 3.2



Рисунок 3.2 – Сроки наступления летального исхода в группе сравнения

С целью выявления значимых факторов риска летального исхода 38 показателей, отражающих степень выраженности воспалительной реакции, биохимические и клинико-лабораторные признаки при поступлении пациента в стационар, до начала терапии и оперативного вмешательства, были проанализированы с помощью однофакторного непараметрического дисперсионного анализа (Крускал-Уоллис). С помощью этого анализа определяется дисперсия каждого анализируемого фактора в общей дисперсии риска летального исхода и оценивается степень достоверности вклада. Наиболее значимые из проанализируемых факторов представлены в таблице (Таблица 3.1). Результаты распределены в порядке уменьшения значимости их влияния.

Таблица 3.1 - Значимость (вклад в общую дисперсию) факторов риска летального исхода

Показатель	Летальный исход (n=30)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)	Выздоровление (n=24)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)	$\chi^2$	p-value
Индекс Чарлсон (баллы)	6,1 (2,8)	2,9 (2,2)	12,33	<0,001*
Площадь поражения (% поверхности тела)	8,6 (6,7; 10,6)	3,4 (2,8; 3,9)	10,25	0,001*
ПКТ до операции, (нг/мл)	17,0 (7,9; 27,3)	3,5 (1,8; 8,0)	9,49	0,002*
SOFA до операции (баллы)	8,1 (2,8)	3,9 (2,7)	8,42	0,004*
Лактат до операции (ммоль/л)	4,2 (2,4; 5,3)	2,4 (1,2; 2,9)	4,08	0,004*
pH арт. Крови	7,33 (0,09)	7,37 (0,05)	3,0	0,083
СРБ до операции (мг/л)	274 (114)	240 (106)	2,51	0,11
Показатель	Летальный исход	Выздоровление	$\chi^2$	p-value

	(n=30)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)	(n=24)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)		
Лейкоциты до операции (x10 <sup>9</sup> /л)	15,6 (11,9)	16,6 (10,1)	2,01	0,15
Возраст (лет)	56,5 (11,4)	47,9 (16,0)	1,83	0,24
Пол	[ж] 16 (45,5%) [м] 19 (54,5%)	[ж] 10 (55,6%) [м] 8 (44,4%)	1,05	0,30
LRINEC (баллы)	7,7 (1,3)	6,3 (2,7)	0,93	0,33
SIRS до операции, (баллы)	3,0 (2,0;3,0)	3,0 (2,0;3,0)	0,64	0,42

Примечание: \* p<0,05 критерий Крускал-Уоллис

Необходимо отметить, что, по данным литературы, одним из самых значимых факторов риска развития неблагоприятного исхода при НИМТ является срок от начала заболевания до выполнения первичной хирургической санации [100]. В данном исследовании не было достоверных отличий в обеих анализируемых группах по срокам выполнения первой хирургической санации (в группе сравнения – 14,7 (10,6; 18,8) часов; в группе исследования 15,2 (10,9; 19,5) часов, p=0,1), поэтому нами этот фактор не анализировался в последующем анализе.

Фактор «пациента», такой как индекс коморбидности Чарлсон явился самым значимым фактором, влияющими на исход заболевания ( $\chi^2 = 12,33$ , p < 0,001). Площадь инфекционного поражения, по данным многих исследователей, является также одним из наиболее значимых факторов риска развития летального исхода [1,100,129]. В нашем исследовании дисперсия

этого признака оказалась второй в общей дисперсии факторов, влияющих на исход ( $\chi^2 = 10,2$ ;  $p=0,001$ ). Важно отметить, что эти факторы не являются «моделируемыми», то есть, на них нет возможности активно воздействовать в ходе лечебного процесса.

Важнейший показатель, отражающий наличие и тяжесть бактериальной инфекции – прокальцитониновый тест, явился третьим по значимости фактором риска развития неблагоприятного исхода ( $\chi^2 = 9,49$ ,  $p=0,002$ ).

Вклад показателя SOFA, отражающего степень органной дисфункции, в общую дисперсию, стоял по величине на четвертом месте ( $\chi^2 = 8,49$ ,  $p=0,004$ ). Надо отметить, что шкала SOFA разрабатывалась первоначально специально для оценки выраженности органных нарушений у пациентов с тяжелым сепсисом. Ее аббревиатура расшифровывалась как Sepsis Oriented Failure Assessment [17]. Если принять во внимание тот факт, что наиболее значимый фактор – площадь (объем) поражения, не является моделируемым, то есть, не зависит от проводимой терапии, то степень органных нарушений становится наиболее значимым моделируемым фактором риска развития летального исхода у пациентов с некротизирующими инфекциями мягких тканей, сопровождающихся тяжелым сепсисом. Таким образом, снижения риска развития летального исхода можно достичь максимально, снижая выраженность органных нарушений. Этой цели достигают в ходе мероприятий интенсивной терапии (инфузионно-трансфузионная, стимуляция диуреза и т.д.) после первой хирургической санации. Вполне весомую роль, по данным литературы [34], в этом процессе может сыграть и метод лечения ран локальным отрицательным давлением, как своеобразная «экстракорпоральная детоксикация».

Уровень лактата в артериальной крови отражает развитие метаболических нарушений на фоне органной дисфункции в ходе текущего

эндотоксикоза и также имеет достоверный вклад в общую дисперсию летального исхода ( $\chi^2 = 4.08$ ;  $p = 0.043$ ).

Выраженность воспалительной реакции, оцененная по уровню С-реактивного белка сыворотки и количеству лейкоцитов в периферической венозной крови, не имела значимого вклада в развитие летального исхода по обоим показателям:  $\chi^2 = 2.51$  и  $2.01$ , соответственно,  $p > 0.05$ . Вероятнее всего, что в патогенезе некротизирующей инфекции, максимальная степень выраженности воспаления отмечается в ранние сроки (первые часы от развития процесса), в последующем, основную роль в танатогенезе уже начинают играть резвившиеся и усугубляющиеся дистантные органические нарушения, выраженные метаболические расстройства.

### **3.2 Степень выраженности органной дисфункции**

Для более детального анализа структуры развивающихся дистантных органических нарушений представляется целесообразным произвести оценку вклада в общую дисперсию признака «риск развития летального исхода», отдельных составляющих шкалы SOFA. Такие компоненты SOFA как степень нарушения сознания, оцениваемого по шкале ком Глазго (баллы) и уровень респираторного индекса ( $PO_2/FiO_2$ ), не имели значимого вклада в развитие летального исхода. Для респираторного индекса  $\chi^2 = 1.68$  ( $p = 0.21$ ), а для ШКГ  $\chi^2 = 1.12$  ( $p = 0.28$ ) соответственно. Для таких составляющих как количество тромбоцитов крови, уровень креатинина и билирубина в сыворотке вклад в общую дисперсию показателя SOFA был статистически значимым. Для количества тромбоцитов  $\chi^2 = 14.9$  ( $p < 0.001$ ), для креатинина  $\chi^2 = 8.0$  ( $p = 0.05$ ), для билирубина  $\chi^2 = 6.4$  ( $p = 0.01$  Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Вклад отдельных показателей шкалы SOFA в общую дисперсию риска развития летального исхода

Показатель	Летальный исход (n=30)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)	Выздоровление (n=24)(%),M (SD), Me (Q1; Q3)	$\chi^2$	p-value
Тромбоциты до операции ( $\times 10^9/\text{л}$ )	243 (139; 365)	110 (75;185)	14,9	<0,001*
Креатинин до операции (мкмоль/л)	249 (147)	196 (214)	8,0	0,005
Билирубин до операции (мкмоль/л)	46,5 (21,6)	21,8 (64,5)	6,4	0,01
Нестабильность гемодинамики	10 (76,2%)	3 (23,8%)	3,9	0,047

Примечание: \* -  $p < 0,05$

У пациентов с септическим шоком - 13(24%), компенсировать гемодинамические нарушения удалось у 3х (23,8%) пациентов из 13ти, у оставшихся 10ти (76,2%) пациентов в течении первых 7 суток лечения наступал летальный исход.



### 3.3 Динамика показателей, отражающих метаболические нарушения

Анализ динамики показателей, характеризующих метаболические нарушения, проводился на основании оценки уровня лактата и рН артериальной крови.

Уровень лактата, на протяжении первых 7 суток послеоперационного периода, не имел тенденций к нормализации и держался примерно на одном уровне (к 7 суткам – 2,4 ммоль/л). При анализе изменений уровня рН, к 7ым суткам удавалось купировать проявления ацидоза, однако разница в изменении показателя оказалась статистически незначимой ( $p=0,12$ ). Разница в изменениях показателей метаболических нарушений к седьмым сутками лечения представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Изменения показателей метаболических нарушений

Показатель	Контрольная группа N=54 пациента M (SD), Me (Q1–Q3)		p-value
	1-е сутки	7-е сутки	
Лактат (ммоль/л)	2,60 (2,00–4,50)	2,40 (1,62 –4,62)	0,15
рН	7,36(7,30–7,41)	7,40(7,38-7,42)	0,12

Как видно из представленных данных, нарушения метаболических процессов в виде метаболического ацидоза, как одного из следствий органной (полиорганной) дисфункции сохранялись на протяжении всего периода наблюдения, несмотря на проводимую интенсивную терапию, что в свою очередь также способствовало развитию неблагоприятного исхода заболевания.

### 3.4 Течение и исходы раневого процесса пациентов контрольной группы

В анализируемой контрольной группе характер течения раневого процесса оценивался по следующим показателям: профиль/тип цитогаммы, гистологическое заключение, отражающее фазу раневого процесса, сроки очищения раны (снижение микробного числа менее чем КОЕ  $<10^4$ ).

В таблицу сведены все значения вышеуказанных показателей (таблица 3.4), полученные в ходе исследования. Анализ данных проходил только среди пациентов, у которых сроки госпитализации предполагали закрытие раневого дефекта (n=23).

Таблица 3.4 – Показатели, отражающие течение раневого процесса у пациентов контрольной группы

Показатель	Контрольная группа N=24 пациента* Me(Q1–Q3)
Цитогамма (дней до регенеративного типа)	21,5 (20,0; 31,3)
Гистология (дней до грануляций)	21,0 (19,0; 29,1)
Дней до КОЕ $<4$	18,5 (16,1; 24,1)

Примечание: \* - выжившие пациенты.

Согласно полученным результатам в контрольной группе очищение и подготовка раны к реконструктивному этапу лечения занимает длительный период (более 23 суток), в течение которого часто происходит реинфицирование послеоперационной раны, что требует дополнительных перевязок, оперативных вмешательств, а также применения других схем

антибактериальной терапии, поскольку суперинфекция происходит, как правило, внутрибольничной полирезистентной флорой.

Характерно, что частота закрытия раны полнослойным лоскутом был невелик и составил 5(20,8%). В большинстве случаев обширные постнекротические дефекты закрывались свободным расщепленным кожным лоскутом, что в отдельных случаях (n=2) потребовало дополнительно сложного этапного хирургического лечения с целью замещения участка аутодермопластики, ввиду его нефункциональности, на полнослойный лоскут. Исходы раневого процесса и способы закрытия послеоперационных ран представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Исходы раневого процесса у пациентов контрольной группы

Способ закрытия раны	Контрольная группа N=24 пациента* n-абсолютное количество пациентов; (%) - процент встречаемости признака от общего количества
Не выполнялось	4(16,7%)
Полнослойный лоскут (вторичные швы+местные ткани)	5(20,8%)
Свободная аутодермопластика	12(50,0%)
Потребность в отсроченном реконструктивном вмешательстве	3 (12,5%)

Примечание: \* - выжившие пациенты.

Осложнения течения раневого процесса представлены тремя основными показателями: частота развития кровотечений из раны в раннем послеоперационном периоде, частота суперинфекции раны, частота

ампутаций. Данные о раневых осложнениях приведены в таблице 3.6. Частота развития раневых осложнений проанализирована среди всей выборки пациентов контрольной группы (n=54).

Таблица 3.6 - Частота развития раневых осложнений у пациентов контрольной группы

Раневое осложнение	Контрольная группа N=54 пациента; n – абсолютное количество пациентов; (%) - процент встречаемости признака от общего количества
Частота развития раневых кровотечений	2 (3,7%)
Частота суперинфекции раны	38 (70,4%)
Частота ампутаций	3 (5,6%)

Учитывая длительный контакт обширной раневой поверхности с внешней средой в течении периода снижения микробного числа (18,8 суток), частота развития суперинфекции ран была достаточно высока и составила 70,4%. Частота раневых кровотечений и необходимость в выполнении ампутаций была относительно невелика и составила 3,7% и 5,6%, соответственно.

### 3.5 Заключение

Статистически значимыми факторами риска развития летального исхода по данным анализа ретроспективной группы были: индекс коморбидности Чарлсон, площадь первоначального инфекционного поражения, концентрация прокальцитонина при поступлении, тяжесть

органной дисфункции (SOFA) до оперативного вмешательства, концентрация лактата артериальной крови.

Ряд факторов, такие, как индекс коморбидности и площадь исходного инфекционного поражения, являлись немоделируемыми в процессе лечения. Степень органических нарушений стала значимым фактором риска развития летального исхода. Принимая во внимание тот факт, что органические нарушения развиваются в ранний период инфекционного процесса, и степень их выраженности прямо коррелирует с площадью поражения, возможность их коррекции определяется полнотой хирургической обработки (некрэктомия), а также методами дополнительного, в том числе и экстракорпорального удаления медиаторов воспаления. Использование метода терапии локальным отрицательным давлением, таким образом, является патогенетически оправданным.

Многими авторами отмечены такие эффекты терапии локальным отрицательным давлением, как активное удаление воспалительного раневого экссудата, снижение межуточного и клеточного отека и эффектов реперфузии тканей после хирургической обработки, и улучшение микроциркуляции в ране [2, 9, 29, 85].

Системное воздействие ЛОД связывают с эффектом постоянного активного отведения экссудата, содержащего экзо- и эндотоксины микроорганизмов, провоспалительные цитокины из зоны инфекционного процесса, что, в свою очередь, способствует снижению степени выраженности органической дисфункции [34, 36].

## **Глава 4. РАННЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ТЕРАПИИ ЛОКАЛЬНЫМ ОТРИЦАТЕЛЬНЫМ ДАВЛЕНИЕМ В ЛЕЧЕНИИ НЕКРОТИЗИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЙ МЯГКИХ ТКАНЕЙ**

Раннее применение терапии локальным отрицательным давлением, как представляется, дает возможность активно повлиять на патогенез заболевания. В результате градиента давления (120 мм рт. ст.) усиливается отток раневого экссудата, что, по данным литературы, приводит к снижению эндотоксикоза, что должно способствовать снижению выраженности тяжелого сепсиса.

Основным сдерживающим фактором для широкого внедрения метода ЛОД в клиническую практику лечения некротизирующих инфекций является представление, что герметизация раны и невозможность удаления всех некрозов в ране одномоментно формируют замкнутую систему с высоким риском прогрессирования процесса [107].

С учетом указанного фактора риска, в настоящем исследовании использование вакуумной терапии осуществлялось подготовленным медицинским персоналом с использованием лицензированного медицинского оборудования.

### **4.1 Алгоритм раннего применения терапии локальным отрицательным давлением**

Исходя из определенных факторов риска летального исхода, предполагаемой эффективности, и с учетом оценки возможных осложнений, нами был предложен и использован следующий алгоритм применения терапии ЛОД.

Первая хирургическая санация инфекционного очага в мягких тканях выполнялась в течение первых 12 часов с момента установления диагноза. В

максимально возможном объеме удалялись явно некротизированные ткани. Далее пациент переводился в отделение интенсивной терапии, где проводилась антибактериальная, инфузионная терапия, детоксикация, коррекция водно-электролитных нарушений. В течении 12 часов от момента первичной хирургической санации, при наличии удовлетворительного гемостаза, выполнялась установка системы ЛОД на раневую поверхность. Применение терапии локальным отрицательным давлением на стадии некробиотических изменений, проводили исходя из того, что постоянное активное отведение экссудата способствует уменьшению концентрации провоспалительных цитокинов и продуктов метаболизма микроорганизмов в ране, и приводит к уменьшению выраженности проявлений системной воспалительной реакции и тяжелого сепсиса.

Установка вакуумной системы производилась в операционной после тщательной верификации окончательного гемостаза в зоне инфекционного процесса после первой некрэктомии.

После установки системы для терапии ЛОД режим работы отрицательного давления был постоянный, степень разряжения 120 мм рт ст. Этапная санация раны и смена компонентов вакуумной системы, в дальнейшем, выполнялась каждые 24-48 часов для адекватного контроля за течением инфекционного процесса и оценки состояния раневой поверхности.

После перехода раневого процесса в фазу репаративной регенерации (как правило, это происходило на 3-6 сутки после первичной операции), систему терапии локальным отрицательным давлением переводили в переменный режим с показателями давления 120 и 80 мм ртутного столба и циклом смены давления каждые три минуты, что способствовало адекватному дренированию раны и стимулировало рост грануляций. Снижение количества экссудата, положительная динамика со стороны показателей синдрома системной воспалительной реакции и органной дисфункции позволяли проводить смену компонентов терапии локальным

отрицательным давлением через 48-72 часа. Терапия локальным отрицательным давлением прекращалась после нормализации лабораторных показателей и стабилизации состояния пациента. Алгоритм представлен наглядно в виде блок-схемы на рисунке 4.1.



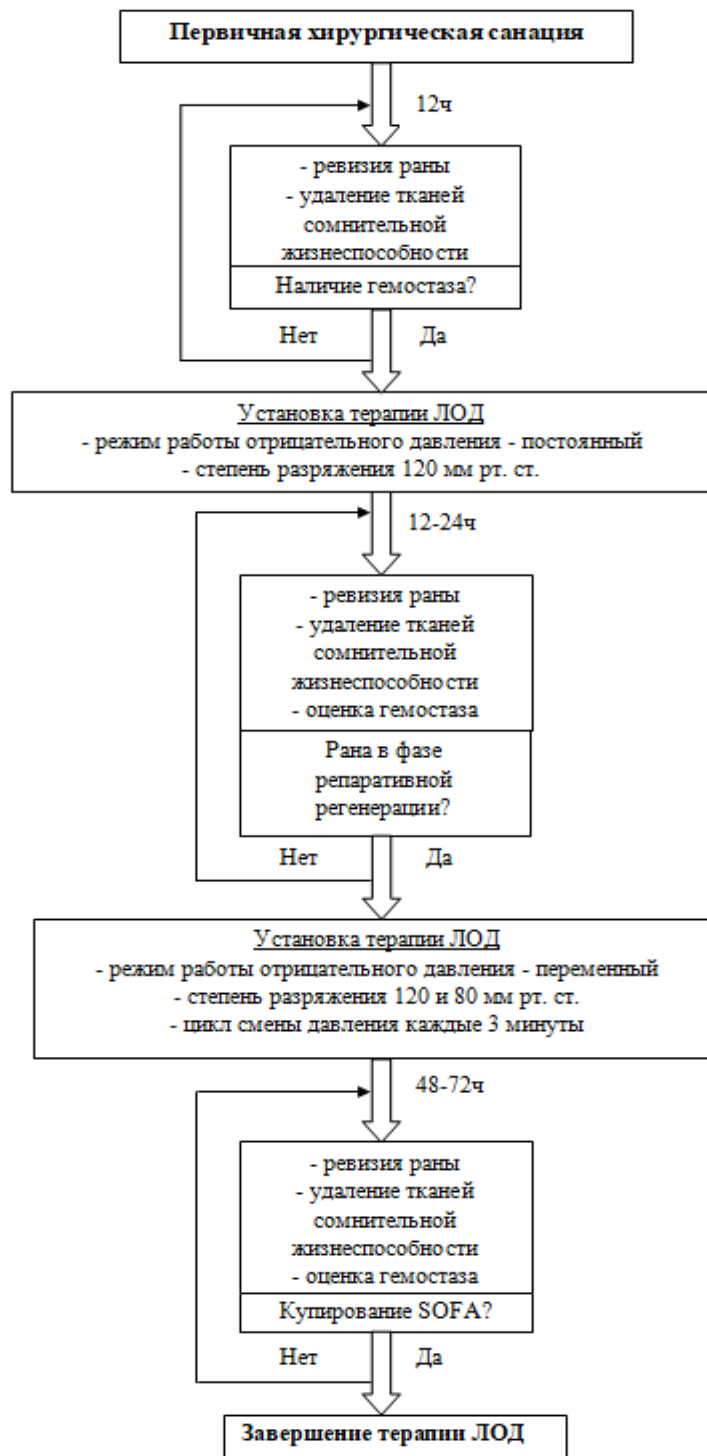


Рисунок 4.1. – Алгоритм раннего применения ЛОД

Группу исследования составили пациенты ( $n=24$ ), в лечении которых на раннем этапе применялся метод локального отрицательного давления.

При анализе результатов лечения были проанализированы:

- уровень летальности;
- динамика определенных факторов риска летального исхода:
  - динамика органной дисфункции (шкала SOFA);
  - динамика ряда лабораторных показателей, характеризующих метаболические нарушения;
  - динамика биомаркеров воспалительной реакции, наличия и тяжести бактериальной инфекции;
- показатели течения раневого процесса.

В динамике отображены ежедневные данные в течение первых 7 дней. Уровень статистической значимости изменений динамики анализируемых показателей оценивался с помощью непараметрического критерия ANOVA (анализ повторных измерений).

## 4.2 Результаты лечения

При сравнительной оценке летальности в анализируемых группах отмечался положительный эффект при использовании терапии ЛОД.

В группе исследования летальность была достоверно ниже ( $p=0,032$ ) и составила 7 пациентов (29,1%), а в группе сравнения 30 (55,6%) (Рисунок 4.2).

