

Оригинальная статья / Original article

Диагностическая значимость показателей эндотоксина и антитоксического опсонина – фибронектина в кровотоке при гнойно-некротическом воспалении нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом

А.В. Пикуза¹, <https://orcid.org/0000-0003-2302-6759>, pikuza74@mail.ru

А.М. Закиров², <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>, azakirova@gmail.com

А.А. Ахунзянов¹, <https://orcid.org/0009-0005-8884-7429>

А.А. Пикуза¹, <https://orcid.org/0009-0000-5323-9929>

¹ Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

² Центр экстренной медицины городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54

Резюме

Введение. В каскаде патогенетических механизмов сахарного диабета одну из центральных позиций занимают системные поражения сосудов, в том числе нижних конечностей, с формированием синдрома диабетической стопы, деструктивных воспалительных процессов в нижних конечностях, что инициирует высокий риск развития язв и гангрены.

Цель. Исследовать и оценить диагностическую значимость концентрации эндотоксина и показателей плазменного фибронектина в индикации тяжести гнойно-некротического воспаления стоп у пациентов с сахарным диабетом.

Материалы и методы. В исследование были включены 112 пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп в возрасте $61,4 \pm 12,5$ года. По видам хирургического вмешательства пациенты были распределены на основную группу с прогрессирующим течением гнойно-некротического процесса на стопе и голени: 21 пациент с трансметатарзальной ампутацией стопы и 27 – с ампутацией на уровне голени и группу сравнения: 64 пациента с ограниченным гнойно-некротическим поражением стопы, которым выполнена некрэктомия и пластическое закрытие ран на стопе. Определение концентрации эндотоксина в кровотоке проводили методом микроЛАЛ-теста (EU/ml), оценку содержания плазменного фибронектина – иммуноферментным анализом (мкг/мл).

Результаты. При прогрессирующем развитии гнойного воспаления стоп у пациентов основной группы концентрация эндотоксина достигала $9,32 (0,91)$ EU/мл и существенно отличалась от значений пациентов группы сравнения – $5,73 (0,36)$ EU/мл. В основной группе обследованных гипофибронекемия также носила более значимый характер. При этом максимально низкий показатель фибронектина наблюдался при обширном гнойно-некротическом процессе у пациентов, у которых была проведена ампутация на уровне голени, – $124,7 (6,2)$ мкг/мл, концентрация эндотоксина у них достигала максимальных цифр – $10,51 (0,5)$ EU/мл. Отмечен выраженный параллелизм и разнонаправленность сдвигов названных параметров, что подтверждено отрицательной корреляцией значений в основной группе – $9,32 (0,91)$ и $154,1 (5,4)$, $r = -0,67$ и группе сравнения – $5,73 (0,36)$ и $167,5 (12,3)$, $r = -0,58$.

Обсуждение. Основным фактором, определяющим глубину эндотоксиновой агрессии и деструктивных поражений конечностей, может служить усиленная утилизация фибронектина в процессе фагоцитоза патогенных микроорганизмов и вторичных токсических продуктов.

Заключение. Прогрессирование эндотоксиновой агрессии является предиктором нарастания тяжести деструктивного поражения тканей у пациентов с сахарным диабетом.

Ключевые слова: оценка тяжести, сахарный диабет, гнойно-некротическое воспаление, эндотоксин, фибронектин, хирургическое вмешательство

Для цитирования: Пикуза АВ, Закиров АМ, Ахунзянов АА, Пикуза АА. Диагностическая значимость показателей эндотоксина и антитоксического опсонина – фибронектина в кровотоке при гнойно-некротическом воспалении нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):88–95. <https://doi.org/10.21518/akh2023-029>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Diagnostic significance of endotoxin and antitoxic opsonin – fibronectin in the blood flow in purulent-necrotic inflammatory of the lower limb in patients with diabetes mellitus