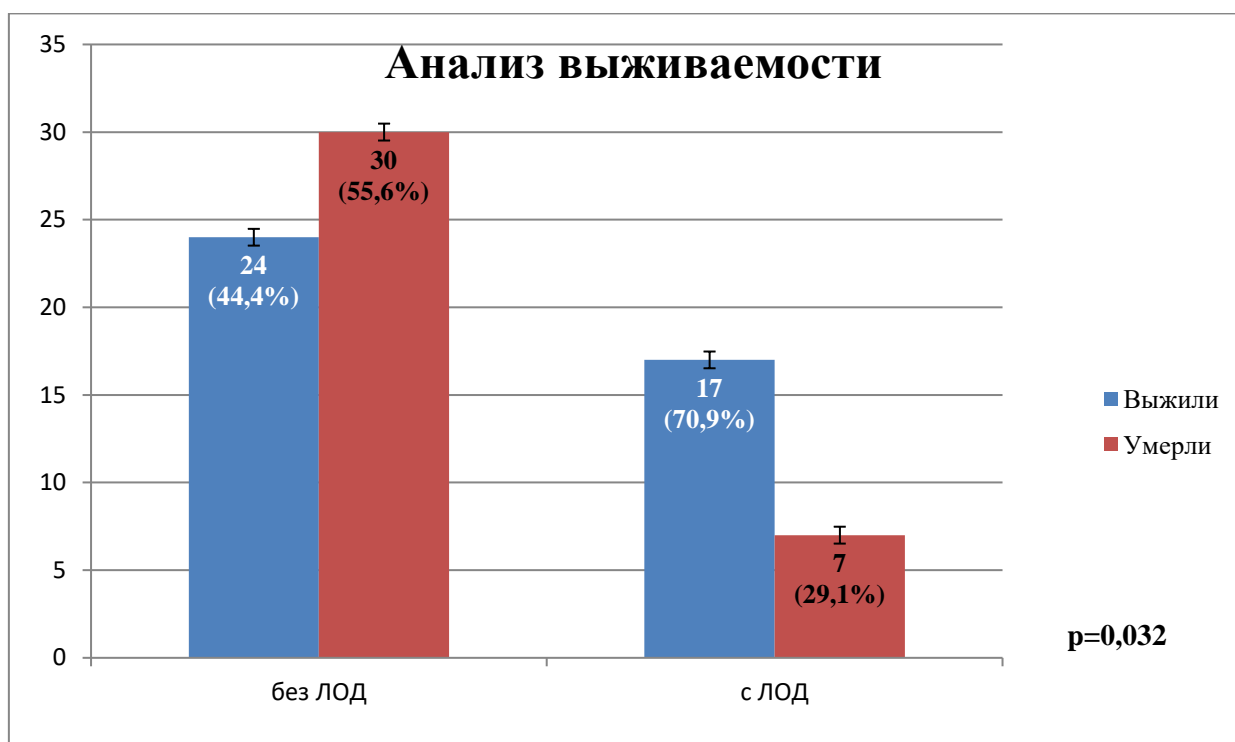


Рисунок 4.2 - Анализ выживаемости в анализируемых группах (контрольная и группа исследования) группах сравнения.

Для оценки статистической значимости эффекта от использования метода локального отрицательного давления, был проведен анализ выживаемости в анализируемых группах, с помощью построения кривых выживаемости анализа Каплана-Майера.

При анализе статистической значимости различий кривых выживаемости Каплан-Майер с помощью логарифмического рангового теста (Log-rank), отмечено достоверно более низкая летальность у пациентов группы исследования (Log-rank  $\chi^2 = 5,78$ ;  $p=0,016$ ), (Рисунок 4.3, Таблица 4.1). Использование для этой цели теста Gehan дает еще более статистически значимые различия ( $\chi^2 = 4,87$ ;  $p=0,027$ ).

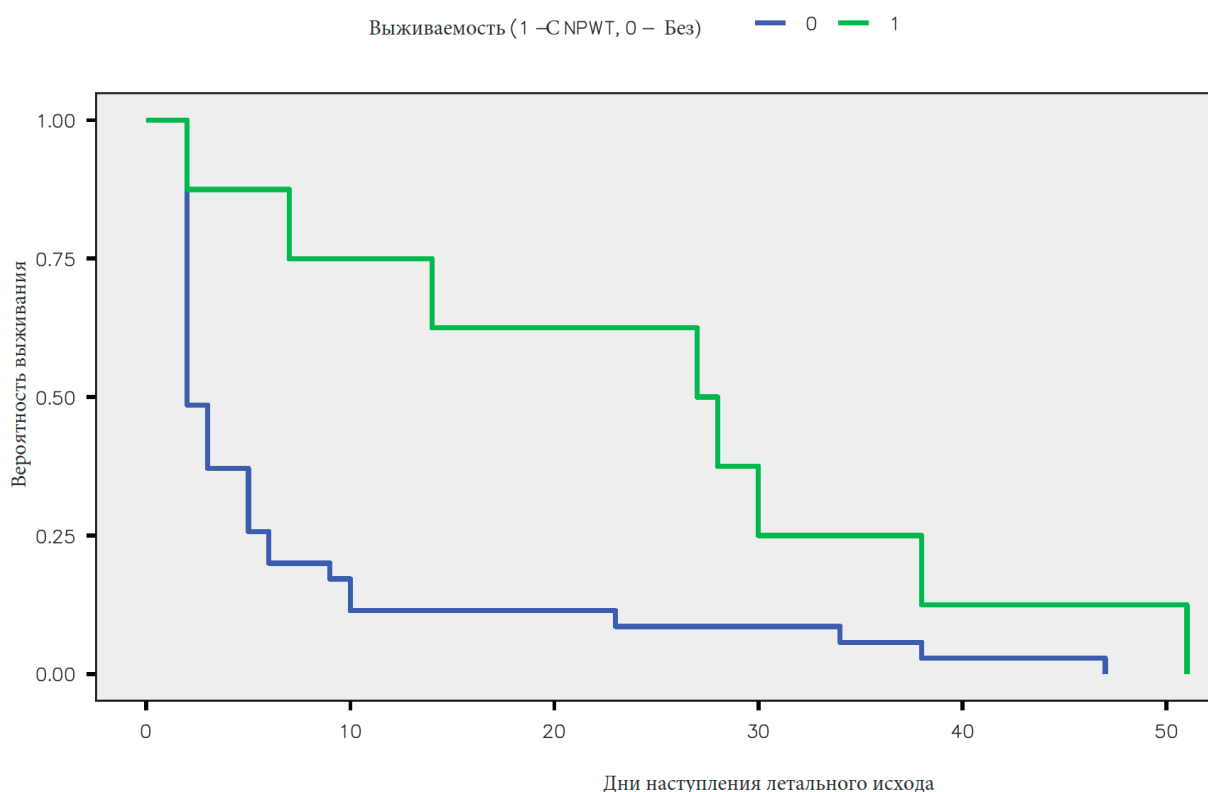


Рисунок 4.3 – Тест выживаемости Каплан-Майер (1 - группа исследования, 0 – контрольная группа сравнения) (Модуль Clinico Path Survival Analysis, Jamovi ver.2.3.19.)

Таблица 4.1 - Тесты статистической значимости различий кривых Каплана-Майера

Тест	$\chi^2$	df	p-value
Log-rank	5,78	1	0,016
Gehan	4,87	1	0,027

Рассчитанный коэффициент регрессии  $\text{Cox}$  влияния раннего использования метода ЛОД на частоту летального исхода в анализируемых группах показывает, что риск развития летального исхода при применении метода составляет 0,34 от риска в группе без использования (принятого за 1), при достоверности различий  $p=0,021$  (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 - Коэффициент регрессии Сох при использовании метода ЛОД

Анализируемый Фактор	Наличие фактора (0 – нет, 1 – есть)	Летальность N=37 летальных исходов	Риск летального исхода	95% Довер. Интервал
Локальное отрицательное давление	0	30 (81,1%)*	1	(0,14-0,85) p=0,021
	1	7 (18,9%)*	0,34	

примечание: \*-процент от общего количества летальных исходов в анализируемых группах

При изучении сроков наступления летального исхода в анализируемых группах принципиально важным, с нашей точки зрения, является тот факт, что выживаемость к 12 суткам после первичной операции, в группе сравнения составил 16,7%, то есть у 83,3% летальный исход наступил в первые двенадцать суток наблюдения, в то время как в ходе терапии метода локального отрицательного давления по предложенному алгоритму 42,8% летальных исходов наступили в период с 12 по 36 сутки наблюдения.

Медиана наступления летального исхода в группе исследования составила 28 (11,0; 34,0) суток.

Сроки наступления летального исхода в анализируемых группах представлены в таблице 4.3. Анализируемый интервал наблюдения составил 12 и 24 (36 сутки) дня. Особенно отчетливо видно различие в уровне летальности в первые 12 дней: в контрольной группе этот срок пережили 5 (16,7%) (95% CI = 7,5; 37,1) из всех 30 умерших, а в группе с применением метода локального отрицательного давления – 5 (71,4%) (44,7; 100) из 7.

Таблица 4.3 - Сроки наступления летального исхода в анализируемых группах больных

Группы	Дни наблюдения	Число риска	Число событий	Выжив.	95% Довер. Интервал	
					Нижний порог	Верхний порог
ЛОД=0	12	5	25	16,7%	7,5%	37,1%
ЛОД=0	36	1	4	3,3%	0,5%	22,9%
ЛОД=1	12	5	2	71,4%	44,7%	100.0%
ЛОД=1	36	2	3	28,6%	8,9%	92,2%

Таким образом, анализ представленных данных показывает, что использование метода локального отрицательного давления, начиная со вторых суток лечения пациентов с тяжелыми формами некротизирующей инфекции мягких тканей, достоверно снижает летальность и риск развития летального исхода. Принципиально важным является снижение летальности именно в первые 7 суток после начала заболевания, так как на этом раннем сроке течения заболевания определяется его исход как следствие выраженных нарушений функционирования важнейших органов и систем – полиорганная недостаточность.

Для оценки возможных механизмов эффекта метода ЛОД были проанализированы выявленные значимые факторы риска развития летального исхода в первые 7 суток от начала заболевания. Они включают в себя: индекс коморбидности Чарлсон, площадь изначального поражения, концентрация прокальцитонина, тяжесть органной дисфункции (SOFA), концентрация лактата. Среди перечисленных факторов риска развития летального исхода моделируемыми в процессе терапии являются: тяжесть

органной дисфункции (SOFA), концентрация лактата, концентрация прокальцитонина.

#### **4.3 Динамика органной недостаточности (по шкале SOFA)**

Выраженность органной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, является одним из главных факторов риска развития неблагоприятного исхода у пациентов с НИМТ ( $\chi^2 = 8,42$ ;  $p=0,004$ , критерий Крускал-Уоллис). Проведена сравнительная оценка степени выраженности органной дисфункции, оцененной по шкале SOFA в исследуемой группе и группе сравнения. Анализ динамики балльных значений по шкале SOFA представлен не только по общим интегральным значениям в обеих группах, но и по органам и системам в отдельности (билирубин, тромбоциты, креатинин, респираторный индекс, шкала комы Глазго, показатели гемодинамики). В группе исследования разница показателя в динамике заболевания оценена с помощью непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, статистическая значимость различий определялась с помощью критерия попарного сравнения Дурбин-Коновер. Динамика снижения органной дисфункции по шкале SOFA отображена на рисунке 4.4. Планки показателя погрешности отображены по стандартному отклонению.

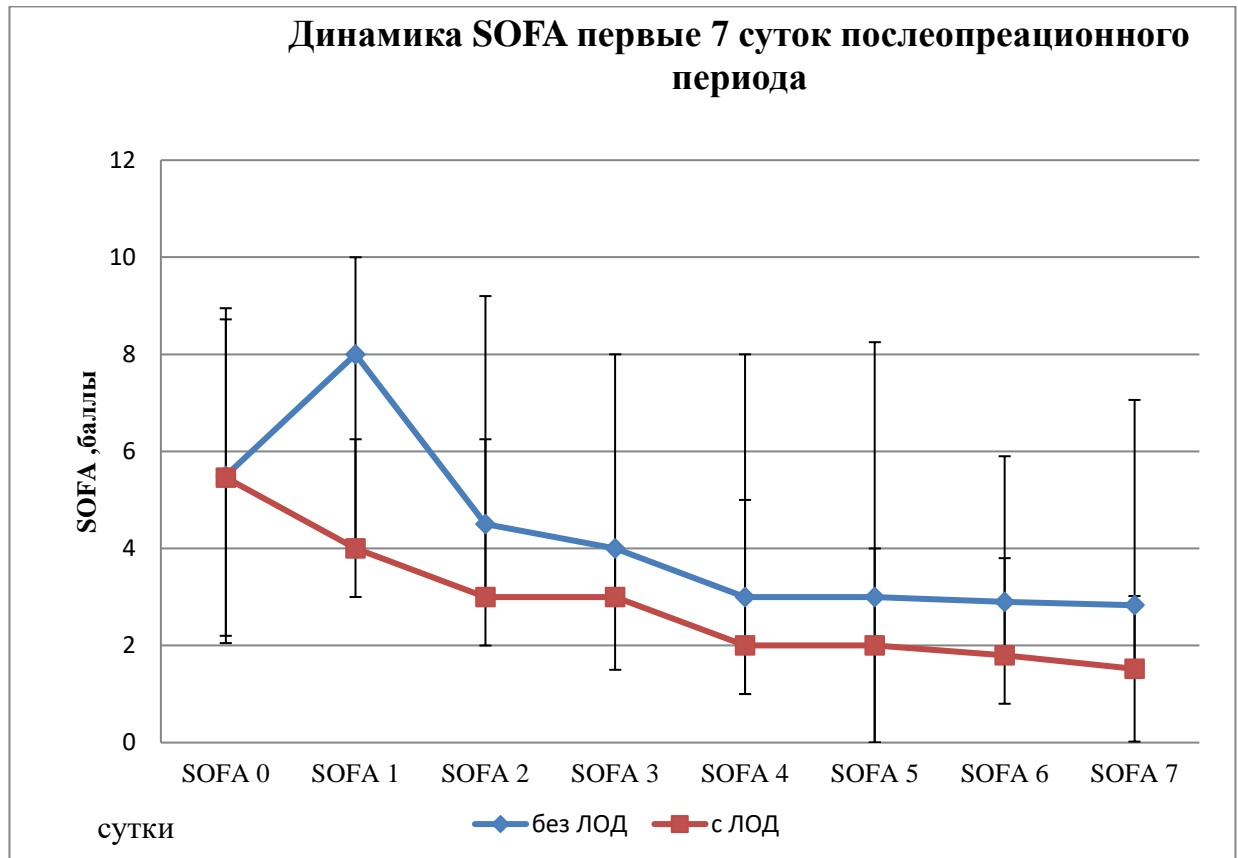


Рисунок 4.4 - Динамика SOFA в анализируемых группах в течение 7 суток после первой операции

В ходе анализа отмечена достоверная разница в снижении количества баллов по шкале SOFA от изначального значения (SOFA 0) до значения на 7ые сутки (SOFA 7). В группе исследования баллы по SOFA снизились с 5,5 (3,71) до 2,83 (4,44) баллов,  $p < 0,001$ . В группе сравнения с 5,42 (3,55) до 1,52 (1,78) баллов,  $p < 0,001$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=89,1$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представлены в таблице 4.4. Проведенный анализ позволил определить значимость изменений выраженности полиорганной недостаточности в динамике первых 7 суток наблюдения.

В ходе выполнения анализа было отмечено, что в группе с использованием метода ЛОД степень снижения выраженности органной



недостаточности, оцененной по шкале SOFA, была недостоверна между первыми и вторыми сутками наблюдения, в то время как разница между вторыми и третьими сутками была уже высоко достоверна ( $p < 0,001$ ). При анализе степени снижения выраженности органной недостаточности в контрольной группе, достоверные различия отмечены только между вторыми и четвертыми сутками наблюдения, а при посуточной оценке динамики – различия недостоверны в течение всего периода наблюдения. Этот анализ позволяет прийти к заключению, что в период между вторыми и третьими сутками наблюдения у пациентов с использованием метода ЛОД (группа исследования) наступает достоверное снижение выраженности органной дисфункции, что, вероятнее всего, имеет принципиальное значение для выживаемости в этой группе пациентов.

Таблица 4.4 – Анализ динамики выраженности органной дисфункции (шкала SOFA)

Показатель	Группа исследования		Контрольная группа (без ЛОД)	
	Статистика	p-value	Статистика	p-value
Сутки наблюдения				
SOFA1 – SOFA2	1.75	0,083	0.292	0,77
SOFA1 – SOFA3	5.18	<0,001*	1.796	0,075
SOFA1 – SOFA4	8.22	<0,001*	2.881	0,005*
SOFA1 – SOFA5	9.91	<0,001*	3.800	<0,001*
SOFA1 – SOFA6	10.94	<0,001*	5.929	<0,001*
SOFA1 – SOFA7	12.04	<0,001*	6.055	<0,001*
SOFA2 – SOFA3	3.43	<0,001*	1.503	0,135
SOFA3 – SOFA4	3.04	0,003*	1.086	0,279
SOFA4 – SOFA5	1.68	0,095*	0.919	0,360

Сутки наблюдения	Статистика	p-value	Статистика	p-value
SOFA5 – SOFA6	1.04	0,302	2.130	0,035
SOFA6 – SOFA7	1.10	0,273	0.125	0,9

Примечание: \* $p < 0,05$ , непараметрический анализ повторных измерений ANOVA, критерий Дурбин-Коновер

Такие статистически значимые различия в выраженности органичных нарушений, оцененные по шкале SOFA, вероятнее всего, отражают эффект применения метода ЛОД, как фактора «экстракорпоральной» детоксикации.

Для проверки настоящей гипотезы была создана новая переменная SOFA2-3, представляющая из себя разницу показателей в переменных SOFA 2 и SOFA3 в общей совокупности наблюдений. Для оценки статистической значимости влияния фактора ЛОД на динамику показателя SOFA 2-3, отражающего изменения степени органной дисфункции в промежуток между вторыми и третьими сутками наблюдения, был проведен однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Крускал-Уоллиса (Таблица 4.5).

Таблица 4.5 – Однофакторный непараметрический дисперсионный анализ Крускал-Уоллиса (шкала SOFA 2 и 3и сутки)

Показатель	$\chi^2$	df (степеней свободы)	p-value
SOFA 2-3	3,97	1	0,046*

Примечание: \* $p < 0,05$

По результатам этого анализа можно утверждать, что вклад дисперсии признака «применение метода локального отрицательного давления» в общую дисперсию признака, характеризующего динамику органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA в промежутке 2-3 суток

наблюдения (SOFA2-3), является статистически достоверным -  $\chi^2 = 3,97$ ,  $p=0,046$ .

Выявление статистической значимости влияния фактора «метода локального отрицательного давления» на снижение выраженности степени органной недостаточности доказывает эффективность применения метода ЛОД в ранние сроки лечения некротизирующих инфекций мягких тканей.

С целью более детальной оценки определения влияния применения метода ЛОД на отдельные параметры шкалы органной дисфункции SOFA, проанализирована их динамика. Важнейшая составная часть этой шкалы – система гемодинамики здесь нами не анализируется, в связи с тем, что всех пациентов с нестабильной гемодинамикой, требующих симпатомиметической поддержки, мы рассматривали как пациентов с септическим шоком, и проанализировали отдельно течение этого патологического процесса и роль метода ЛОД в его коррекции.

Первый из рассмотренных показателей – это респираторный индекс, который является информативным признаком для определения степени выраженности острой дыхательной недостаточности. Показатель оценивается на основании анализа газового состава артериальной крови, и является отношением  $pO_2$  к  $FiO_2$ .

Отмечается положительная динамика роста показателя, как видно на рисунке 4.5. Планки показателя погрешности отображены по межквартильному интервалу.

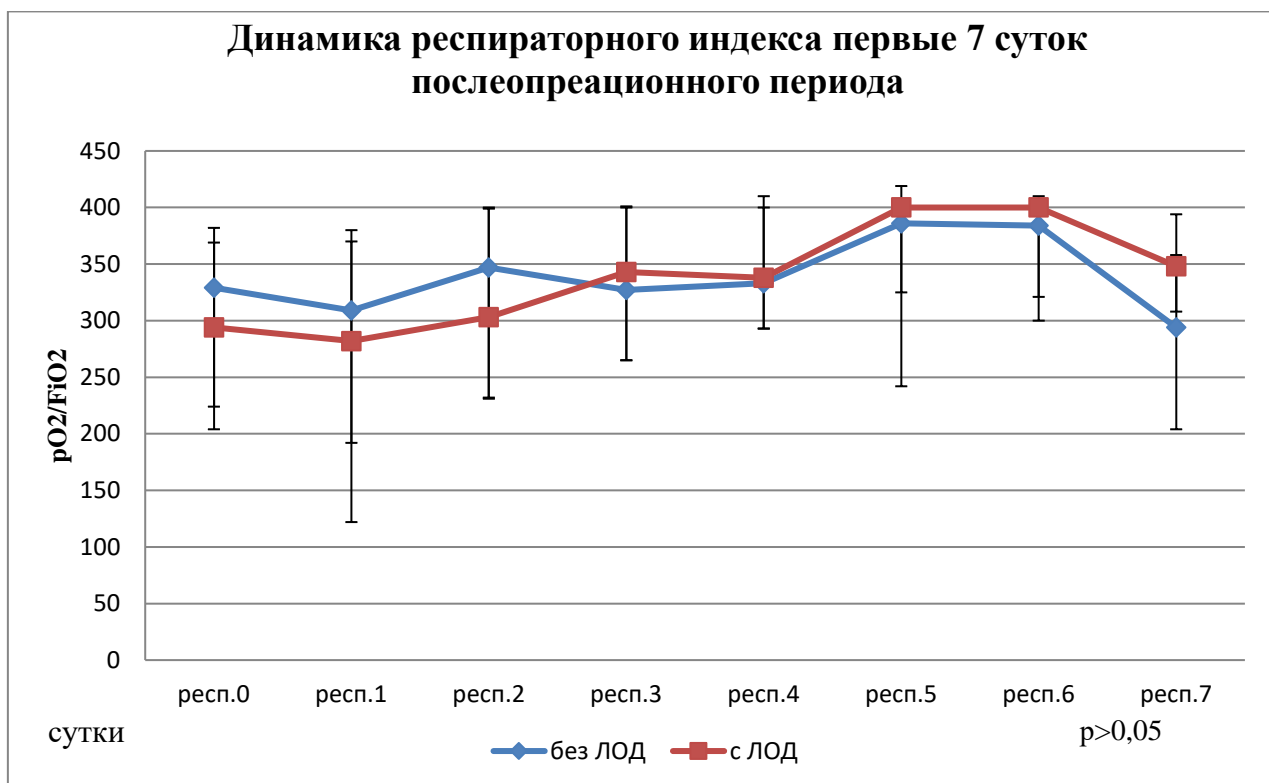


Рисунок 4.5 - Динамика респираторного индекса в анализируемых группах в течение первых 7 суток после первой операции

В группе исследования была отмечена статистически значимая разница в увеличении респираторного индекса от изначального значения до значения на 7ые сутки. Респираторный индекс повысился с 294 (188; 376) до 400 (362; 400),  $p < 0,001$ . В то время, как в группе сравнения респираторный индекс снизился 329 (215; 420) до 322(191; 400),  $p=0,71$ . При проведении непараметрического анализ повторных измерений ANOVA выявлена достоверная разница в динамике изменения показателя: критерий Фридмана  $\chi^2=31,5$  df (степеней свободы) 6,  $p < 0,001$ . Попарные сравнения представлены в таблице 4.6.

Таблица 4.6 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки наблюдения	Статистика	p-value
РИ 1 – РИ 2	1.442	0,152
РИ 1 – РИ 3	2.9338	0,004*
РИ 2 – РИ 3	1.4910	0,139
РИ 3 – РИ 4	0.0962	0,924
РИ 4 – РИ 5	0.7695	0,443
РИ 5 – РИ 6	0.3507	0,726
РИ 6 – РИ 7	2.0166	0,046*

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные, отображают достоверное повышение респираторного индекса, начиная со вторых суток лечения (1е сутки применения ЛОД); такие временные интервалы, как РИ1-РИ3, показывают статистически значимое повышение показателя на фоне раннего применения ЛОД ( $p=0,004$ , критерий Дурбин-Коновер). Эти изменения свидетельствуют об достоверном улучшении дыхательной функции легких в период наблюдения, в группе пациентов с применением метода ЛОД.

Следующий исследованный параметр, это показатель свертывающей системы крови, которая представлена в шкале SOFA количеством тромбоцитов. Динамика показателя отражена на рисунке 4.6, планки показателя погрешности отображены по стандартному отклонению.

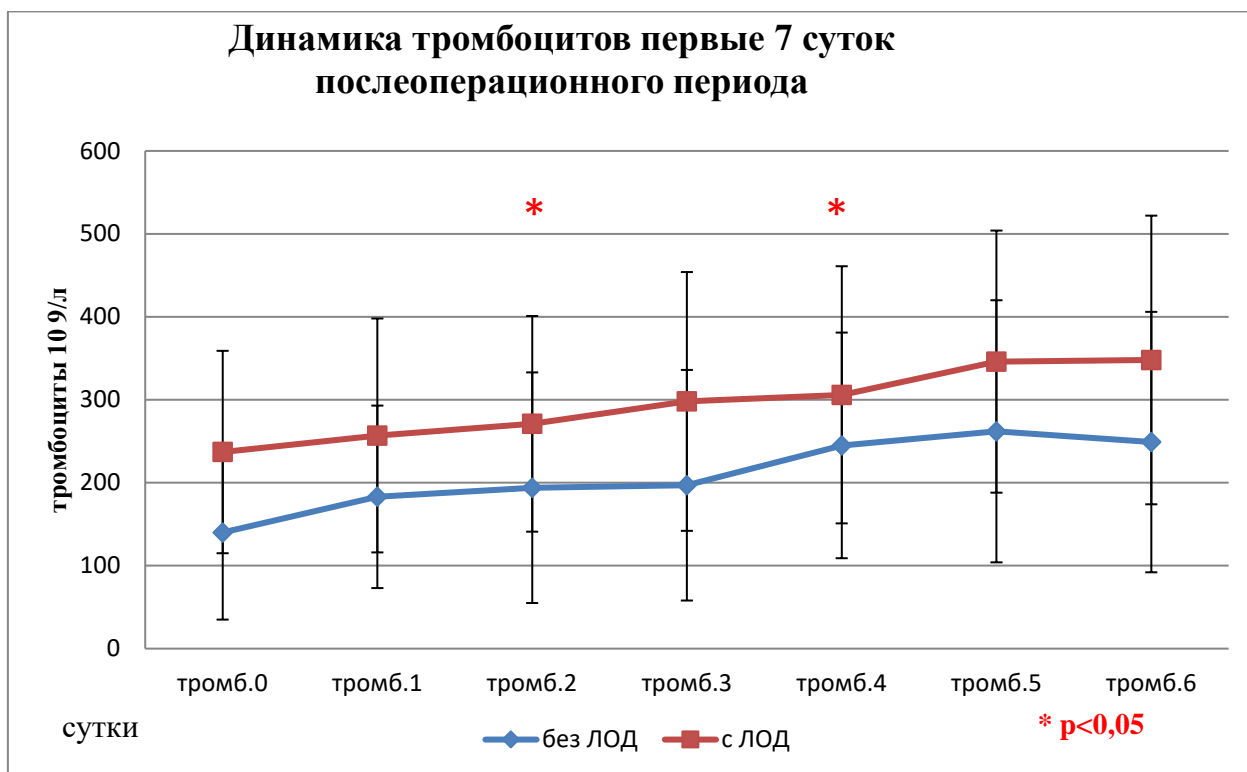


Рисунок 4.6 - Динамика количества тромбоцитов в анализируемых группах в течении первых 7 суток после первой операции

Была отмечена статистически значимая разница в увеличении показателя от изначального значения (тромб. 0) до значения на 7ые сутки (тромб.7). В группе исследования количество тромбоцитов повысилось с 256 (140) до 348(196)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p=0,033$ . В группе сравнения с 176 (113) до 249(214)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=29,2$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения изменений тромбоцитов в анализируемых группах представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
Тромб 1 – Тромб 2	0.904	0,368
Тромб 1 – Тромб 3	0.370	0,712
Тромб 1 – Тромб 4	2.384	0,019*
Тромб 2 – Тромб 3	0.534	0,594
Тромб 3 – Тромб 4	2.014	0,046*
Тромб 4 – Тромб 5	0.534	0,594
Тромб 5 – Тромб 6	1.192	0,236
Тромб 6 – Тромб 7	0.164	0,870

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные отображают статистически значимое повышение количества тромбоцитов начиная с четвертых суток лечения (2е сутки применения ЛОД), такие временные интервалы, как Тромб1-Тромб4 показывают статистически значимое повышение показателя на фоне раннего применения ЛОД ( $p=0,019$ , критерий Дурбин-Коновер).

Следующий из рассмотренных показателей — это степень печеночной недостаточности, оцененной по уровню билирубина сыворотки крови. Динамика снижения показателя отображена на рисунке 4.7, планки показателя погрешности представляют межквартильный интервал.

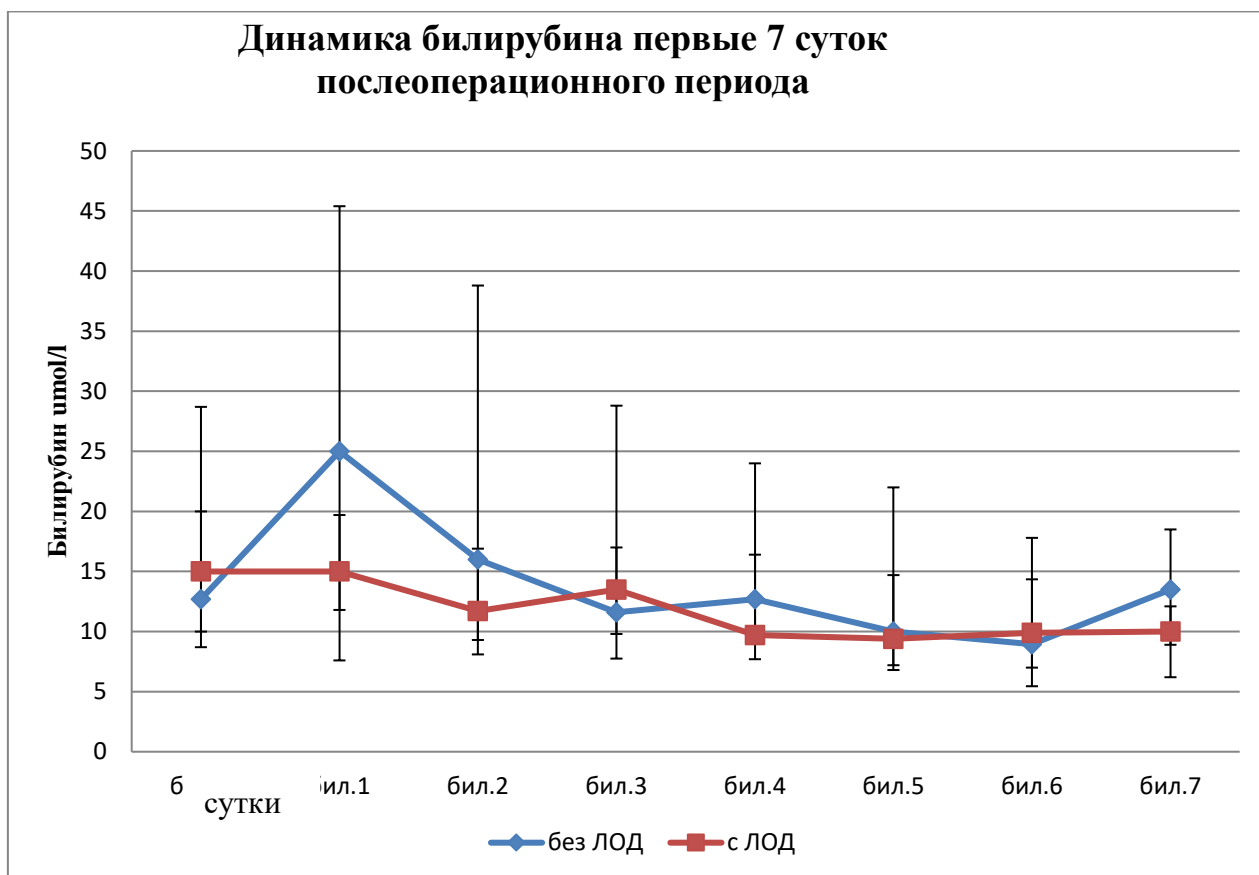


Рисунок 4.7 - Динамика билирубина сыворотки крови в анализируемых группах в течение 7 суток после первой операции.

Была отмечена достоверная разница в снижении показателя от изначального значения (бил. 0) до значения на 7ые сутки (бил.7). В группе исследования билирубин снизился с 15,0 (7,48; 20,8) до 10,0 (6,2; 13,2) мкмоль/л,  $p < 0,001$ . В группе сравнения с 12,75 (8,4; 27,9) до 13,3 (6,37; 48,8) мкмоль/л,  $p = 0,012$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 24,4$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представлены в таблице 4.8.



Таблица 4.8 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
Бил 1 – Бил 2	1.739	0,085
Бил 1 – Бил 3	0.455	0,650
Бил 1 – Бил 4	1.987	0,049*
Бил 2 – Бил 3	1.283	0,202
Бил 3 – Бил 4	2.443	0,128
Бил 4 – Бил 5	0.704	0,483
Бил 5 – Бил 6	1.035	0,303
Бил 6 – Бил 7	0.455	0,650

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные отображают эффективное снижение уровня билирубина сыворотки крови, начиная с четвертых суток лечения (2е сутки применения ЛОД), такие временные интервалы, как Бил1-Бил4 показывают статистически значимое снижение показателя на фоне раннего применения ЛОД ( $p=0,049$ , критерий Дурбин-Коновер).

Следующий проанализированный показатель – это оценка почечной функции, характеризующаяся уровнем креатинина сыворотки крови. Динамика изменения креатинина крови отображена на рисунке 4.8, планки показателя погрешности представляют межквартильный интервал.

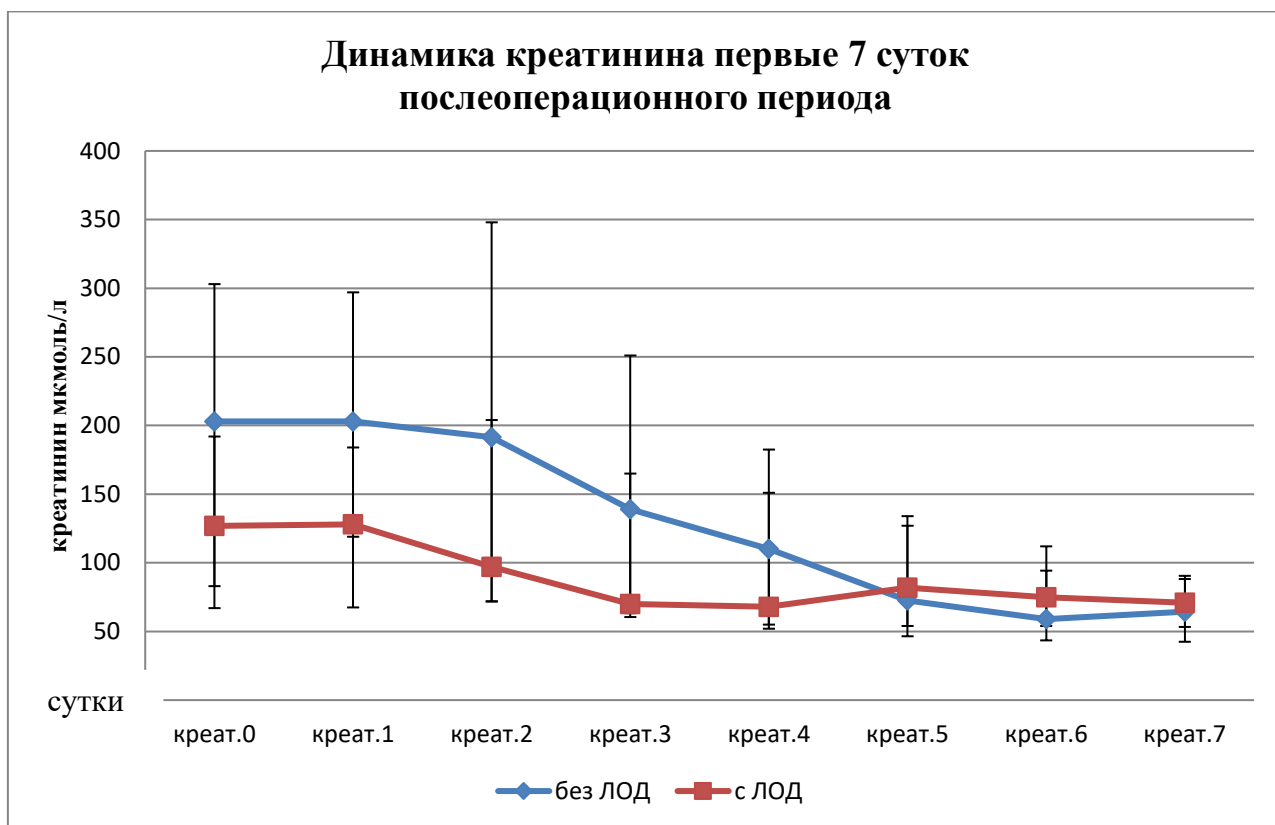


Рисунок 4.8 - Динамика креатинина в анализируемых группах в течение 7 суток после первой операции

Была отмечена достоверная разница в снижении показателя от изначального значения (креат. 0) до значения на 7ые сутки (креат.7) в группе исследования, где креатинин снизился с 127,5 (65,5; 183,6) до 71,0 (51,5; 94,3) мкмоль/л,  $p < 0,001$ . В группе сравнения разницы выявлено не было, показатель снизился с 203,0 (70,5; 311,0) до 64,5 (45,5; 164,0) мкмоль/л,  $p=0,076$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=55,6$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представлено в таблице 4.9.

Таблица 4.9 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
Креат 1 – Креат 2	0.0922	0,927
Креат 1 – Креат 3	2.5364	0,012*
Креат 2 – Креат 3	2.4441	0,016*
Креат 3 – Креат 4	1.7524	0,082
Креат 4 – Креат 5	1.2912	0,199
Креат 5 – Креат 6	0.8301	0,408
Креат 6 – Креат 7	0.1383	0,890

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные, отображают эффективное снижение уровня креатинина, начиная со вторых суток лечения (первые сутки применения ЛОД), такие временные интервалы, как Креат1-Креат3 и Креат 2-Креат 3 показывают статистически значимое повышение показателя на фоне раннего применения ЛОД ( $p=0,012$  и  $p=0,016$  соответственно, критерий Дурбин-Коновер).

Степень угнетения сознания на фоне тяжелого сепсиса оценивался по шкале ком Глазго. В обеих группах на 6 е сутки, пациенты выходили на ясный уровень сознания (15 баллов по ШКГ)  $p > 0,05$ . Планки погрешности средних показателей отображены по стандартному отклонению (Рисунок 4.9).

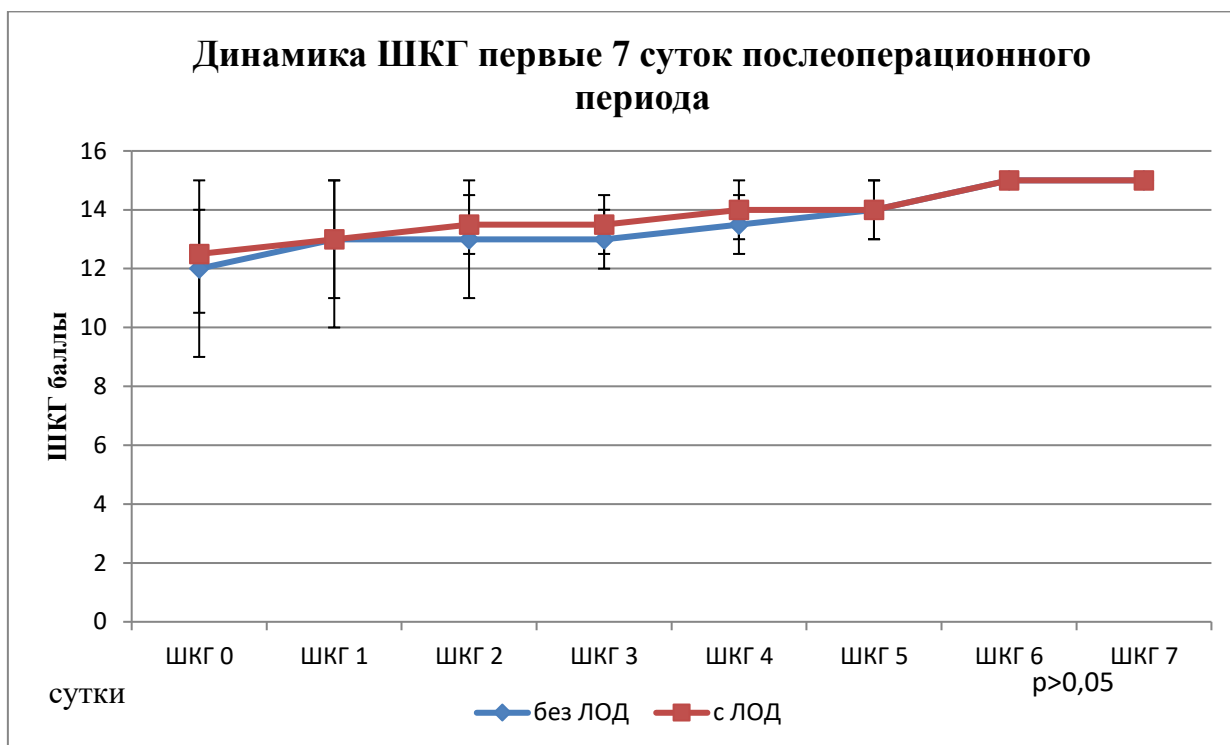


Рисунок 4.9 - Динамика шкалы комы Глазго в анализируемых группах в течении первых 7 суток после первой операции.

Не было отмечено статистически значимой разницы в увеличении показателя от изначального значения (ШКГ 0) до значения на 7ые сутки (ШКГ 7). В группе исследования количество баллов по ШКГ увеличилось с 12 (3) до 15(0) баллов,  $p=0,69$ . В группе сравнения с 12,0 (3) до 15 (0) баллов,  $p=0,67$ . Непараметрический анализ повторных измерений ANOVA не показал разницы в группах, связанный с использованием терапии ЛОД.

В настоящем исследовании не проводился детальный анализ такого показателя, входящего в состав шкалы SOFA, как сердечно-сосудистая система. Для оценки степени ее нарушения оценивали наличие или отсутствие септического шока. Различие в балльной оценке по SOFA определяется влиянием различных препаратов, требующихся для стабилизации артериального давления. Настоящая шкала была предложена в 1997 году, когда для целей стабилизации артериального давления широко использовали допамин, добутрекс, адреналин и норадреналин. В настоящее

время имеется устойчивый консенсус о приоритете норэпинефрина (норадреналина) для лечения септического шока. В связи с этим, в данном исследовании критерием для диагностики септического шока, стала необходимость применения вазопрессорной поддержки норэпинефрином (норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин.) для поддержания уровня систолического артериального давления не ниже 90 мм рт. ст. В группе сравнения, течение НИМТ осложнилось септическим шоком у 13 (24,5%), а в группе исследования у 5 (20,8%) ( $p=0,18$ ). Сохранение признаков септического шока, в динамике течения заболевания, представлено в таблице (Таблица 4.10).