Aleksey V. Pikuza¹, <https://orcid.org/0000-0003-2302-6759>, pikuza74@mail.ru

Azat M. Zakirov², <https://orcid.org/0000-0003-1914-6731>, azakirova@gmail.com

Airat A. Akhunzyanov¹, <https://orcid.org/0009-0005-8884-7429>

Artur A. Pikuza¹, <https://orcid.org/0009-0000-5323-9929>

¹ Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

² Center for Emergency Medicine of the City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia

Abstract

Introduction. In the cascade of pathogenetic mechanisms of diabetes mellitus, one of the central positions is occupied by systemic vascular lesions, including the lower extremities with the formation of diabetic foot syndrome.

Aim. To investigate and evaluate the diagnostic significance of endotoxin concentration and plasma fibronectin parameters in indicating the severity of purulent-necrotic inflammation of the feet in patients with diabetes mellitus.

Materials and methods. The study included 112 patients with purulent-necrotic inflammation of the feet aged 61.4 ± 12.5 years. By types of surgical intervention, patients were divided into groups: the main group (21 patients with transmetatarsal amputation of the foot and 27 with amputation at the level of the lower leg), the comparison group – 64 patients with necrectomy and plastic closure of wounds on the foot. The concentration of endotoxin in the bloodstream was determined by the micro-LAL test (EU/ml), the content of plasma fibronectin was assessed by enzyme immunoassay ($\mu\text{g/ml}$).

Results. With the progressive development of purulent inflammation of the feet in patients of the main group, the concentration of endotoxin reached 9.32 (0.91) EU/ml, in the comparison group – 5.73 (0.36) EU/ml, in which purulent-necrotic the process was limited. In the main group of examined patients, hypofibronectinemia also had a more significant character. At the same time, the lowest fibronectin in patients was observed with an extensive purulent-necrotic process, in whom an amputation was performed at the level of the lower leg – 124.7 (6.2) $\mu\text{g/ml}$, the concentration of endotoxin in them reached the maximum figures – 10.51 (0.5) EU/ml.

Discussion. The main factor determining the depth of endotoxin aggression and destructive lesions of the extremities can be the enhanced utilization of fibronectin.

Conclusion. The progression of endotoxin aggression is a predictor of an increase in the severity of destructive tissue damage in patients with diabetes mellitus.

Keywords: severity rating, diabetes mellitus, purulent-necrotic inflammation, endotoxin, fibronectin, surgical intervention

For citation: Pikuza AV, Zakirov AM, Akhunzyanov AA, Pikuza AA. Diagnostic significance of endotoxin and antitoxic opsonin – fibronectin in the blood flow in purulent-necrotic inflammatory of the lower limb in patients with diabetes mellitus. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):88–95. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-029>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В XXI в. сахарный диабет (СД) стал ведущим неинфекционным заболеванием [1–4]. Каждые 10 сек в мире становится на двух больных СД больше, что соответствует 7 млн чел. в год [5]. По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, на сегодня СД занимает 1-е место среди заболеваний, приводящих к инвалидности, и 3-е – по уровню смертности [1, 3, 6]. При осложненном течении СД приводит к гнойно-некротическим поражениям стоп с последующей потерей нижних конечностей [6, 7]. Летальность среди больных СД, перенесших высокую ампутацию конечности по поводу гангрены, в течение последующих 5 лет достигла 68%. Рецидивы язв на стопах через 1 год, 3 и 5 лет

составляют 44, 61 и 70% соответственно. Рецидивирующие деструктивные поражения обостряют проблемы лечения, реабилитации, социальной помощи, увеличивая экономические затраты [8–11].