Таблица 4.10 – Наличие септического шока в динамике течения заболевания

Сутки	Контрольная группа		Группа исследования		$\chi^2$	p-value
	n	Наличие СШ	n	Наличие СШ		
0	13	[нет] 1(7,7%) [есть] 12(92,3%)	5	[есть] 5(100%)		0,375
1	13	[нет] 0 [есть] 13(100%)	5	[есть] 5(100%)	1,29	0,257
2	9	[нет] 1 (11,1%) [есть] 8(88,9%)	5	[нет] 2(37,5%) [есть] 3(62,5%)	5,26	0,043*
3	8	[нет] 1(12,5%) [есть] 7(87,5,0%)	5	[нет] 2(37,5%) [есть] 3(62,5%)	6,38	0,012*
4	6	[нет] 2 (33,3%) [есть] 4(66,6%)	5	[нет] 3(62,5%) [есть] 2(37,5%)	4,75	0,038*
5	6	[нет] 2 (33,3%) [есть] 4(66,6%)	5	[нет] 4(75,0%) [есть] 1(25,0%)	4,76	0,014*
6	4	[нет] 3 (66,6%) [есть] 1(33,3%)	5	[нет] 4(75,0%) [есть] 1(25,0%)	4,76	0,029
7	3	[нет] 3(100,0%) [есть] 0	5	[нет] 5(100%) [есть] 0	3,25	0,18

Примечание: \* -  $p < 0,05$ , критерий Крускал-Уоллис.

Отмечается статистически значимая разница в наличии септического шока со 2ых по 5е сутки ( $p > 0,05$ ). В группе исследования у всех 5ти пациентов удалось купировать проявления септического шока к 7ым суткам (Рисунок 4.10). Тогда как в контрольной группе удалось стабилизировать 3 (23,8%) пациента из 13 ти (Рисунок 4.11).

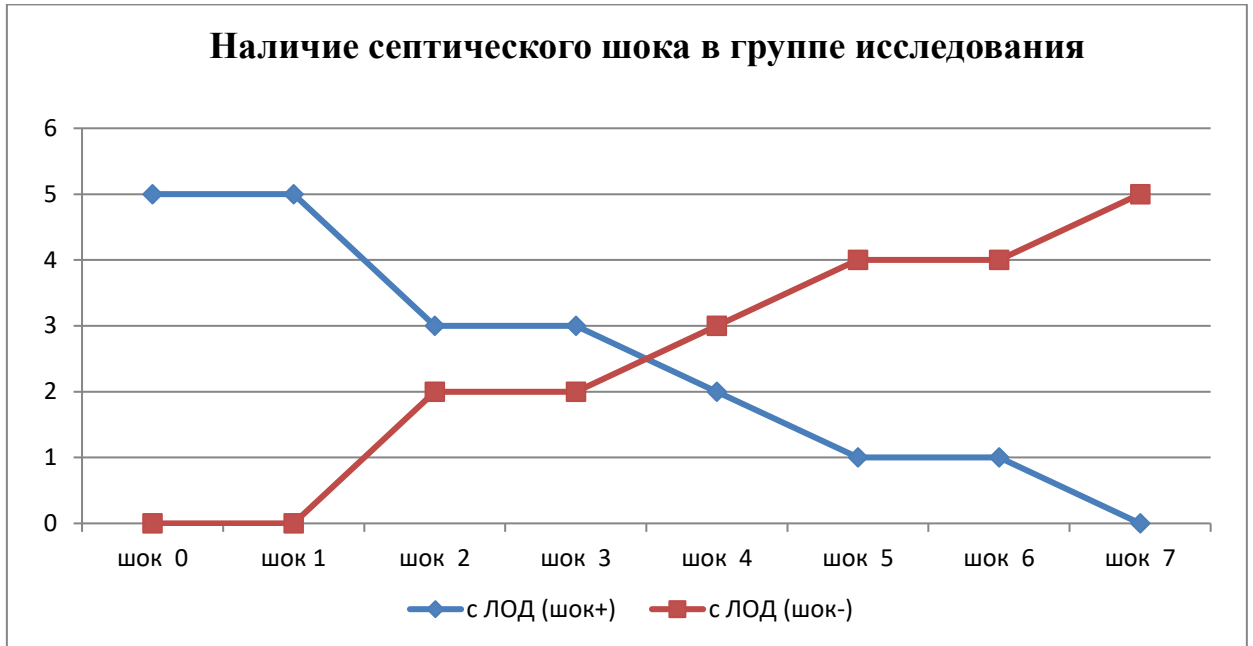


Рисунок 4.10 - Сохранение признаков септического шока в группе исследования первые 7 суток послеоперационного периода

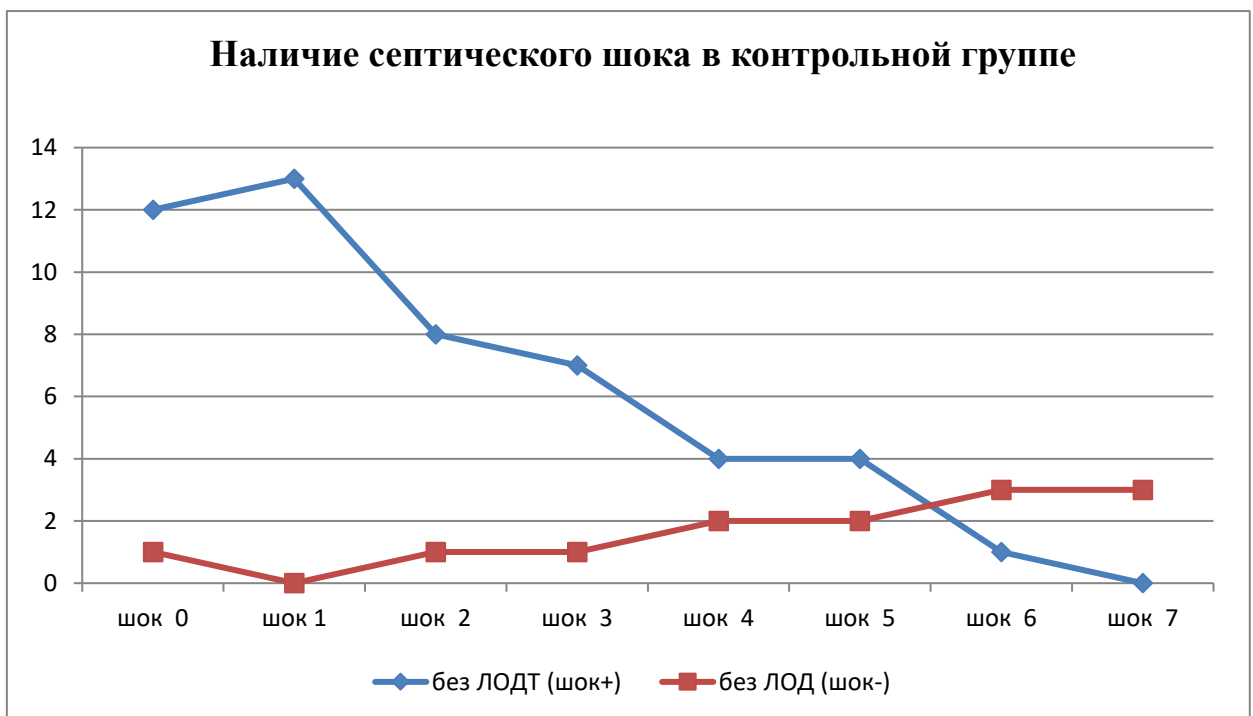


Рисунок 4.11 - Сохранение признаков септического шока в контрольной группе первые 7 суток послеоперационного периода

Данные результаты говорят не только о безопасности раннего применения терапии ЛОД, но и об ее эффективности у пациентов с септическим шоком.

Резюмируя данные, можно полагать доказанным, что раннее применение вакуумной терапии приводит к достоверному более раннему снижению частоты сохранения органной недостаточности.

Эффективным оказалось влияние терапии локальным отрицательным давлением и на результаты лечения пациентов с септическим шоком. В группе исследования удалось стабилизировать гемодинамику у всех пациентов с септическим шоком, в то время как в группе сравнения, к 7ым суткам послеоперационного периода, удалось купировать септический шок у 23,8% пациентов ( $p=0,018$ ).

#### **4.4 Оценка показателей метаболических нарушений**

Важным проявлением органной дисфункции и эндотоксикоза являются метаболические нарушения, которые характеризуются повышением уровня лактата и сдвигами pH.

Первым рассматриваемым показателем является уровень лактата, который в настоящем исследовании являлся одним из достоверных факторов риска развития летального исхода ( $\chi^2=4.086$ ;  $p=0,004^*$ ). Динамика изменения показателя отображена на рисунке 4.12, планки погрешностей отображают межквартильный интервал.



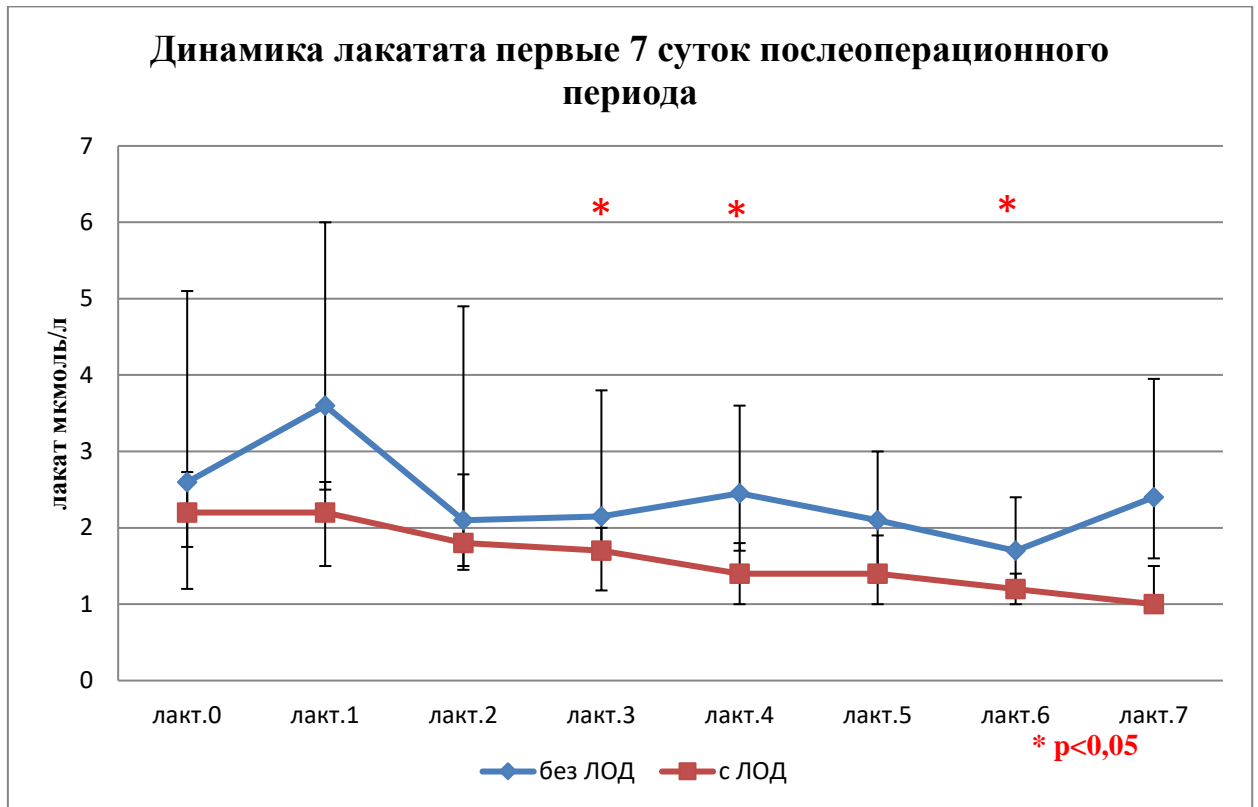


Рисунок 4.12 - Динамика лактата в анализируемых группах в течение первых 7 суток после первой операции

В группе исследования была отмечена статистически значимая разница в снижении показателя от изначального значения (лакт.0) до значения на 7ые сутки (лакт.7). В группе исследования лактат снизился с 2,2 (1,5; 2,9) до 1,0 (1,0; 2,9) ммоль/л,  $p < 0,001$ . В группе сравнения, изменение содержания лактата сыворотки артериальной крови не было статистически значимым. Отмечалось снижение с 2,6 (2,0; 4,5) до 2,4 (1,62; 4,62) ммоль/л,  $p=0,15$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=39,4$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представленные в таблице 4.11.

Таблица 4.11 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
Лактат1 – Лактат2	0.336	0,738
Лактат1 – Лактат3	2.878	0,005*
Лактат2 – Лактат3	2.542	0,012*
Лактат3 – Лактат4	1.151	0,252
Лактат4 – Лактат5	0.720	0,473
Лактат5 – Лактат6	2.063	0,041*
Лактат6 – Лактат7	0.144	0,886

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные, отчетливо демонстрируют снижение лактата артериальной крови, начиная с момента применения терапии ЛОД, а именно со вторых суток. Такие временные интервалы, как Лактат2-Лактат3, Лактат1-Лактат3 и так далее до Лактат1-Лактат7 показали статистически значимое снижение показателя ( $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер).

Следующим анализируемым показателем была кислотность артериальной крови и динамика ее значений за аналогичный период. Уровень рН не был фактором риска развития летального исхода ( $\chi^2=3,0$ ;  $p=0,083$ ). Динамика изменения показателя отображена на рисунке 4.13, планки погрешностей отображают межквартильный интервал.

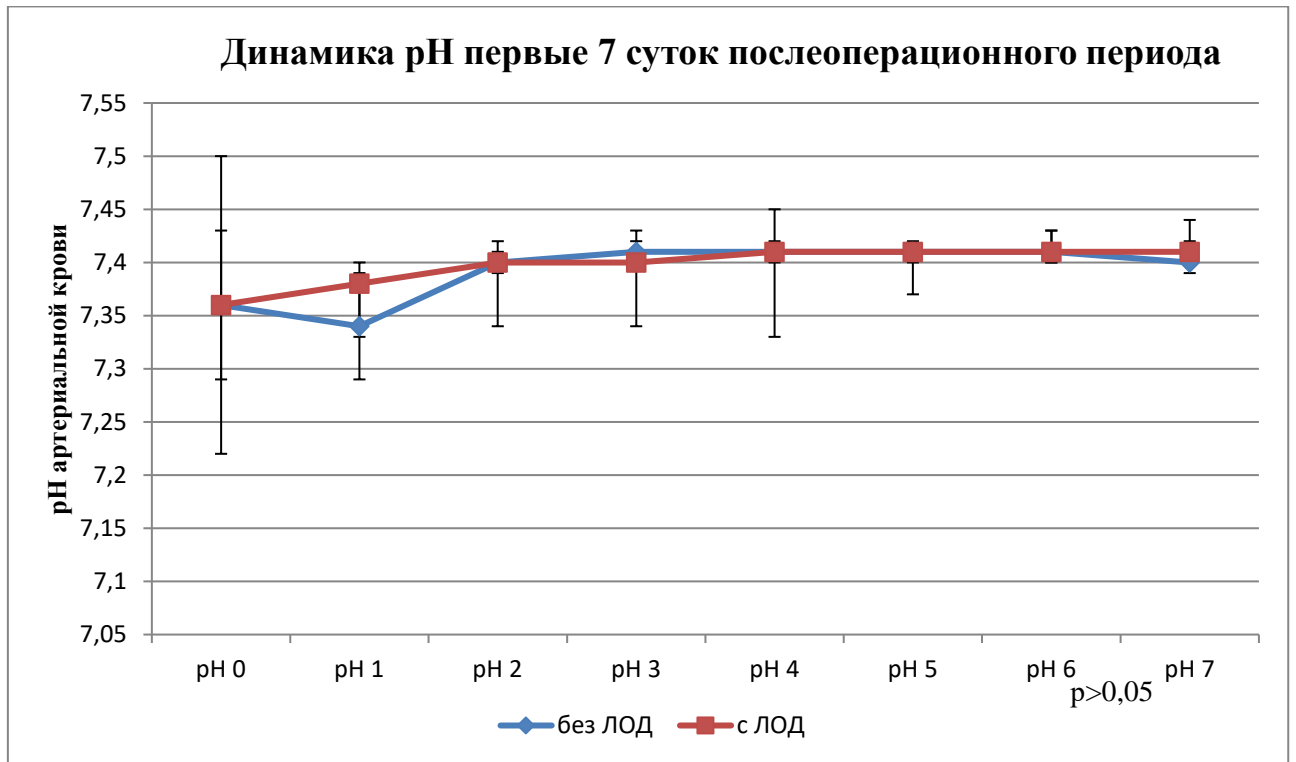


Рисунок 4.13 - Динамика рН артериальной крови в течение первых 7 суток послеоперационного периода

Была отмечена статистически значимая разница в изменении показателя от изначального значения (рН 0) до значения на 7ые сутки (рН 7) в группе исследования, где рН увеличился с 7,36 (7,41; 7,40) до 7,41(7,40; 7,42)  $p < 0,001$ . В группе сравнения рН увеличился с 7,36 (7,30; 7,41) до 7,40 (7,38; 7,42), однако статистически значимых изменений не выявлено ( $p = 0,12$ ).

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 28,2$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представлены в таблице 4.12.

Таблица 4.12 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
pH 1 – pH 2	0.765	0,446
pH 1 – pH 3	3.286	0,001*
pH 2 – pH 3	2.521	0,013*
pH 3 – pH 4	0.540	0,590
pH 4 – pH 5	0.315	0,753
pH 5 – pH 6	0.315	0,753
pH 6 – pH 7	0.495	0,621

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные, отчетливо демонстрируют регресс метаболического ацидоза, отображаемого в повышении pH артериальной крови, начиная с момента применения терапии ЛОД, а именно, со вторых суток после первой операции. Такие временные интервалы, как pH2-pH3, pH1-pH3 и так далее до pH1-pH7 показали статистически значимое повышение показателя ( $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер).

Подводя промежуточный итог изменений в показателях метаболических нарушений, стоит отметить, что в контрольной группе все рассматриваемые показатели отметили улучшение к 7ым сутками послеоперационного периода. Лактат снизился с 2,2 (1,5; 2,9) до 1,0 (1,0; 2,9) ммоль/л,  $p < 0,001$ . Увеличение pH отмечалось с 7,36 (7,41; 7,40) до 7,41 (7,40; 7,42)  $p < 0,001$ .

#### 4.5 Сравнение динамики лабораторных маркеров воспаления

Были проанализированы в динамике такие маркеры воспаления как С-реактивный белок, уровень лейкоцитов, а также прокальцитониновый тест, как биомаркер, отражающий наличие и тяжесть бактериального воспаления. Среди анализируемых показателей, только уровень прокальцитонинового теста являлся фактором риска летального исхода ( $\chi^2=9,49$ ;  $p=0,002$ ) Динамика ПКТ отображена на рисунке 4.14, планки погрешности представлены межквартильным расстоянием.

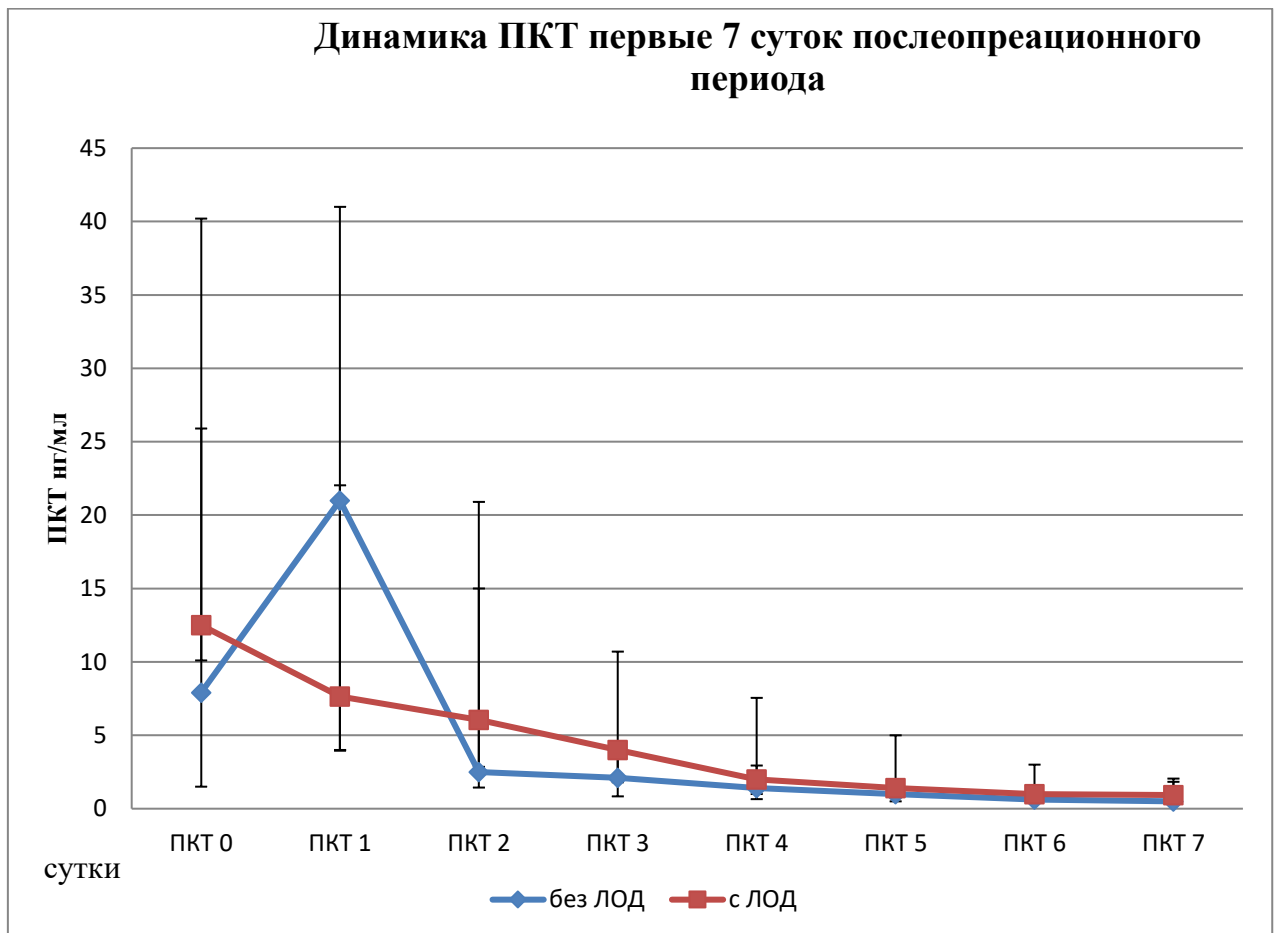


Рисунок 4.14 - Динамика прокальцитонинового теста в анализируемых группах в течение 7 суток после первой операции.