Одной из причин формирования гнойно-деструктивного воспаления стоп на фоне диабетической ангиопатии, нейропатии и эндогенной интоксикации могут быть метаболические сдвиги в организме пациентов с СД, дисбиотические процессы в кишечнике, избыточная пролиферация грамотрицательных бактерий, входящих в состав микробиома и продуцирующих липополисахарид (эндотоксин) [12–16]. Большая роль отводится иммунодепрессии, дефициту опсонических компонентов, в частности важнейшего опсонического

белка – фибронектина (ФН) [17]. Известно, что ФН составляет систему элиминации, призванную утилизировать токсические продукты из организма человека и восстанавливать равновесие гомеостаза при патологических процессах воспалительного характера [17–19]. Именно количественное и функциональное соотношение двух факторов: эндотоксина, с одной стороны, и естественной антитоксической защиты – с другой, во многом определяет тяжесть и исход течения СД [20, 21]. Дисбаланс ассоциации между ними клинически выражается в прогрессировании и развитии токсических и гнойных осложнений. Поэтому на сегодняшний день представляет высокую значимость регистрация эффективных показателей тяжести течения деструктивных поражений стоп у пациентов с СД и их прогрессирование.

Цель – исследовать и оценить диагностическую значимость концентрации эндотоксина и показателей плазменного ФН в индикации тяжести гнойно-некротического воспаления стоп у пациентов с СД.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в отделении гнойной хирургии Республиканской клинической больницы (Казань) и отделении хирургии №2 Центра экстренной медицины Городской клинической больницы №7 (Казань). Под наблюдением находились 112 пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп в возрасте 26 лет – 81 года ($61,4 \pm 12,5$ года), в том числе 68 (60,71%) мужчин и 44 (39,29%) женщины. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета в соответствии с Хельсинской декларацией. Все пациенты добровольно подписали форму информированного согласия.

В основную группу вошли 48 чел., которым в связи с критической ишемией нижних конечностей, безуспешностью консервативной терапии, невозможностью реконструктивных операций и прогрессированием

гнойно-некротического процесса выполнялись трансметатарзальная ампутация стопы (21 пациент) и ампутация на уровне голени (27 пациентов). Группу сравнения составили 64 пациента с ограниченным гнойно-некротическим процессом на стопе, которым проводились некрэктомии и пластическое закрытие ран на стопе. Группу контроля составили 27 чел. в возрасте от 21 года до 42 лет (доноры). Как видно из *табл. 1*, распределение обследованных лиц практически не выявило значимых различий по возрастным периодам.

Клинико-инструментальное обследование и терапию проводили в соответствии с согласительными документами по лечению больных СД [1, 6, 10]. Стандартные клинические исследования включали:

- анамнестические данные,
- клинический анализ крови,
- биохимические параметры активности воспалительного процесса,
- регистрацию уровня гликемии глюкозооксидазным методом,
- консультацию эндокринолога, сосудистого хирурга и, по показаниям, других специалистов.

Для оценки степени эндогенной интоксикации рассчитывали показатели лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) Я.Я. Кальф-Калифа в модификации Б.А. Рейса, характеризующего активность процессов фагоцитоза и пролиферации нейтрофилов: $ЛИИ \text{ Рейса} = (\text{миелоциты} + \text{метамиелоциты} + \text{палочкоядерные нейтрофилы} + \text{сегментоядерные нейтрофилы}) / (\text{моноциты} + \text{лимфоциты} + \text{эозинофилы})$ [22].

Всем пациентам основной и контрольной группы была проведена ультразвуковая доплерография артерий нижних конечностей, при наличии признаков нарушения кровообращения проводили дистальную ангиографию. При отсутствии явлений острого воспаления ее выполняли в первые дни после поступления. В случае влажной гангрены пальцев стоп, флегмоны стопы и голени в первую очередь проводили санацию, дренирование

Таблица 1. Распределение пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп по видам хирургического вмешательства

Table 1. Distribution of patients with purulonecrotic inflammation of the feet by type of surgical intervention

Вид хирургического вмешательства	Число пациентов, n	Доля, %	Возраст, М ± SD, лет
Основная группа:	48	42,86	60,8 ± 10,8
• трансметатарзальная ампутация стопы;	21	18,75	58,9 ± 10,3
• ампутация на уровне голени	27	24,11	62,7 ± 11,3
Группа сравнения (некрэктомия и пластическое закрытие ран на стопе)	64	57,14	56,7 ± 9,1
Контрольная группа	27	31,54	31,54 ± 7,5

затеков. Как правило, влажная гангрена развивалась у пациентов с нейропатической или смешанной формой СД, и в ходе операции была возможность оценить степень ишемии мягких тканей и распространенность зоны некроза. Во время перевязок и при оперативном лечении осуществляли забор материала для бактериологического посева с целью уточнения характера микробиоты и определения чувствительности к антибиотикам и антисептикам. Идентификация микроорганизмов была проведена на основании фенотипических свойств согласно нормативным документам¹. Из приведенных в *табл. 2* данных видно, что при бактериологическом исследовании пораженных тканей кожи у пациентов с СД преобладающими видами возбудителей были грам-отрицательные микроорганизмы (*Enterococcus* и *Acinetobacter*) и *Staphylococcus aureus*.

Помимо стандартных лабораторных анализов, в комплекс обследования пациентов включали регистрацию эндотоксина и ФН в крови. Для определения концентрации эндотоксина в кровотоке использовали микро-ЛАЛ-тест (Limulus Amebocyte Lysate Test) – метод, основанный на способности гемолимфы рачка *Limulus polyphemus* коагулироваться при контакте с липополисахаридами любого происхождения. Единицей измерения считали ЕУ/мл, что соответствует 0,2 нг стандарта ЕС-2. Оценку содержания плазменного ФН проводили методом иммуноферментного анализа, результаты выражали в мкг/мл.

В интерпретации полученных результатов исследования у наблюдаемых групп использовали методы статистического анализа с использованием пакета

стандартных программ STATISTICA 12.0 и методы визуализации на основе пакета Microsoft Excel. Достоверность различий исходных величин зависимых выборок (внутри групп) оценивали с помощью непараметрического критерия Уилкоксона, достоверность различий средних величин независимых выборок (между двумя группами) – непараметрического критерия Манна – Уитни. При анализе количественных показателей проводился расчет средних арифметических величин и средних квадратических отклонений – М (SD). Количественную оценку линейной связи между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (R). При статистической обработке данных применяли методы вариационной статистики (относительные показатели рассчитывались с определением доверительных границ колебаний показателей с вероятностью безошибочного прогноза 95%).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с гнойно-некротическим воспалением нижних конечностей как в основной группе, так и в группе сравнения было отмечено существенное повышение концентрации эндотоксина, циркулирующего в кровотоке, при этом степень выраженности эндотоксемии зависела от клинических проявлений заболевания и степени распространенности гнойно-некротического процесса и, соответственно, объема оперативного вмешательства. Как видно из *табл. 3*, при прогрессирующем развитии гнойно-воспалительного процесса стоп и безуспешности примененного вида хирургического вмешательства у пациентов основной группы концентрация эндотоксина достигала 9,32 (0,91) ЕУ/мл и существенно отличалась не только от контрольных величин – 2,14 (0,09), $p = 0,0012$, но и от значений пациентов группы сравнения – 5,73 (0,36), $p = 0,0361$. Клинические проявления у них характеризовались признаками нарастающей ишемии конечностей, гангренозным поражением тканей, симптомами эндогенной интоксикации, что определило показания к выполнению ампутации на различных уровнях.

Поскольку важную часть системы элиминации токсических продуктов из организма составляет опсонический белок ФН, нами было проведено исследование его показателей и оценена его ассоциация с уровнем циркулирующего в кровотоке эндотоксина (*табл. 4*). Было установлено, что в основной группе обследованных гипофибронектиемия носила более значимый характер. Максимально низкий показатель ФН у пациентов наблюдался при обширном гнойно-некротическом гангренозном процессе,

¹ Приказ Минздрава СССР от 22.04.1985 №535 «Об унификации микробиологических методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений».