При оценке снижения показателя от изначального значения (ПКТ 0) до значения на 7е сутки (ПКТ 7), была выявлена статистически значимая разница в группе исследования, где прокальцитонин снизился с 12,5 (2,6; 18,4) до 0,93 (0,21; 1,4) нг/мл,  $p < 0,001$ . В то время как в группе сравнения разница не была статистически значима. Снижение с 7,9 (1,5; 40,2) до 0,45 (0,35; 2,05) нг/мл,  $p=0,062$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=120$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представленные в таблице 4.13.

Таблица 4.13 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
ПКТ 1 – ПКТ 2	4.12	<0.001*
ПКТ 1 – ПКТ 3	7.20	<0.001*
ПКТ 2 – ПКТ 3	3.09	0.002*
ПКТ 3 – ПКТ 4	3.93	< 0.001*
ПКТ 4 – ПКТ 5	4.12	< 0.001*
ПКТ 5 – ПКТ 6	5.14	< 0.001*
ПКТ 6 – ПКТ 7	2.71	0.008*

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные демонстрируют, что снижение уровня ПКТ в группе исследования происходила на всем протяжении лечения в первые 7 суток ( $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер).

Количество лейкоцитов не являлся фактором риска развития летального исхода ( $\chi^2=2,01$ ,  $p=0,15$ ), но это важный показатель, отображающий выраженность инфекционного процесса. Динамика значения уровня лейкоцитов от момента поступления, и далее, в течение 7 суток

раннего послеоперационного периода отображена графически, где планки показателя погрешности отображают межквартильный интервал (Рисунок 4.15).

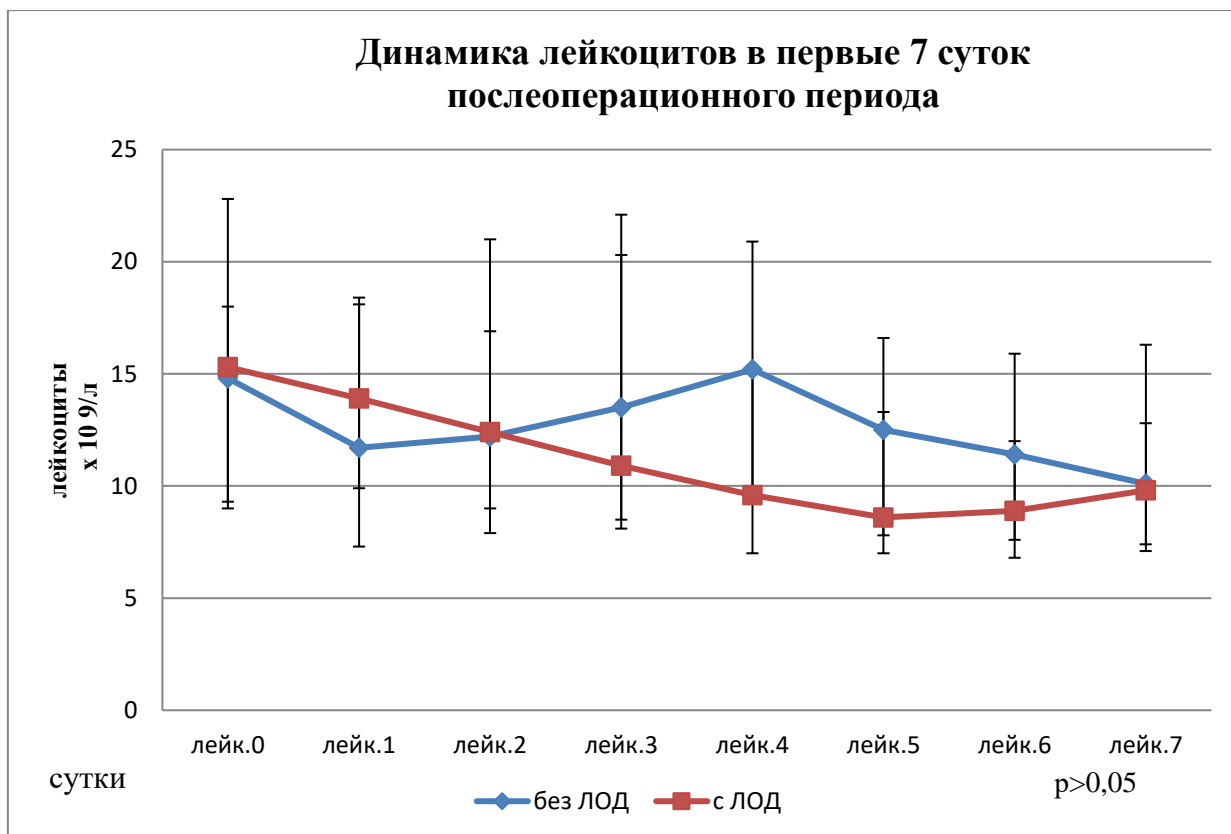


Рисунок 4.15 - Динамика количества лейкоцитов в анализируемых группах течение 7 суток после первой операции

В группе исследования количество лейкоцитов снизилось с 15,3 (9,8; 18,0) до 9,8 (6,1; 11,5)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p < 0,001$ . В группе сравнения с 14,8 (9,0; 22,8) до 10,1 (5,6; 16,5)  $\times 10^9/\text{л}$ ,  $p = 0,004$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2 = 46,7$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представлено в таблице 4.14.

Таблица 4.14 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
Лейк 1 – Лейк 2	0.264	0.792
Лейк 1 – Лейк 3	1.410	0.161
Лейк 2 – Лейк 3	1.675	0.097
Лейк 3 – Лейк 4	1.763	0.080
Лейк 4 – Лейк 5	1.719	0.088
Лейк 5 – Лейк 6	0.485	0.629
Лейк 6 – Лейк 7	1.410	0.161

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные демонстрируют, что межсуточный интервал снижения уровня лейкоцитов было недостоверным на протяжении первых 7 суток лечения ( $p > 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер).

Далее проанализирована динамика содержания в сыворотке крови С-реактивного белка, отражающего степень выраженности воспалительной реакции. Данный показатель не являлся фактором риска летального исхода ( $\chi^2 = 2,51$ ,  $p = 0,11$ ). Снижение показателя отображено на рисунке, где планки показателя погрешности представляют межквартильный интервал (Рисунок 4.16).



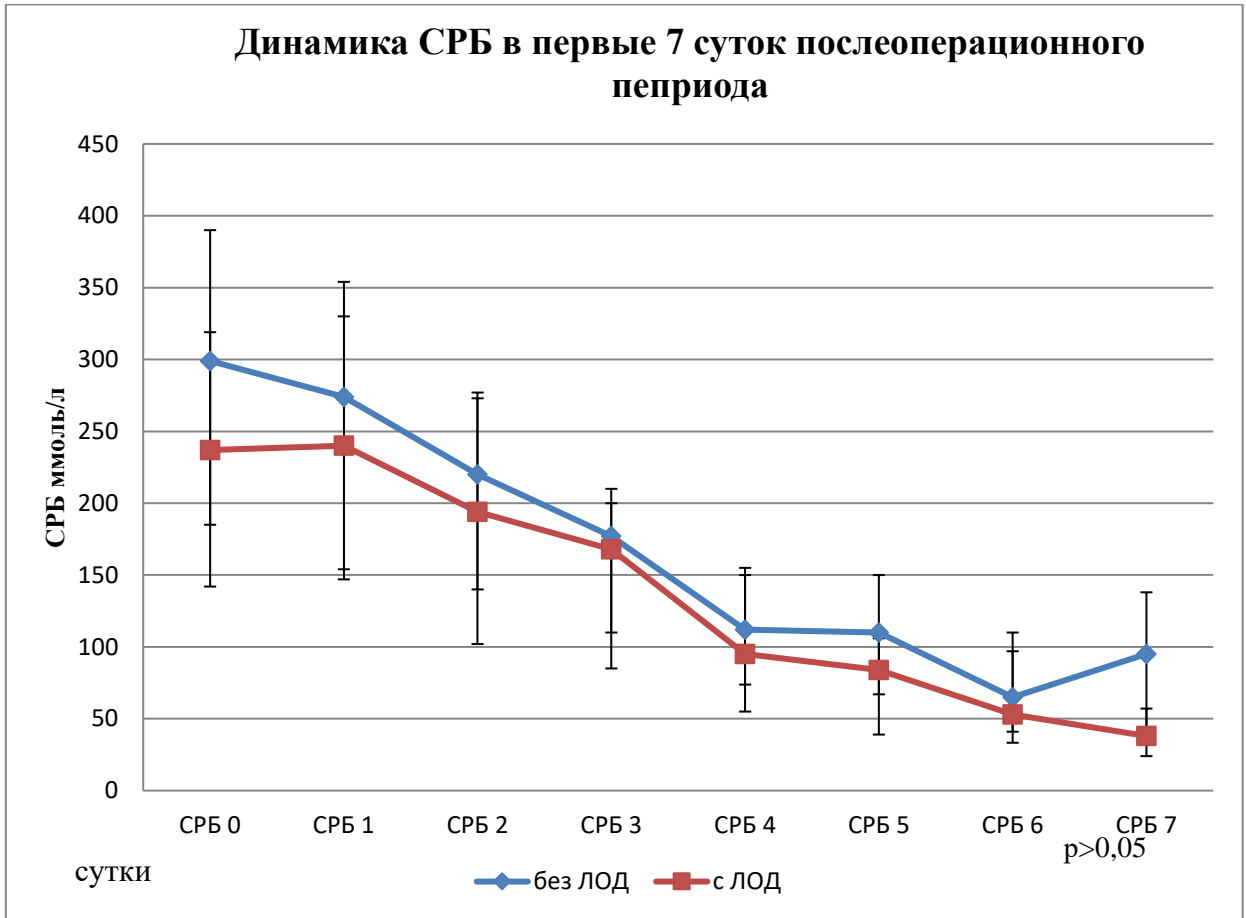


Рисунок 4.16 - Динамика С-реактивного белка в анализируемых группах в течение 7 суток после первой операции.

Была отмечена статистически значимая разница в снижении показателя от изначального значения (СРБ 0) до значения на 7ые сутки (СРБ 7). В группе исследования С-реактивный белок снизился с 237,0 (143,7; 319,2) до 38,0 (19,5; 47,2) мг/л,  $p < 0,001$ . В группе сравнения с 299,0 (185,0; 390,0) до 95,0 (36,7; 138,5) мг/л,  $p < 0,001$ .

При проведении непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, критерий Фридмана  $p < 0,001$ ;  $\chi^2=101$  df (степеней свободы) 6. Попарные сравнения представленные в таблице 4.15

Таблица 4.15 – Попарные сравнения (Дурбин-Коновер). Группа с применением метода ЛОД

Сутки	Статистика	p-value
СРБ 1 – СРБ 2	2.88	0,005*
СРБ 1 – СРБ 3	6.62	< 0,001*
СРБ 2 – СРБ 3	3.74	< 0,001*
СРБ 3 – СРБ 4	2.65	0,009*
СРБ 4 – СРБ 5	2.88	0,005*
СРБ 5 – СРБ 6	2.96	0,004*
СРБ 6 – СРБ 7	2.10	0,038

Примечание: \* $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер

Представленные данные продемонстрировали, что снижение уровня С-РБ в группе исследования происходило на всем протяжении лечения в первые 7 суток ( $p < 0,05$ , критерий Дурбин-Коновер).

Подводя промежуточный итог, следует отметить, что в данном исследовании, в обеих анализируемых группах, отмечается сопоставимая динамика снижения маркеров воспаления. А такой показатель, уровень прокальцитонина, являющийся фактором риска развития летального исхода, и отображающий наличие и тяжесть бактериального воспаления, показал значимую динамику к снижению на протяжении всего периода применения ЛОД, что также оправдало терапию ЛОД, как дополнительный метод экстракорпоральной детоксикации. Применение вакуумной терапии, через 12-24 часа после первичной хирургической санации, не оказал отрицательного влияния, и не привел к прогрессированию воспалительных изменений. Данные результаты позволили полагать об отсутствии провоспалительного эффекта у применяемого метода и продемонстрировали выраженное снижение тяжести бактериального воспаления.

#### 4.6 Сравнение динамики раневого процесса

Динамика раневого процесса изучалась на основании грануляций по результатам гистологического исследования, фрагмента раны и, согласно типу цитограммы, по мазку отпечатку. Стоит отметить, что анализ данных о течении раневого процесса проводился только у пациентов, сроки заболевания которых, позволяли предполагать возможность закрытие раневого дефекта. Таких пациентов в группе сравнения осталось 24, а в группе исследования - 17. Для наглядности, результаты в группе исследования представлены в сопоставлении с аналогичными в группе, где вакуумная терапия не применялась (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 - Динамика течения раневого процесса

Показатель	Контрольная группа N=24 пациента Me (Q1; Q3)	Группа исследования N=17 пациентов Me (Q1; Q3)	p-value
Цитограмма (дней до регенеративного типа)	21,5 (20,0; 31,3)	18,2 (14,0; 26,2)	0,09
Гистология (дней до грануляций)	21,0 (19,0; 29,1)	17,6 (13,2; 23,5)	0,09

Статистически значимой разницы в показателях динамики течения раневого процесса выявлено не было. Количество дней до регистрации регенеративного типа цитограммы, и созревания в ране грануляций, по результатам гистологического исследования, было сопоставимо в обеих группах, статистически значимой разницы выявлено не было ( $p = 0,09$ ).

#### 4.6.1 Динамика степени микробной обсемененности раны

Динамика микробной обсемененности оценивалась на основании бактериальных посевов из раны, которые выполнялись во время каждой этапной некрэктомии, либо во время обычных перевязок, с частотой не реже, чем 1 раз в три дня. Критерием эффективности лечения и готовности раны к вторичному закрытию, был титр микробного числа менее  $10^4$  КОЭ (Таблица 4.17).

Таблица 4.17 - Динамика снижения микробной обсемененности

Показатель	Контрольная группа N=24 пациента Me (Q1; Q3)	Группа исследования N=17 пациентов Me (Q1; Q3)	p-value
Дней до КОЕ <4	18,5 (16,1; 24,1)	16,6(13,8;22,2)	0,13

Как видно из полученных данных, статистической разницы в динамике снижения микробного числа выявлено не было. Стоит отметить, что у всех пациентов при первичной санации источника инфекции выявлялся возбудитель, характерный для одного из двух типов некротизирующей инфекции. Однако в дальнейшем, на фоне длительного лечения, бактериальная флора замещалась внутрибольничной, как правило, носящей поли- и панрезистентный к антибиотикам характер, что осложняло выбор антибактериальной терапии суперинфекции.

#### 4.6.2 Количество необходимых этапных хирургических санаций.

В данном исследовании, у всех пациентов была отмечена необходимость в проведении этапных некрэктомий раны. Показания к ним были обусловлена не дефектом выполнения первичной хирургической санации, или неадекватным ее объемом, а особенностями течения заболевания. Объем поражения при первичной операции достоверно определить было невозможно, даже выполнение некрэктомии с широким иссечением некрозов до жизнеспособных кровотокающих тканей не является гарантией предупреждения формирования вторичных некрозов. Сравнение групп по количеству выполненных этапных операций представлено в таблице (Таблица 4.18).

Таблица 4.18 - Сравнение количества этапных операций

Показатель	Контрольная группа N=24 пациента M(SD)	Группа исследования N=17 пациентов M(SD)	p-value
Кол-во операций (санация; смена компонентов ЛОД)	4,75(3,77)	5,25(1,88)	0,61
Общее кол-во перевязок	18,5(6,2)	6,7(2,3)	0,002*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Статистически значимой разницы в количестве операций выявлено не было ( $p=0,61$ ). Но следует обратить внимание на тот факт, что под словом «этапная некрэктомия», имелось в виду именно хирургическое вмешательство в условиях операционной, проведенное с использованием

анестезиологического пособия. Тогда как после полного купирования некротического процесса, простые перевязки, «у кровати больного», в группе сравнения выполнялись ежедневно. А в группе исследования, на данном этапе лечения, смена компонентов системы ЛОД осуществлялась раз в 48-72 часа. Таким образом, среднее количество перевязок, в группе сравнения, было значимо меньше и составляло 18,5 (6,2), а в группе исследования 5,7 (2,3),  $p=0,002$ .

Закрытие раны выполнялось, когда у пациента были купированы признаки органной недостаточности и системной воспалительной реакции, а рана не имела признаков инфекции (КОЭ менее  $10^4$ ) и находилась в фазе регенерации. Закрытие раневого дефекта осуществлялось несколькими основными способами. Предпочтение было отдано формированию полнослойного кожно-фасциального лоскута. Данный результат достигался путем наложения вторичных швов, в том случае, если размер раны и диастаз ее краев позволял это сделать. В случае, если наложение вторичных швов было невозможно, то закрытие раневого дефекта выполнялось путем пластики дефекта местными тканями, за счет выкраивания и ротации кожно-фасциальных лоскутов с краев раны. В том случае, когда ни один из вышеперечисленных способов выполнить не было возможно, то закрытие раневого дефекта выполнялось путем свободной аутодермопластики расщепленным кожным трансплантатом. Стоит отметить, что при сложном рельефе раны выполнялась стабилизация кожного трансплантата вакуумной системой. Кроме того, были наблюдения, когда пластическое закрытие раневого дефекта не выполнялось. Причин этому было две – тенденция к самостоятельной эпителизации раны у пациентов с небольшой площадью ран, и второй — это отказ пациента от операции. Результаты реконструктивного этапа приведены в таблице 4.19.

Таблица 4.19 - Исход раневого процесса

Способ закрытия раны	Контрольная группа N=24 пациента M (%)	Группа исследования N=17 пациентов M (%)	p-value
Не выполнялось	4 (17,3%)	1 (5,8%)	0,008*
Полнослойный лоскут (вторичные швы+местные ткани)	5 (21,7%)	10 (58,8%)	
Свободная аутодермопластика	11 (52,7%)	6 (35,4%)	
Потребность в отсроченном реконструктивном вмешательстве	3 (13,1%)	0	0,006*

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Стоит отметить статистически значимое различие в варианте закрытия раны. В случае применения ЛОД значительно чаще удавалось закрыть рану полнослойным кожно-фасциальным лоскутом, чем у пациентов, в лечении которых ЛОД не применялось ( $p=0,008$ ). Чтобы объяснить такую разницу, необходимо вернуться к эффектам, оказываемым терапией ЛОД. Одним из важнейших эффектов является снижение интерстициального отека тканей за счет равномерной и постоянной эвакуации раневой жидкости, в том числе и из межклеточных пространств. Благодаря такому эффекту, на фоне этапных замен компонентов вакуумной системы, применяя метод дозированного растяжения тканей, удастся значительно уменьшить диастаз краев раны и ушить вторичными швами, даже в тех случаях, когда это казалось изначально невозможным.

#### **4.6.3 Раневые осложнения применения терапии локальным отрицательным давлением при лечении некротизирующих инфекций**

Терапия локальным отрицательным давлением откладывалась на 12-24 часа после выполнения первой некрэктомии и, начиналась, когда было зафиксировано наличие удовлетворительного гемостаза. При таком применении вакуумной системы в нашем исследовании не было отмечено ни одного случая послеоперационного кровотечения. В группе сравнения, эпизодов кровотечения в раннем послеоперационном периоде, потребовавших выполнения экстренных гемостатических мероприятий, было 2 (3,7%), однако в общей выборке пациентов, данная разница была статистически незначима ( $p=0,33$ ).

Динамика снижения микробной обсемененности ран сопоставима в анализируемых группах. Однако частота суперинфекции была выше в группе сравнения (70,4%). Отсутствие статистически значимой разницы в количестве дней, необходимых к переходу раны в стадию регенерации, говорил о том, что применение ЛОД не приводило к возникновению, либо прогрессированию некрозов в ране. По количеству ампутаций конечности также не было выявлено разницы. Частота встречаемости раневых осложнений приведена в таблице 4.20.



Таблица 4.20 - Частота встречаемости раневых осложнений

Раневое осложнение	Контрольная группа N=54 пациента M (%)	Группа исследования N=24 пациента M (%)	p-value
Частота развития раневых кровотечений	2 (3,7%)	0 (0%)	0,33
Частота реинфицирования раны	38 (70,4%)	11 (45,8 %)	0,029*
Частота ампутаций	3(9,4%)	1(4,2%)	0,81

Примечание: \* -  $p < 0,05$

Можно утверждать, что применение терапии ЛОД на раннем этапе лечения НИМТ не оказывало отрицательного влияния на раневой процесс и не приводило к увеличению количества осложнений.

#### 4.7. Заключение

Группу исследования составили пациенты (n=24), в лечении которых на раннем этапе применялся метод ЛОД. Данная группа была полностью сопоставима с группой сравнения по демографическим показателям и тяжести исходного состояния. Алгоритм раннего применения ЛОД был разработан с учетом выявленных моделируемых факторов риска летального исхода, возможных осложнений. Установка вакуумной системы выполнялась после тщательной верификации окончательного гемостаза в зоне инфекционного процесса после первой некрэктомии. При анализе результатов лечения были проанализированы: послеоперационная

летальность, динамика органной дисфункции (шкала SOFA), динамика ряда лабораторных показателей, характеризующих метаболические нарушения, динамика биомаркеров воспалительной реакции и тяжести бактериального воспаления, и показатели течения раневого процесса. Особое внимание уделялось моделируемым факторам риска развития летального исхода (количество баллов по шкале SOFA, степень выраженности бактериального воспаления (ПКТ), и уровень лактата артериальной крови). Летальность в группе исследования оказалась существенно ниже, и составила 7 (29,1%), в сравнении с 30 (55,6%) в контрольной ( $p=0,032$ ). При анализе статистической значимости различий кривых выживаемости Каплан-Майер с помощью логарифмического рангового теста (Log-rank) отмечена достоверно более низкая летальность у пациентов группы исследования (Log-rank  $\chi^2 = 6,8$ ;  $p=0,0076$ ), обусловленная фактором применения терапии ЛОД. Причиной этому стало более раннее снижение выраженности органной недостаточности. При помощи непараметрического анализа повторных измерений ANOVA выявлено, что снижение баллов по шкале SOFA было статистически значимым, начиная с периода между вторыми и третьими сутками лечения (1е сутки применения ЛОД)  $p < 0,001$ . В первую очередь, это происходило за счет нормализации таких показателей, как креатинин сыворотки крови и респираторный индекс, которые показали значимые изменения между первыми и третьими сутками лечения ( $p=0,012$  и  $p=0,004$ , соответственно). Такие составляющие SOFA, как билирубин сыворотки крови и количество тромбоцитов показали улучшения, начиная с 4ых суток лечения ( $p=0,049$  и  $p=0,019$ , соответственно). Степень тяжести бактериального воспаления, отображаемой по уровню ПКТ, показало статистически значимое улучшение на протяжении всех 7 суток лечения. Такие показатели, отображающие выраженность метаболических нарушений, как лактата и рН артериальной крови, показали статистически значимые улучшения уже на третьи сутки лечения ( $p < 0,001$ ). К тому же, к 7ым суткам

лечения удалось стабилизировать состояние всех 5 пациентов с септическим шоком. Совокупность данных факторов обусловила статистически значимое улучшение выживаемости данной категории больных ( $p=0,032$ ). При анализе динамики раневого процесса, группа исследования не продемонстрировала улучшений в сроках очищения раны и сроках закрытия раневого дефекта ( $p > 0,05$ ). Однако была выявлена статистически значимая разница в способе его выполнения - частота использования полнослойного кожно-фасциального лоскута был выше в группе исследования ( $p=0,08$ ), а частота раневых осложнений была минимальной и сопоставимой в анализируемых группах ( $p > 0,05$ ).

#### **4.8 Клинический пример использования алгоритма раннего применения терапии локальным отрицательным давлением в лечении некротизирующих инфекций мягких тканей**

Пациент С. 56 лет поступил в НИИ СП 09.12.2019. После дообследования выставлен диагноз: Некротизирующий целлюлофасциит правой ягодичной области 3% поверхности тела, тяжелый сепсис. В течение 12 часов с момента установки диагноза была выполнена первая хирургическая санация в условиях операционной. Затем через 12 часов с момента первой операции была выполнена этапная хирургическая санация раны и установка системы ЛОД. В течение первых 7 суток лечения смена компонентов ЛОД и этапная ревизия раны была выполнена еще 2 раза. Внешний вид раны во время этапного лечения представлен на рисунках (Рисунок 4.17 - 4.19)



Рисунок 4.17 -  
Первая некрэктомия

Рисунок 4.18 -  
Терапия ЛОД

Рисунок 4.19 -  
Этапная санация

На момент первой хирургической санации состояние больного было тяжелым. По шкале органной недостаточности SOFA было насчитано 11 баллов: Показатель по шкале комы Глазго - 1 балл (ШКГ 13-146);  $PaO_2/FiO_2$ , мм рт - 2 балла (297); Билирубин 111 мкмоль/л - 3 балла; Креатинин 783 мкмоль/л - 4 балла; Уровень тромбоцитов  $117 \times 10^9$ /л - 1 балл; Гипотензия или степень инотропной поддержки - 0 баллов. На фоне проводимой терапии была отмечена положительная динамика. Изменения в показателях, определяющих риск развития неблагоприятного исхода, отображены на рисунках (Рисунок 4.20-4.22).

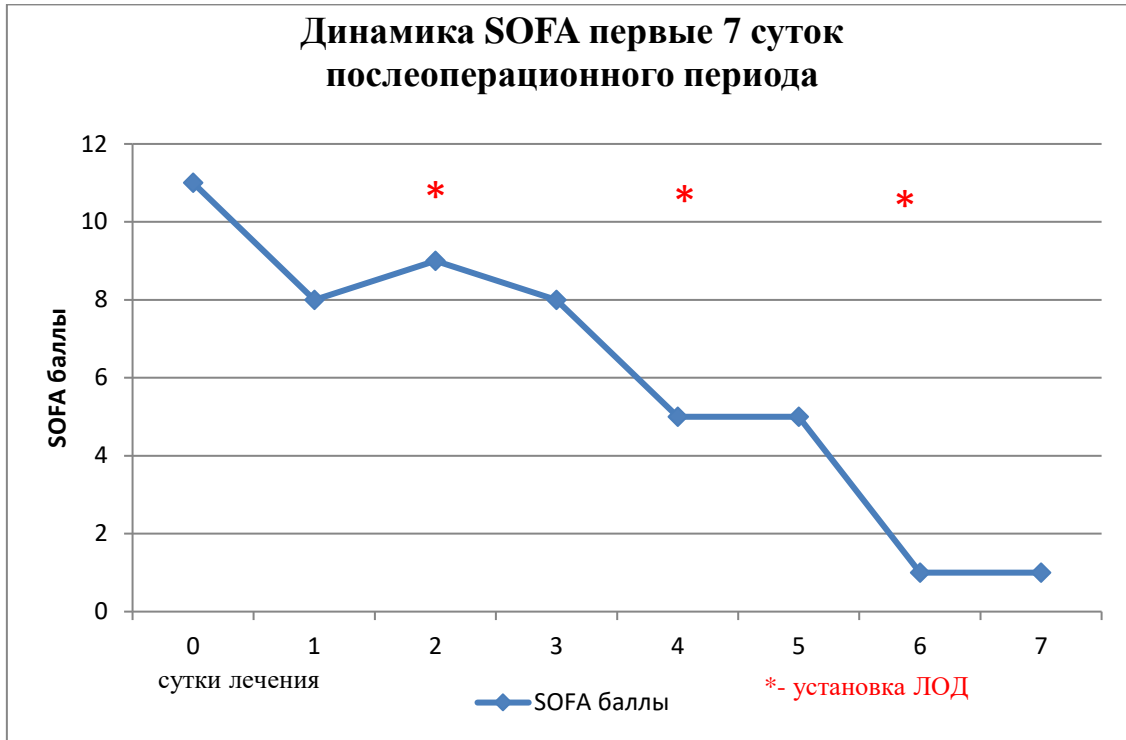


Рисунок 4.20 – Динамика снижения выраженности органной недостаточности

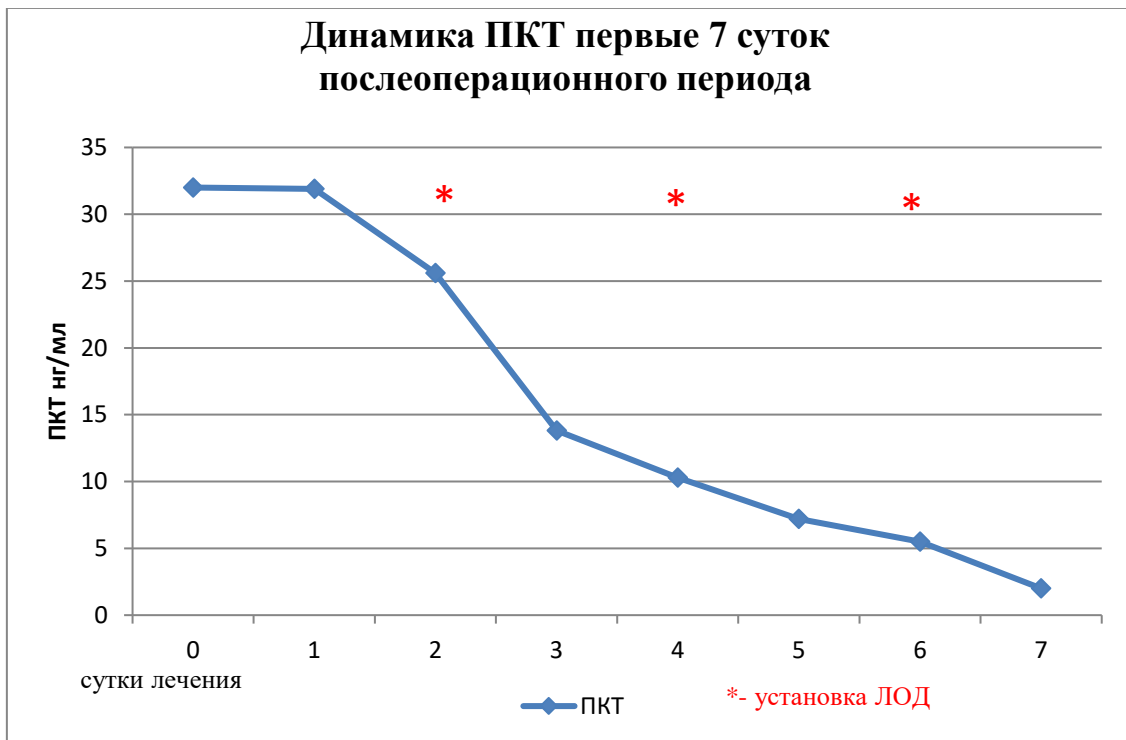


Рисунок 4.21 – Динамика снижения степени выраженности бактериальной нагрузки

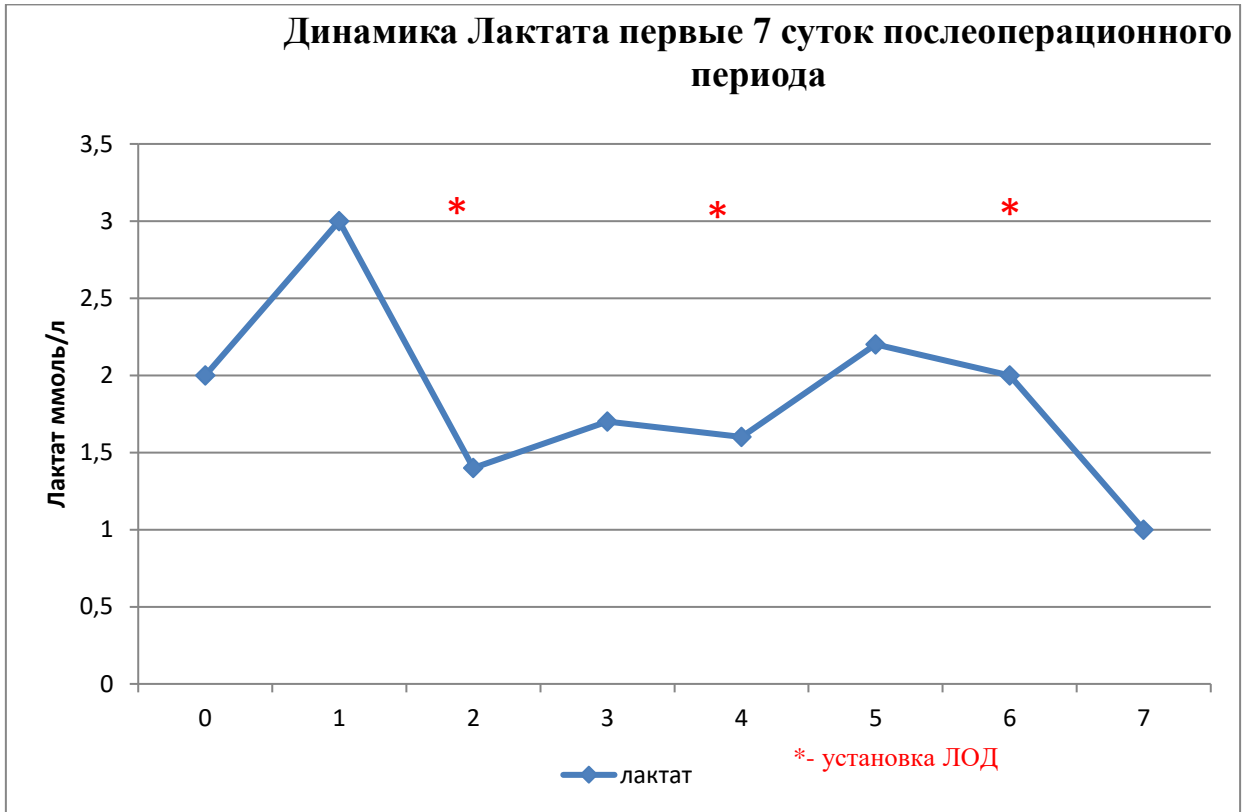


Рисунок 4.22 – Динамика снижения уровня лактата артериальной крови

Пациент провел 11 суток в отделении интенсивной терапии, полное нивелирование проявлений органной недостаточности (SOFA = 0 баллов) произошло на 13е сутки лечения. Закрытие раневого дефекта было выполнено кожно-фасциальным лоскутом на 36 сутки лечения (рисунок 4.23). Пациент выписан на 48 сутки лечения (рисунок 4.24).



Рисунок 4.23 -  
Закрытие раневого дефекта



Рисунок 4.24 -  
Итог лечения

Данный клинический пример наглядно демонстрирует безопасность и эффективность раннего применения терапии ЛОД у пациентов с некротизирующей инфекцией мягких тканей. Используемый алгоритм лечения позволил существенно снизить проявления органной недостаточности и степень выраженность бактериальной нагрузки в течение первых 7 суток лечения, что определило благоприятный исход заболевания.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема лечения некротизирующих инфекций мягких тканей, осложненных тяжелым сепсисом и септическим шоком, сохраняет свою актуальность, а высокая летальность при данной патологии, продолжает оставаться нерешенной задачей в современной медицине.

Ранняя диагностика и своевременное начало лечения являются основными факторами, способными улучшить течение и исход заболевания. Хирургическая санация очага инфекции остается главным звеном в стратегии лечения таких пациентов. Тем не менее, по данным литературы, даже в специализированных клиниках летальность при данной патологии может превышать 50% [27,36,42,82].

Достаточно очевидно, что появление метода лечения ран локальным отрицательным давлением, показавшем свою эффективность в лечении раневой инфекции было изучено и применительно к лечению некротизирующих инфекций мягких тканей. Учитывая тот факт, что в составе ведущих возбудителей некротизирующих инфекций существенное значение имеют представители анаэробной микрофлоры, а замкнутая система создает условия с ограниченным содержанием кислорода, применение метода ограничилось фазой репаративной регенерации, для исключения риска рецидива анаэробной инфекции. Таким образом, применение метода ЛОД в этой группе пациентов было ограничено целью подготовки раны к пластическому закрытию. Вместе с тем, идея использования отрицательного осмотического давления, как фактора детоксикации, особенно с учетом достаточно обширных раневых поверхностей у пациентов с НИМТ, представляла интерес для практического использования. В ряде публикаций было показано наличие детоксицирующего эффекта при использовании ЛОД у пациентов с перитонитом и НИМТ.



Имеющийся положительный опыт использования коммерческих систем ЛОД для лечения пациентов с НИМТ в клинике «Городского центра по лечению тяжелого сепсиса» был положен в основу настоящего исследования, основной целью которого стало определение роли и места раннего использования метода локального отрицательного давления в лечении пациентов с НИМТ, осложненных тяжелым сепсисом и септическим шоком.

Первоначально, в рамках ретроспективного анализа было проведено исследование с целью определения факторов риска летального исхода в первую неделю после дебюта некротизирующей инфекции. Изучили 38 показателей, определенных в ходе анализа лечения 54 пациентов, пролеченных в период с 01.01.2014 по 30.11.2019 год с некротизирующими инфекциями мягких тканей, осложненными тяжелым сепсисом и септическим шоком. Тяжесть исходного состояния пациентов оценивалась по выраженности проявления ССВР и органной недостаточности (SOFA) и метаболических нарушений, площади исходного некротического поражения, количества баллов по диагностической шкале LRINEC и шкале коморбидности Чарлсон.

Летальность в ретроспективной группе пациентов составила 30 (55,6%) наблюдений. Среди причин летального исхода, самыми частыми были септический шок 10 (33%) и полиорганная недостаточность 9 (30%). Медиана срока наступления летального исхода составила 5(3,0; 7,5) суток. В ходе однофакторного дисперсионного анализа были выявлены следующие достоверно значимые факторы риска развития неблагоприятного исхода в первую неделю развития патологического процесса: количество баллов по индексу коморбидности Чарлсон ( $\chi^2=12.33$ ,  $p<0,001$ ), площадь исходного инфекционного поражения ( $\chi^2=10.25$ ,  $p<0,001$ ), уровень ПКТ ( $\chi^2=9.49$ ,  $p=0,002$ ), количество баллов по шкале SOFA ( $\chi^2=8,42$ ,  $p=0,004$ ) и уровень лактата ( $\chi^2=4,086$ ,  $p=0,004$ ). Данные факторы можно разделить на две группы

– моделируемые, на которые можно повлиять в ходе лечения и, немоделируемые. К немоделируемым были отнесены индекс коморбидности Чарлсон и площадь первичного инфекционно-некротического поражения. К моделируемым были отнесены следующие факторы – выраженность органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA, степени выраженности бактериальной нагрузки, оцениваемая по уровню ПКТ, и уровень метаболических нарушений, оцениваемый по уровню лактата в артериальной крови.

У пациентов контрольной группы с септическим шоком – 13 (24%), компенсировать гемодинамику удалось у троих (23,8%) пациентов из 13ти, у оставшихся 10ти (76,2%) пациентов в течение первых 7 суток лечения наступал летальный исход.

Анализ динамики показателей, характеризующих метаболические нарушения, проводился на основании оценки уровня лактата и рН артериальной крови

На основании полученных данных был разработан алгоритм лечения НИМТ с ранним применением терапии ЛОД. В течение 12 часов от момента первой хирургической санации, при наличии удовлетворительного гемостаза, выполнялась установка системы локального отрицательного давления на раневую поверхность, а режим его работы и кратность смены повязок определялся исходя от фазы раневого процесса.

Согласно критериям включения, была подобрана проспективная группа исследования, которая включила в себя 24 пациента, динамика течения заболевания оценивалась по выделенным в ретроспективной группе факторам риска летального исхода: уровень послеоперационной летальности, динамика органной дисфункции (шкала SOFA), уровня лактата, и выраженности бактериальной нагрузки, а также некоторые показатели течения раневого процесса

В группе исследования летальность была достоверно ниже ( $p=0,032$ ) и составила 7 пациентов (29,1%), против 30 (55,6%) в контрольной группе. Медиана наступления летального исхода в группе исследования составила 28 (11,0; 34,0) суток, в контрольной группе 5(3,0; 7,5) суток. При анализе статистической значимости различий кривых выживаемости Каплан-Майер с помощью логарифмического рангового теста (Log-rank) отмечено достоверно более низкая летальность у пациентов группы исследования (Log-rank  $\chi^2=5,78$ ;  $p=0,016$ ), обусловленной фактором раннего применения ЛОД. Рассчитанный коэффициент регрессии Cox влияния раннего использования метода локального отрицательного давления на частоту летального исхода в анализируемых группах показывает, что риск развития летального исхода при применении метода составляет 0,34 от риска в группе без использования (принятого за 1), при достоверности различий  $p=0,021$ .

Для выявления причин улучшения выживаемости пациентов, была проанализирована динамика изменений показателей, явившихся факторами риска развития неблагоприятного исхода. В группе исследования, разница показателя в динамике заболевания оценена в течение первых 7 суток заболевания с помощью непараметрического анализа повторных измерений ANOVA, статистическая значимость определялась с помощью критерия попарного сравнения Дурбин-Коновер. В ходе выполнения анализа было отмечено, что в исследуемой группе степень снижения выраженности органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA, была недостоверна между первыми и вторыми сутками наблюдения, в то время как разница между вторыми и третьими сутками (первые сутки применения ЛОД) была уже значима ( $p<0,001$ ). Для оценки вклада метода локального отрицательного давления в дисперсию изменения тяжести органной дисфункции по шкале SOFA между вторыми и третьими сутками наблюдения, был изучен с помощью однофакторного дисперсионного непараметрического анализа Крускал-Уоллис. Его величина составила

$\chi^2=3,97$ ,  $p=0,046$ . Статистическая достоверность этого вклада позволила прийти к заключению, что в период между вторыми и третьими сутками наблюдения (первые сутки применения ЛОД), использование метода ЛОД достоверно значимо в снижении выраженности органной дисфункции, что, вероятнее всего, имеет принципиальное значение на улучшении выживаемости в этой группе пациентов.

При проведении непараметрического анализа повторных измерений для отдельных составляющих шкалы SOFA, было выявлено, что разница между первыми и третьими сутками лечения (первые сутки применения ЛОД) была достоверна для таких показателей как респираторный индекс (Респ 1 – Респ 3,  $p=0,004$ ) и уровень креатинина (Креат 1 – Креат 3,  $p=0,012$ ; Креат 2 – Креат 3,  $p=0,016$ ). Разница в показателях между первыми и четвертыми сутками (2е сутки применения ЛОД) была выявлена при анализе таких показателей как билирубин (Бил 1 – Бил 4,  $p=0,049$ ) и тромбоциты (Тромб 1 – Тромб 4,  $p=0,019$ ). В группе исследования количество баллов по ШКГ увеличилось с 12 (3) до 15(0) баллов,  $p=0,69$ .