Таблица 2. Характеристика микроорганизмов по результатам проведенных бактериологических посевов
Table 2. Characteristics of microorganisms based on the bacteria culture test results

Микроорганизм	Частота выявления, n (%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	36 (32,14)
<i>Enterococcus</i>	28 (25)
<i>Acinetobacter</i>	22 (19,64)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	14 (12,5)
<i>Enterobacter</i>	8 (7,14)
<i>Corynebacterium</i>	4 (3,57)
Всего	112 (100)

Таблица 3. Концентрация эндотоксина в системном кровотоке у пациентов с гнойно-некротическим воспалением стоп при различных видах хирургического вмешательства
Table 3. Systemic endotoxin levels in patients with purulonecrotic inflammation of the feet in different types of surgical intervention

Вид хирургического вмешательства	Число пациентов, n	Концентрация эндотоксина, М (SD), ЕУ/мл	р
Основная группа: • трансметатарзальная ампутация стопы; • ампутация на уровне голени	48 21 27	9,32 (0,91) 8,13 (0,15) 10,51 (0,50)	0,0012*
Группа сравнения (некрэктомия и пластическое закрытие ран на стопе)	64	5,73 (0,36)	0,0361**
Контрольная группа	27	2,14 (0,09)	–

* По отношению к контролю.

** Между основной группой и группой сравнения.

Таблица 4. Концентрация плазменного фибронектина при гнойно-некротическом воспалении стоп в зависимости от тяжести процесса и вида хирургического вмешательства
Table 4. Plasma fibronectin levels in purulonecrotic inflammation of the feet according to the grade of process severity and type of surgical intervention

Вид хирургического вмешательства	Число пациентов, n	Концентрация фибронектина, М (SD), мкг/мл	р
Основная группа: • трансметатарзальная ампутация стопы; • ампутации на уровне голени	48 21 27	154,1 (5,4) 139,3 (15,3) 124,7 (6,2)	0,0297*
Группа сравнения (некрэктомия и пластическое закрытие ран на стопе)	64	167,5 (12,3)	0,0489**
Контрольная группа	27	230,1 (11,2)	–

* По отношению к контролю.

** Между основной группой и группой сравнения.

что явилось показанием для проведения ампутации на уровне голени – 124,7 (6,2) мкг/мл, концентрация эндотоксина при этом достигала максимальных цифр – 10,51 (0,5) ЕУ/мл. В группе сравнения концентрация опсонического белка была существенно выше и составила 167,5 (12,3), $p = 0,0489$. Таким образом, степень дефицита ФН в системном кровотоке зависела от тяжести и распространенности клинических проявлений деструктивного воспаления тканей нижних конечностей.

Анализируя результаты проведенного исследования, нами было обращено внимание на выраженный параллелизм и разнонаправленность изучаемых показателей эндотоксина и ФН на фоне гнойно-некротического воспаления стоп. Дисбаланс данных параметров отражен на рисунке, по которому видно, что при высоких значениях циркулирующего в крови эндотоксина регистрировалось максимально низкое содержание антиоксического опсонина ФН. Иными словами, избыточная циркуляция эндотоксина в кровотоке сочеталась, как правило, с низким содержанием белка ФН – основного антиоксического опсонина. Этот тезис