В группе исследования течение заболевания у 5 (20,8%) пациентов протекало на фоне септического шока. К седьмым суткам лечения удалось стабилизировать гемодинамические показатели у всех 5 (100%) пациентов, в то время как в группе сравнения септический шок удалось купировать только у 3 пациентов из 13 (23,8%).

При проведении непараметрического анализа повторных измерений для такого показателя, отражающего проявления метаболических нарушений, как лактат артериальной крови, было выявлено, что разница между первыми и третьими, а также вторыми и третьими сутками лечения (первые сутки применения ЛОД) была достоверна (Лактат1 – Лактат3,  $p=0,005$ ; Лактат2 – Лактат3,  $p=0,012$ ). Аналогичную динамику продемонстрировала рН артериальной крови (рН 1 – рН 3,  $p=0,001$ ; рН 2 – рН 3,  $p=0,013$ ).

При проведении непараметрического анализа повторных измерений степени бактериальной нагрузки (ПКТ) в группе исследования, была выявлена достоверная разница в течение всех 7 дней лечения ( $p < 0,001$ ). При исследовании динамики уровня С-РБ, выявлена разница между первыми и третьими сутками лечения (первые сутки применения ЛОД),  $p < 0,001$ .

Таким образом, можно полагать, что улучшение выживаемости пациентов в группе исследования связано с тем, что раннее применение ЛОД при НИМТ, способно достоверно влиять на моделируемые факторы риска развития неблагоприятного исхода. Такие показатели, как выраженность органной дисфункции (SOFA), выраженность метаболических нарушений (лактат) и степень выраженности бактериальной нагрузки (ПКТ) продемонстрировали статистически значимые изменения в период с первых до третьих суток лечения (первые сутки применения ЛОД).

Использование алгоритма раннего применения терапии ЛОД у пациентов с НИМТ продемонстрировало не только отдаление медианы сроков наступления летального исхода до 28 (11,0; 34,0) суток (в группе сравнения 5 (3,0; 7,5) суток), но и в целом снижение летальности до 29,1% (56,6% в группе сравнения,  $p=0,032$ ).

При оценке динамики раневых изменений не было получено данных об ухудшении течения раневого процесса на фоне раннего применения ЛОД. Не было выявлено разницы в количестве раневых осложнений. Количество раневых кровотечений было сопоставимо в обеих группах, в группе сравнения их было 2 (3,7%), а в группе исследования 0,  $p=0,33$ . Количество ампутаций в группе сравнения было 3(9,4%), а в группе исследования 1(4,2%),  $p=0,81$ . Частота суперинфекции ран была ниже в группе исследования, и составила 11 (45,8%) против 38 (70,4%) в группе сравнения,  $p=0,029$ . Количество дней до регистрации регенеративного типа цитограммы и появления в ране грануляций по результатам гистологического исследования было сопоставимо в обеих группах, статистически значимой

разницы по этим показателям выявлено не было ( $p=0,09$ ). Статистической разницы в динамике снижения микробного числа также не было выявлено ( $p=0,13$ ). Стоит отметить статистически значимое различие в варианте закрытия раневого дефекта. В случае применения ЛОД, чаще удавалось закрыть рану полнослойным кожно-фасциальным лоскутом, чем у пациентов, в лечении которых ЛОД не применялось ( $p=0,008$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Достоверными моделируемыми факторами риска развития летального исхода у пациентов с НИМТ являются: тяжесть органной недостаточности, оцененной по шкале SOFA, а также уровень прокальцитонина сыворотки, и уровень лактата в артериальной крови.

2. Алгоритм раннего применения терапии ЛОД у пациентов с НИМТ, направленный на коррекцию органной дисфункции, состоит в следующем:

- установка вакуумной системы производится после верификации окончательного гемостаза в зоне инфекционного процесса (через 12 часов после первой некрэктомии).
- этапная санация раны и смена компонентов вакуумной системы выполняется с интервалом в каждые 48-72 часа.
- прекращение терапии ЛОД осуществлялось при купировании органной недостаточности.

3. Раннее применение ЛОД сопровождалось снижением летальности, по сравнению с контрольной группой: летальность в контрольной составила 55,6%, против 29,1% в группе исследования ( $p=0,032$ ). Риск развития летального исхода при применении метода составляет 0,34 от риска в группе без его использования, при достоверности различий  $p=0,021$ .

4. Раннее применение метода локального отрицательного давления приводит к снижению органной дисфункции, отображаемой по шкале SOFA, уже через сутки после начала терапии, что подтверждается за счет нормализации таких показателей, как респираторный индекс креатинин, и стабилизации гемодинамических параметров.

5. Раннее применение терапии ЛОД не увеличивает частоту раневых осложнений, таких как раневые кровотечения ( $p=0,33$ ) и количество ампутаций ( $p=0,81$ ). Не удлиняет сроки подготовки раневого дефекта мягких тканей к одному из вариантов пластического закрытия ( $p=0,09$ ).

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для улучшения результатов лечения пациентов с некротизирующей инфекцией мягких тканей, эффективно раннее применение терапии локальным отрицательным давлением.

2. Начинать терапию локальным отрицательным давлением рекомендовано не ранее, чем через 12 часов с момента первой некрэктомии.

3. Противопоказанием к применению терапии ЛОД на ранней стадии лечения НИМТ является отсутствие удовлетворительного гемостаза.

4. Смена компонентов вакуумной повязки, в некробиотическую фазу раневого процесса должна осуществляться в условиях операционной, не реже, чем через каждые 24-48 часов. Режим работы аппарата отрицательного давления – постоянный 120 мм рт. ст. В фазу репаративной регенерации, смена компонентов вакуумной повязки и ревизия раны должна осуществляться в интервале через каждые 48-72 часа, режим работы аппарата отрицательного давления – переменный, 120 и 80 мм рт. ст., цикл смены давления каждые 3 минуты.

5. Для оценки эффективности терапии необходим ежедневный лабораторный контроль показателей, составляющих шкалу SOFA, прокальцитониновый тест и анализ газового состава артериальной крови с расчетом лактата.

6. Показанием к прекращению терапии ЛОД является купирование органной недостаточности.

7. При закрытии раневого дефекта, рекомендовано использование полнослойного кожно-фасциального лоскута. В случае невозможности – используется метод свободной аутодермопластики. Кожный трансплантат рекомендовано фиксировать к ране с помощью терапии ЛОД в постоянном режиме отрицательного давления на 80 мм рт. ст. в течение 5 суток.



## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Данная диссертационная работа является исследованием, в котором рассмотрены вопросы, касающиеся применения терапии ЛОД в комплексном лечении пациентов с НИМТ, осложненными ТС. Большое количество публикаций и исследований на данную тему свидетельствует об ее актуальности. Приоритетное значение в лечении НИМТ имеют ранняя диагностика и оптимизация алгоритма лечения, способного повлиять на факторы риска развития летального исхода. Применение терапии ЛОД на ранних этапах лечения способно воздействовать на патогенез заболевания и снизить выраженность органной дисфункции с первых суток его применения. Результаты проведенного диссертационного исследования показывают перспективы для дальнейшего изучения методов способных увеличить выживаемость пациентов с данной патологией. Перспективно изучение возможности применения метода локального отрицательного давления с использованием техники инстилляцией различными средами, а также изучение качественного и количественного состава раневого отделяемого. Важным направлением дальнейшего изучения эффективности метода может стать сравнительный анализ эффекта в зависимости от спектра причинных возбудителей инфекционного процесса.

**СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

- NPWT- Negative pressure wound therapy (терапия отрицательным давлением)
- НИМТ – некротизирующая инфекция мягких тканей
- ЛОД – локальное отрицательное давление
- НФ – некротизирующий фасциит
- КТ – компьютерная томография
- УЗИ – ультразвуковое исследование
- АБТ – антибактериальная терапия
- НИМТ – некротизирующие инфекции мягких тканей
- НФ – некротизирующий фасциит
- СВР – системная воспалительная реакция
- FDA – food and drug association
- ППУ – пенополиуретановая
- АБТ – антибактериальная терапия
- АИР – анестезиология и реанимация
- АКС – абдоминальный компартмент синдром
- БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра действия
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДИ – дыхательный индекс, индекс Горвица (Horowitz index)
- ИАИ – интраабдоминальные инфекции
- ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей
- ИМТ – индекс массы тела
- ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства
- ИЧ – индекс Чарлсон
- ЗНО – злокачественное новообразование
- КОЕ – колониеобразующие единицы
- МРТ – магниторезонансная томография
- ОИМ – острый инфаркт миокарда
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

РАСХИ – Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

САДП – свободная аутодермопластика

СРБ – С-реактивный белок

ПКТ – прокальцитоновый тест

СД – сахарный диабет

СШ – септический шок

ТС – тяжелый сепсис

ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЧДД – частота дыхательных движений

УЗИ – ультразвуковое исследование

MRSA – метициллин-резистентный стафилококк

SIRS, ССВР - Синдром системной воспалительной реакции

SOFA – Sepsis-related Organ Failure Assessments Score / Sequential Organ Failure Assessment, (шкала для оценки полиорганной недостаточности у больных с септическим синдромом)

EWMA – Европейское общество лечения ран

WSES – Всемирное общество экстренных хирургов

SIS-E – Европейское общества по лечению хирургической инфекции

**СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:**

1. Алиев, С. А. Некротизирующий фасциит: узловые аспекты проблемы в свете современных представлений / С. А. Алиев, Э. С. Алиев // Вестник хирургии. – 2015. – Т. 6, № 2. – С. 106–110.
2. Батыршин, И. М. Применение терапии локальным отрицательным давлением в лечении тяжелых форм хирургических инфекции: дис. докт. мед. наук: 3.1.9 / Батыршин Ильдар Муллаянович; ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Санкт-Петербург, 2023. – 250 с.
3. Белоцкий, С. М. Патогенез хирургического сепсиса, иммунологическая оценка / С. М. Белоцкий, В. А. Карлов // Раны и раневая инфекция: мат. междунар. конф. – Москва, 1998. – С. 204–205.
4. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса / Б. Р. Гельфанд, С. Г. Бурневич, Е. Б. Гельфанд [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 18–22.
5. Бубнова, Н. А. Инфекция кожи и подкожной клетчатки / Н. А. Бубнова, С. А. Шляпников // Хирургические инфекции: руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – С. 381–405.
6. Вакуум-терапия в лечении ран и раневой инфекции / В. Н. Оболенский, А. Ю. Семенистый, В. Г. Никитин, Д. В. Сычев // Российский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 17. – С. 1064–1072.
7. Возможности вакуумной терапии в лечении инфекционных осложнений у пациентов ортопедо-травматологического профиля (обзор литературы) / И.И. Руссу, С.А. Линник, Г.И. Синенченко [и др.] // Кафедра травматологии и ортопедии. – 2016. – №2(18). – С. 49-54.

8. Гринёв, М. В. Гангрена Фурнье – клиническая разновидность некротизирующего фасциита / М. В. Гринёв, И. В. Сорока // Урология. – 2007. – № 6. – С. 69–73.
9. Гринёв, М. В. Ишемия-реинфузия – универсальный механизм патогенеза критических состояний в неотложной хирургии / М. В. Гринёв, Б. Б. Бромберг // Вестник хирургии. – 2012. – № 4. – С. 94–100.
10. Гринёв, М. В. Некротизирующий фасциит / М. В. Гринёв, К. М. Гринёв. – Санкт-Петербург: Гиппократ, 2008. – 117 с.
11. Гринёв, М. В. Синдром инфекционно-токсического шока в структуре больных с некротизирующим фасциитом / М. В. Гринёв, М. Г. Рыбакова, К. М. Гринёв // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2006. – Т. 165, № 3. – С. 93–97.
12. Ерюхин, И. А. Экстремальное состояние организма / И. А. Ерюхин, С. А. Шляпников. – Санкт-Петербург: Эскулап, 1997. – 236 с.
13. Зильбер, А. П. Этюды критической медицины / А. П. Зильбер. – Москва: МЕДпрессинформ, 2006. – 568 с.
14. Инвазивная стрептококковая инфекция (группы А) мягких тканей в хирургическом стационаре г. Москвы / К. В. Липатов, Н. И. Брико, Е. В. Глушкова [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2013. – № 6. – С. 15–20.
15. Использование метода локального отрицательного давления при лечении некротизирующей инфекции мягких тканей, осложненных тяжелым сепсисом / Д. С. Склизков, И. М. Батыршин, С. А. Шляпников [и др.] // Медицинский альманах. – 2019. – Т. 3, № 4. – С. 89–91. – DOI: 10.21145/2499-9954-2019-3-89-91.
16. К ранней диагностике некротизирующего фасциита / Г. Г. Шагинян, А. В. Ефремов, М. Н. Чеканов, С. Г. Штофин // Сибирское медицинское обозрение. – 2012. – Т. 5, № 1. – С. 120–125.

17. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса / А. М. Карсанов, С. С. Маскин, В. Д. Слепушкин [и др.] // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2015. – Т. 174, № 4. – С. 99–103.

18. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга / отв. ред. С. А. Шляпников, А. В. Щеголев; Санкт-Петербургское общество специалистов по сепсису. – Санкт-Петербург, 2016. – 41 с.

19. Колесов, А. П. Некротизирующий фасциит в хирургии / А. П. Колесов, А. В. Столбовой, В. И. Кочеровец // Хирургия. – 1985. – № 4. – С. 105–110.

20. Колчина, Е. Я. Гипербарическая оксигенация в комплексном лечении ран / Е. Я. Колчина, В. Г. Багаев, Р. Т. Налбандян // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костюченка. – 2016 – Т. 3, № 3. – С. 20–22. – URL: <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-3-20-25> (дата обращения: 04.12.2021).

21. Липатов, К. В. Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей / К. В. Липатов, Е. А. Комарова, Р. А. Гурьянов // Раны и раневые инфекции. Журн. им. проф. Б. М. Костюченка. – 2015. – Т. 2, № 2. – С. 6–12. – URL: <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2015-2-1-6-12> (дата обращения: 09.10.2020).

22. Механизмы действия вакуумной терапии ран / А. Ч. Часнойть, Е. В. Жилинский, А. Е. Серебряков, В. Т. Лещенко // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2015. – № 4. – С. 25–35.

23. Митиш, В. А. Реконструктивные и пластические операции в гнойной хирургии и травматологии / В. А. Митиш, Ю. А. Амирасланов // Хирургия. – 2000. – № 4. – С. 67–69.

24. Некротизирующий фасциит – клиническая модель раздела здравоохранения: медицины критических состояний / М. В. Гринёв, А. Ю. Корольков, К. М. Гринёв, К. З. Бейбалаев // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2013. – Т. 172, № 2. – С. 032-038.

25. Некротизирующий фасциит / М. В. Гринёв, О. А. Будько, К. М. Гринёв, О. В. Бабков // Вестник хирургии. – 2005. – № 1. – С. 90–94.

26. Некротизирующие инфекции мягких тканей. Диагностика, классификация и современные подходы к лечению (обзор литературы) / Д.С. Склизков, С.А. Шляпников, И.М. Батыршин [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2020. – Т. 18, № 3-3. – С. 52-58.

27. Оболенский, В.Н. Метод локального отрицательного давления в профилактике и лечении раневых инфекций (обзор литературы) / В.Н. Оболенский, А.А. Ермолов // Медицинский алфавит. – 2017. – Т. 1, № 5 (302). – С. 49-52.

28. Опыт лечения пациента с гангреной Фурнье, осложненной тяжелым сепсисом и септическим шоком / И. М. Батыршин, А. А. Шумейко, Г. Ш. Шанава [и др.] // Раны и раневые инфекции. Журнал им. проф. Б. М. Костючёнка. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 40–43. – DOI: 10.25199/2408-9613-2019-6-2-40-43. – URL: <https://doi.org/10.25199/2408-9613-2019-6-2-40-43> (дата обращения: 12.08.2023).

29. Руководство по лечению ран методом управляемого отрицательного давления / С. В. Горюнов, И. С. Абрамов, Б. А. Чапарьян [и др.]. – Москва: Апрель, 2013. – 130 с. – ISBN 978-5-905212-26-0.

30. Трудности диагностики некротизирующих инфекций мягких тканей в условиях многопрофильного стационара / Д.С. Склизков, С.А. Шляпников, И.М. Батыршин [и др.] // Журнал Неотложная хирургия им И.И. Джанелидзе. – 2023. – № 2(11). – С. 24-30. – DOI 10.54866/27129632\_2023\_2\_24.

31. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации / под ред. Б. Р. Гельфанда, В. А. Кубышкина, Р. С. Козлова, Н. Н. Хачатряна. – изд. 2-е перераб. и доп. – Москва, 2015. – 111 с.
32. Хирургические инфекции: руководство / под ред. И. А. Ерюхина, Б. Р. Гельфанда, С. А. Шляпникова. – Санкт-Петербург: Питер, 2003. – 864 с.
33. Шляпников, С. А. Проблема хирургических инфекций в Санкт-Петербурге (2401-е заседание 13.11.2012 г.) / С. А. Шляпников, Н. А. Бубнова, С. В. Петров // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2013. – № 3. – С. 113.
34. Шляпников, С. А. Хирургические инфекции мягких тканей – старая проблема в новом свете / С. А. Шляпников // Инфекции в хирургии. – 2003. – Т. 1, № 1. – С. 14–21.
35. Шляпников, С. А. Хирургические инфекции мягких тканей. Подходы к диагностике и принципы терапии / С. А. Шляпников, Н. Р. Насер // Российский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 28. – С. 2009–2015.
36. 2018 WSES/SIS-E consensus conference: recommendations for the management of skin and soft-tissue infections / M. Sartelli, X. Guirao, T. C. Hardcastle [et al.] // World J. Emergency Surgery. – 2018. – Vol. 13. – Art. № 58. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13017-018-0219-9> (date application: 04.10.2021).
37. A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial / E. M. Bulger, R. V. Maier, J. Sperry [et al.] // JAMA Surg. – 2014. – Vol. 149, № 6. – P. 528–536.
38. A systematic review of topical negative pressure therapy for acute and chronic wounds / D. T. Ubbink, S. J. Westerbos, E. A. Nelson, H. Vermeulen // Br. J. Surg. – 2008. – Vol. 95. – P. 685–92.



39. Anaya, D. A. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management / D. A. Anaya, E. P. Dellinger // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 705–710. – DOI: 10.1086/511638.

40. Argenta, L. C. Vacuum assisted closure: a new method for wound control and treatment: clinical experience / L. C. Argenta, M. J. Morykwas // *Ann. Plast. Surg.* – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 563–762.

41. Bacterial load in relation to vacuum-assisted closure wound therapy: a prospective randomized trial / C. M. Moues, M. C. Vos, G. J. van den Bemd [et al.] // *Wound Rep. Regen.* – 2004. – Vol. 12, № 1. – P. 11–17.

42. Bacterial sphingomyelinases and phospholipases as virulence factors / M. Flores-Diaz, L. Monturiol-Gross, C. Naylor [et al.] // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2016. – Vol. 80, № 3. – P. 597–628. – DOI: 10.1128/MMBR.00082-15.

43. Bacteriology of necrotizing infections of soft tissues / G. Singh, P. Ray, S. K. Sinha [et al.] // *Aust. N. Z. J. Surg.* – 1996. – Vol. 66, № 11. – P. 747–750. – DOI: 10.1111/j.1445-2197.1996.tb00735.x.

44. Bagautdinov, N. A. Variant of external vacuum aspiration in the treatment of purulent diseases of the soft tissues / N. A. Bagautdinov // *Current problems in modern clinical surgery: Interdepartmental collection; USSR* / ed. V. Y. Volkov; Chuvashia state university named after I. N. Ulyanova, – 1986. – Cheboksary: Chuvashia state university, 1986. – P. 94–96.

45. Banwell, P. Topical negative pressure therapy: mechanisms and indications / P. Banwell, M. Musgrave // *Int. Wound J.* – 2004. – Vol. 1, № 2. – P. 95.

46. Bonne, S. L. Evaluation and management of necrotizing soft tissue infections / S. L. Bonne, S. S. Kadri // *Infect. Dis. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 31, № 3. – P. 497–511. – DOI: 10.1016/j.idc.2017.05.011.

47. Can necrotizing infectious fasciitis be differentiated from nonnecrotizing infectious fasciitis with MR imaging? / K.-T. Kim, Y. J. Kim, J. W.

Lee [et al.] // *Radiology*. – 2011. – Vol. 259, № 3. – P. 816–824. – DOI: 10.1148/radiol.11101164.

48. Carter, P. S. Necrotising fasciitis: a new management algorithm based on clinical classification / P. S. Carter, P. E. Banwell // *Int. Wound J.* – 2004. – Vol. 1, № 3. – P. 190–198.

49. Case report of successful therapy of necrotizing fasciitis using a device of vacuum assisted closure / P. Hofmann, P. Friess, M. Findeisen, P. Tomcik // *Zentralbl. Chir.* – 2006. – Vol. 131, № 1. – S72–S74.

50. Chawla, S. N. Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement / S. N. Chawla, C. Gallop, J. H. Mydlo // *Eur. Urol.* – 2003. – Vol. 43, № 5. – P. 572–575. – URL: [https://doi.org/10.1016/s0302-2838\(03\)00102-7](https://doi.org/10.1016/s0302-2838(03)00102-7) (date application: 04.10.2021).

51. Clostridial myonecrosis cluster among injection drug users: A molecular epidemiology investigation / D. R. Bangsberg, J. I. Rosen, T. Aragon [et al.] // *Arch. Intern Med.* – 2002. – Vol. 162, № 5. – P. 517–522.

52. Clostridium perfringens phospholipase C-induced platelet/leukocyte interactions impede neutrophil diapedesis / A. E. Bryant, C. R. Bayer, M. J. Aldape [et al.] // *J. Med. Microbiol.* – 2006. – Vol. 55, Pt. 5. – P. 495–504. – DOI: 10.1099/jmm.0.46390-0.

53. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial / P. A. Blume, J. Walters, W. Payne [et al.] // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31, № 4. – P. 631–636.

54. Concurrent external and intraluminal vacuum-assisted closure in head and neck necrotizing fasciitis // D. C. Sukato, G. Ferzli, P. Thakkar, E. Gordin // *Laryngoscope.* – 2017. – Vol. 127, № 6. – P. 1361–1364. – URL: <https://doi.org/10.1002/lary.26399> (date application: 09.11.2021).

55. Cunningham, M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections and their sequelae / M. W. Cunningham // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 609. – P. 29–42. – DOI: 10.1007/978-0-387-73960-1\_3.
56. Cunningham, M. W. Pathogenesis of group A streptococcal infections / M. W. Cunningham // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2000. – Vol. 13, № 3. – P. 470–511. – DOI: 10.1128/CMR.13.3.470.
57. Current concepts in the management of necrotizing fasciitis / E. P. Misiakos, G. Bagias, P. Patapis [et al.] // *Front Surg.* – 2014. – Vol. 1. – P. 36. – DOI: 10.3389/fsurg.2014.00036.
58. de Geus, H. R. Vacuum-assisted closure in the treatment of large skin defects due to necrotizing fasciitis / H. R. de Geus, J. M. van der Klooster // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 601.
59. Determinants of mortality for necrotizing soft-tissue infections / C. R. McHenry, J. J. Piotrowski, D. Petrinic, M. A. Malangoni // *Ann. Surg.* – 1995. – Vol. 221, № 5. – P. 558–563. – DOI: 10.1097/00000658-199505000-00013.
60. Determinants of mortality in necrotizing soft tissue infections / T. Kumar, R. Kaushik, S. Singh [et al.] // *Hell Cheirurgike.* – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 159–164. – DOI: 10.1007/s13126-020-0568-1.
61. Diagnosis and treatment of pediatric necrotizing fasciitis: a systematic review of the literature / S. Zundel, A. Lemarechal, P. Kaiser, P. Szavay // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 2017. – Vol. 27, № 2. – P. 127–137.
62. Driver, V. R. Evaluation of wound care and health-care use costs in patients with diabetic foot ulcers treated with negative pressure wound therapy versus advanced moist wound therapy / V. R. Driver, P. A. Blume // *J. Am. Podiatr. Med. Assoc.* – 2014. – Vol. 104, № 2. – P. 147–53.
63. Early application of negative pressure wound therapy to acute wounds contaminated with *Staphylococcus aureus*: an effective approach to preventing biofilm formation / T. Li, L. Zhang, L. I. Han [et al.] // *Exp. Ther. Med.* – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 769–776. – DOI: 10.3892/etm.2016.3008.

64. Early diagnosis of necrotizing fasciitis / T. Goh, L. G. Goh, C. H. Ang, C. H. Wong // *Br. J. Surg.* – 2014. – Vol. 101, № 1. – P. 3119–3125.
65. Elliott, D. C. Necrotizing soft tissue infections. Risk factors for mortality and strategies for management / D. C. Elliott, J. A. Kufera, R. A. Myers // *Ann. Surg.* – 1996. – Vol. 224, № 5. – P. 672–683.
66. El-Sabbagh, A. H. Negative pressure wound therapy: An update / A. H. El-Sabbagh // *Chinese J. Traumatology.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 103–107. – DOI: 10.1016/j.cjtee.2016.09.004.
67. Endorf, F. W. Necrotizing soft-tissue infections: clinical guidelines / F. W. Endorf, L. C. Cancio, M. B. Klein // *J. Burn. Care Res.* – 2009. – Vol. 30, № 5. – P. 769–775. – DOI: 10.1097/BCR.0b013e3181b48321.
68. Evaluation of negative pressure vacuum-assisted system in acute and chronic wounds closure: our experience / S. Chiummariello, G. Guarro, A. Pica, C. Alfano // *G. Chir.* – 2012. – Vol. 33, № 10. – P. 358–62.
69. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer) – Steps towards an international consensus / H. Birke-Sorensen, M. Malmsjo, P. Rome [et al.] // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2011. – Vol. 64, № 1. – S1–S16. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2011.06.001> (date application: 08.10.2021).
70. Expansion of the *Clostridium perfringens* toxin-based typing scheme / J. I. Rood, V. Adams, J. Lacey [et al.] // *Anaerobe.* – 2018. – Vol. 53. – P. 5–10. – DOI: 10.1016/j.anaerobe.2018.04.011.
71. Fitzmaurice, M. A novel approach for the application of the vacuum-assisted closure device to the difficult anatomy / M. Fitzmaurice, D. Lawson, H. Friedman // *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* – 2006. – Vol. 59, № 11. – P. 1249–1250.
72. Fournier's gangrene: vacuum-assisted closure versus conventional dressings / R. Czymek, A. Schmidt, C. Eckmann [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2009. –

Vol. 197, № 2. – P. 168–176. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2008.07.053> (date application: 05.11.2021).

73. Fry, D. Microcirculatory arrest theory of SIRS and MODS / D. Fry // Multiple organ failure: pathophysiology, prevention, and therapy / eds. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry. – New York : Springer, 2000. – P. 92–100.

74. Goldstein, E. J. Necrotizing soft-tissue infection: diagnosis and management / E. J. Goldstein, D. A. Anaya, E. P. Dellinger // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, № 5. – P. 705-710. – DOI: 10.1086/511638.

75. Hardaway, R. Dissiminated intravascular coagulation with special reference to shock and its treatment / R. Hardaway // Milit. Med. – 1965. – Vol. 130. – P. 451–460.

76. Howell, G. M. Necrotizing soft tissue infections / G. M. Howell, M. R. Rosengart // Surg. Infect. (Larchmt). – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 185–190. – DOI: 10.1089/sur.2011.032. 7

77. Hyperbaric oxygen therapy in necrotizing soft tissue infections / P. R. Massey, J. V. Sakran, A. M. Mills [et al.] // J. Surg. Res. – 2012. – Vol. 177, № 1. – P. 146–151. 64

78. Jackson, M. A. Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patients / M. A. Jackson, J. Colombo, A. Boldrey // Orthop. Nurs. – 2003. – Vol. 22, № 1. – P. 4–8.

79. Jeffrey, P. Toxic shock syndrome (TSS) / P. Jeffrey, J. Callen, L. Carol // Principles practice emergency medicine / G. R. Schwartz, C. Gene. – Third ed. – Pennsylvania (Philadelphia) : Lea & Febiger, 1992. – Vol. 2. – 2291 p.

80. Kiat, H. J. Necrotizing fasciitis: How reliable are the cutaneous signs? / H. J. Kiat, Y. H. En Natalie, L. Fatimah // J. Emerg. Trauma Shock. – 2017. – Vol. 10, № 4. – P. 205–210. – DOI: 10.4103/JETS.JETS\_42\_17.

81. Local variations in the epidemiology, microbiology, and outcome of necrotizing soft tissue infections: a multicenter study / L. S. Kao, D. F. Lew, S. N.

Arab [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2011. – Vol. 202, № 2. – P. 139–145. – DOI: 10.1016/j.amjsurg.2010.07.041.

82. London, J. Necrotizing fasciitis, hospital gangrene and phageane / J. London // *Lancet.* – 1994. – Vol. 344, № 8934. – P. 1416–1419.

83. Predictors of mortality and limb loss in necrotizing soft tissue infections / D. A. Anaya, K. McMahon, A. B. Nathens [et al.] // *Arch. Surg.* – 2005. – Vol. 140, № 2. – P. 151–157; discussion: 158. – DOI: 10.1001/archsurg.140.2.151.

84. Majeski, J. A. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis / J. A. Majeski, J. W. Alexander // *Am. J. Surg.* – 1983. – Vol. 145, № 6. – P. 784–787. – DOI: 10.1016/0002-9610(83)90140-x.

85. Management and novel adjuncts of necrotizing soft tissue infections / C. S. Cocanour, P. Chang, J. M. Huston [et al.] // *Surg. Infect. (Larchmt).* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 3. – P. 250–272. – DOI: 10.1089/sur.2016.200.

86. Mechanisms of action and cell death associated with *Clostridium perfringens* toxins // M. A. Navarro, B. A. McClane, F. A. Uzal // *Toxins (Basel).* – 2018. – Vol. 10, № 5. – P. 212 [21 p.]. – DOI: 10.3390/toxins10050212.

87. Morgan M. S. Diagnosis and management of necrotizing fasciitis: a multiparametric approach / M. S. Morgan // *J. Hosp. Infect.* – 2010. – Vol. 75, № 4. – P. 249–257.

88. Morykwas, M. Vacuum-assisted closure: a new method for wound control and treatment / M. Morykwas, L. Argenta // *Ann. Plas. Surg.* – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 553–562.

89. Native or proteolytically activated NanI sialidase enhances the binding and cytotoxic activity of *Clostridium perfringens* enterotoxin and beta toxin / J. R. Theoret, J. Li, M. A. Navarro [et al.] // *Infect. Immun.* – 2018. – Vol. 86, № 1. – P. e00730-e00817. – DOI: 10.1128/IAI.00730-17.

90. Necrotising fasciitis of the leg following a simple pelvic fracture: case report and literature review / A. L. Rozeboom, P. Steenvoorde, H. H. Hartgrink, G. N. Jukema // *J. Wound Care.* – 2006. – Vol. 15, № 3. – P. 117–120.

91. Necrotising soft tissue infection-risk factors for mortality / V. Kalaivani, B. V. Hiremath, V. A. Indumathi // *J. Clin. Diagn. Res.* – 2013. – Vol. 7, № 8. – P. 1662–1665. – DOI: 10.7860/JCDR/2013/5535.3240.

92. Necrotizing fasciitis of the head and neck: an analysis of 47 cases / C. Lin, F. L. Yeh, J. T. Lin [et al.] // *Plast Reconstr. Surg.* – 2001. – Vol. 107, № 7. – P. 1684–1693. – URL: <https://doi.org/10.1097/00006534-200106000-00008> (date application: 03.08.2020).

93. Necrotizing fasciitis of the head and neck: our experience with vacuum-assisted closure therapy / M. K. Balcı, E. Ciğer, S. Arslanoğlu, A. İşlek // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* – 2018. – Vol. 275, № 10. – P. 2555–2562. – DOI: 10.1007/s00405-018-5096-z.

94. Necrotizing fasciitis. A six-year experience / E. Tunovic, J. Gawazuik, T. Bzura [et al.] // *J. Burn. Care Res.* – 2012. – Vol. 33, № 1. – P. 93–100. – DOI: 10.1097/BCR.0b013e318239d571.

95. Necrotizing fasciitis: a fourteen-year retrospective study of 163 consecutive patients / B. J. Childers, L. D. Potyondy, Nachreiner R. [et al.] // *Am. Surg.* – 2002. – Vol. 68, № 2. – P. 109–116.

96. Necrotizing fasciitis: classification, diagnosis, and management / L. Lancerotto, I. Tocco, R. Salmaso [et al.] // *J. Trauma.* – 2012. – Vol. 72, № 3. – P. 560–566.

97. Necrotizing soft-tissue infections and sepsis caused by *Vibrio vulnificus* compared with those caused by *Aeromonas* species / Y. H. Tsai, R. W. Hsu, T. J. Huang [et al.] // *J. Bone Joint. Surg. Am.* – 2007. – Vol. 89, № 3. – P. 631–636. – DOI: 10.2106/JBJS.F.00580.

98. Necrotizing softtissue infections: differences in patients treated at burn centers and non-burn centers / F. W. Endorf, M. B. Klein, C. D. Mack [et al.] // *J.*

Burn Care Res. – 2008. – Vol. 29, № 6. – P. 933–938. – DOI: 10.1097/BCR.0b013e31818ba112.

99. Negative pressure wound therapy for a giant wound secondary to malignancy-induced necrotizing fasciitis: case report and review of the literature / J. Hu, S. Goekjian, N. Stone [et al.] // *Wounds*. – 2017. – Vol. 29, № 8. – P. e55–e60.

100. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure / G. Norman, C. Shi, E. L. Goh [et al.] // *Cochrane Database Systematic Reviews*. – 2022. – Vol. 4. – Art. № CD009261. – DOI: 10.1002/14651858.CD009261.pub7.

101. Negative pressure wound therapy with instillation and dwell time in the wound management of necrotizing fasciitis / B. R. Zhang, X. Fan, J. C. Zhao [et al.] // *J. Tissue Viability*. – 2021. – Vol. 30, № 2. – P. 262–266. – URL: <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2021.02.012> (date application: 08.11.2022).

102. Nouraei, S. A. Cervicofacial necrotising fasciitis: management with neck dissection and topical negative pressure / S. A. Nouraei, E. L. Hodgson, C. M. Malata // *J. Wound Care*. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 147–149.

103. Optimal timing of initial debridement for necrotizing soft tissue infection: a practice management guideline from the eastern association for the surgery of trauma / R. B. Gelbard, P. Ferrada, D. D. Yeh [et al.] // *J. Trauma Acute Care Surg*. – 2018. – Vol. 85, № 1. – P. 208–214. – DOI: 10.1097/TA.0000000000001857.

104. Outcomes from treatment of necrotizing soft-tissue infections: results from the national surgical quality improvement program database / M. K. Mills, I. Faraklas, C. Davis [et al.] // *Am. J. Surg*. – 2010. – Vol. 200, № 6. – P. 790–797.

105. Peinemann, F. Negative-pressure wound therapy: systematic review of randomized controlled trials / F. Peinemann, S. Sauerland // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2011. – Vol. 108, № 22. – P. 381–389. – DOI: 10.3238/arztebl.2011.0381.



106. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America / D. L. Stevens, A. L. Bisno, H. F. Chambers [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 59, № 2. – P. e10–e52. – DOI: 10.1093/cid/ciu444.

107. Role of P2X7 receptor in *Clostridium perfringens* beta-toxin-mediated cellular injury / M. Nagahama, S. Seike, H. Shirai [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2015. – Vol. 1850, № 11. – P. 2159–2167. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2015.08.011.

108. Role of pannexin 1 in *Clostridium perfringens* beta-toxin-caused cell death / S. Seike, Takehara M., K. Kobayashi, M. Nagahama // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2016. – Vol. 1858, № 12. – P. 3150–3156. – DOI: 10.1016/j.bbamem.2016.10.003.

109. Shimizu, T. Necrotizing fasciitis / T. Shimizu, Y. Tokuda // *Intern. Med.* – 2010. – Vol. 49, № 12. – P. 1051–1057. – DOI: 10.2169/internalmedicine.49.2964.

110. Should negative pressure therapy replace any other temporary abdominal closure device in open-abdomen management of secondary peritonitis? / V. Pappalardo, S. Rausei, V. Ardita [et al.] // *Surg. Technol. Int.* – 2021. – Vol. 38. – P. 127–138. – DOI: 10.52198/21.STI.38.GS1386.

111. Sialidases affect the host cell adherence and epsilon toxin-induced cytotoxicity of *Clostridium perfringens* type D strain CN3718 // J. Li, S. Sayeed, S. Robertson [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2011. – Vol. 7, № 12. – P. e1002429 [20 p.]. – DOI: 10.1371/journal.ppat.1002429.

112. *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management / S. Y. Tong, J. S. Davis, E. Eichenberger [et al.] // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015. – Vol. 28, № 3. – P. 603–661. – DOI: 10.1128/CMR.00134-14.

113. Sterile-water negative pressure instillation therapy for complex wounds and NPWT failures / S. Fluieraru, F. Bekara, M. Naud [et al.] // *J. Wound Care.* – 2013. – Vol. 22, № 6. – P. 293–294, 296, 298–299.

114. Stevens D. L. Necrotizing soft-tissue infections / D. L. Stevens, A. E. Bryant // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – Vol. 377, № 23. – P. 2253–2265. – DOI: 10.1056/NEJMra1600673.

115. Stevens, D. L. Life-threatening clostridial infections / D. L. Stevens, M. J. Aldape, A. E. Bryant // *Anaerobe.* – 2012. – Vol. 18, № 2. – P. 254–259. – DOI: 10.1016/j.anaerobe.2011.11.001.

116. Sultan, H. Y. Necrotizing fasciitis / H. Y. Sultan, A. A. Boyle, N. Sheppard // *BMJ.* – 2012. – Vol. 345. – P. e4274.

117. The Bagautdinov dressing method: negative pressure wound therapy in a patient with an allergy to acrylate adhesive / D. A. Daar, G. A. Wirth, G. R. Evans [et al.] // *Int. Wound J.* – 2017. – Vol. 14, № 1. – P. 198-202. – DOI: 10.1111/iwj.12589. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7949659/> (date application: 02.10.2020).

118. The clinical efficacy and cost effectiveness of the vacuum-assisted closure technique in the management of acute and chronic wounds: a randomized controlled trial / A. Braakenburg, M. C. Obdeijn, R. Feitz [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 118, № 2. – P. 390–397.

119. The LRINEC (Laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 7. – P. 1535–1541. – DOI: 10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d.

120. The role of vacuum-assisted closure (VAC) therapy in the management of FOURNIER'S gangrene: a retrospective multi-institutional cohort study // V. Iacovelli, C. Cipriani, M. Sandri [et al.] // *World J. Urol.* – 2021. – Vol.

39, № 1. – P. 121–128. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03170-7> (date application: 02.10.2022).

121. Topical negative pressure for treating chronic wounds / D. T. Ubbink, S. J. Westerbos, D. Evans [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2008. – Vol. 16, № 3. – Art. № CD001898. – URL: <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03170-7> (date application: 02.10.2022).

122. Topical negative pressure wound therapy: a review of its role and guidelines for its use in the management of acute wounds / E. Bovill, P. E. Banwell, L. Teot [et al.] // *Wound J.* – 2008. – Vol. 5, № 4. – P. 511–529.

123. Transfer status: a risk factor for mortality in patients with necrotizing fasciitis / D. N. Holena, A. M. Mills, B. G. Carr [et al.] // *Surgery.* – 2011. – Vol. 150, № 3. – P. 363–370.

124. Treating necrotizing fasciitis with or without hyperbaric oxygen therapy / Z. Hassan, R. F. Mullins, B. C. Friedman [et al.] // *Undersea Hyperb. Med.* – 2010. – Vol. 37, № 2. – P. 115–123.

125. Trent, J. T. Necrotizing fasciitis // J. T. Trent, R. S. Kirsner // *WOUNDS.* – 2002. – Vol. 14, № 8. – P. 284–292.

126. Ultrasonography screening of clinically-suspected necrotizing fasciitis / Z. S. Yen, H. P. Wang, H. M. Ma [et al.] // *Acad. Emerg. Med.* – 2002. – Vol. 9. – P. 1448–1451.

127. Urschel, J. D. Necrotizing soft tissue infections of chest wall / J. D. Urschel, H. Takita, J. G. Antkowiak // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – Vol. 64, № 1. – P. 276–279.

128. Use of vacuum assisted wound closure to manage limb wounds in patients suffering from acute necrotizing fasciitis / W. S. Huang, S. C. Hsieh, C. S. Hsieh [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2006. – Vol. 29, № 3. – P. 135–139. – URL: [https://doi.org/10.1016/s1015-9584\(09\)60072-5](https://doi.org/10.1016/s1015-9584(09)60072-5) (date application: 04.10.2021).

129. Vacuum sealing as treatment of soft tissue damage in open fractures / W. Fleischmann, W. Strecker, M. Bombelli, L. Kinzl // *Unfallchir.* – 1993. – Vol. 96, № 9. – P. 488–492.

130. Vacuum-assisted closure for the treatment of cervical and mediastinal necrotizing fasciitis / W. Oczenski, F. Waldenberger, G. Nehrer [et al.] // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2004. – Vol. 18, № 3. – P. 336–338.

131. Vacuum-assisted closure for the treatment of Fournier's gangrene / G. Cuccia, G. Mucciardi, G. Morgia [et al.] // *Urol. Int.* – 2009. – Vol. 82, № 4. – P. 426–431. – URL: <https://doi.org/10.1159/000218532> (date application: 08.12.2021).

132. Vacuum-assisted closure: state of basic research and physiologic foundation / M. J. Morykwas, J. Simpson, K. Pungler [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2006. – Vol. 117, № 7. – P. 121S-126S. – DOI: 10.1097/01.prs.0000225450.12593.12.

133. Vacuum-assisted therapy accelerates wound healing in necrotizing soft tissue infections: our experience in two intravenous drug abuse patients / A. Marinis, M. Voultos, P. Grivas [et al.] // *Infezioni Med.* – 2013. – Vol. 21, № 4. – P. 305–311.

134. Wallace, H. A. Necrotizing fasciitis / H. A. Wallace, T. B. Perera // *StatPearls Publishing* / eds. S. Aboubakr, A. Abu-Ghosh, W. B Ackley [et al.]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2023. – Bookshelf ID: NBK430756. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28613507/> (date application: 05.10.2023).

135. Weed, T. Quantifying bacterial bioburden during negative pressure wound therapy: does the wound VAC enhance bacterial clearance? / T. Weed, C. Ratliff, D. B. Drake // *Ann. Plast. Surg.* – 2004. – Vol. 52, № 3. – P. 276–279.

136. Wilson, B. Necrotizing fasciitis / B. Wilson // *Am. Surg.* – 1952. – Vol. 18, № 4. – P. 146–243.

137. Wound bed preparation:a systematic approach to wound management / G. S. Schultz, R. G. Sibbald, V. Falanga [et al.] // *Wound Repair. Regen.* – 2003. – Vol. 11, № 1. – S1–S28.

138. Zhang, R. Vacuum-assisted closure versus conventional dressing in necrotizing fasciitis: a systematic review and meta-analysis / R. Zhang, Y. Zhang, L. Hou, C. Yan // J. Orthop. Surg. Res. – 2023. – Vol. 4, № 18 (1). – P. 85 [9 p.]. – DOI: 10.1186/s13018-023-03561-7.