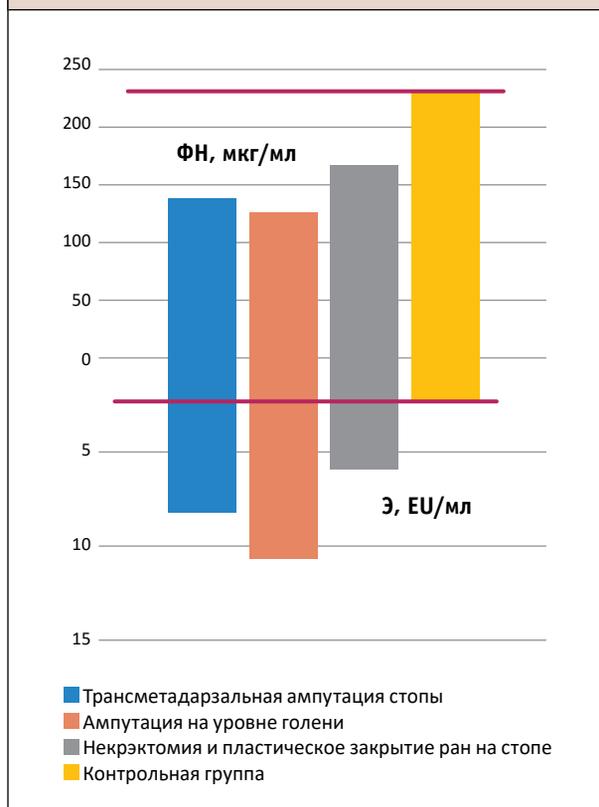
был подтвержден достаточно плотной отрицательной корреляцией значений в основной группе – 9,32 (0,91) и 154,1 (5,4), $r = -0,67$ и в группе сравнения – 5,73 (0,36) и 167,5 (12,3), $r = -0,58$.

● ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что у пациентов с СД, осложненным гнойно-некротическим воспалением стоп, в кровотоке фиксируется высокий уровень эндотоксинемии и гипофибронектинемия. Основным фактором, определяющим глубину эндотоксиновой агрессии и деструктивных поражений конечностей, по нашему мнению, может быть усиленная утилизация ФН как опсонина в процессе фагоцитоза патогенных микроорганизмов и вторичных токсических продуктов (дериватов разрушенных тканей, тромбогенных частиц, микротромбов и др.). Возможно также, что деградация молекул этого белка возникает вследствие массивного протеолиза (особенно на фоне гангренозного поражения тканей) и перемещения в межклеточную среду из-за повышения транскапиллярной проницаемости. В особо тяжелых случаях опсонический дефицит по ФН, по-видимому, может усугубляться

Рисунок. Концентрация эндотоксина и фибронектина в системном кровотоке при различной степени тяжести гнойно-некротического воспаления стоп

Figure. Systemic levels of endotoxin and fibrinectin in different grades of severity of purulonecrotic inflammation of the feet



ФН – фибронектин, Э – эндотоксин.

за счет дестабилизации синтетической функции печени в результате мощного токсического воздействия эндотоксина на гепатоциты. Такие патологические сдвиги в опсонической системе снижают ее защитный потенциал, создавая тем самым предпосылки к манифестации эндотоксиновой агрессии и являясь одним из факторов прогрессирования гнойно-некротического процесса мягких тканей. С учетом установленной универсальной роли эндотоксина в общей патологии [15] выявление его в крови внесено в номенклатуру медицинских услуг под кодом А09.05.107², а услуга «исследование эндотоксина в крови» включена в стандарты медицинской помощи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При гнойно-некротическом воспалении стоп у пациентов с СД установлен дисбаланс ассоциации между концентрацией циркулирующего в крови эндотоксина и показателями антитоксического опсонина ФН, гипофибринектинемия сочетается с возрастанием концентрации эндотоксина. Прогрессирование эндотоксиновой агрессии является предиктором нарастания тяжести деструктивного поражения тканей, эндогенной интоксикации, полиорганной недостаточности, что может служить вектором при планировании объема и вида хирургического вмешательства.

Поступила / Received 03.07.2023

Поступила после рецензирования / Revised 21.08.2023

Принята в печать / Accepted 05.10.2023

²Приказ Минздрава России от 27.12.2011 №1664н (ред. от 24.08.2017) «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes*. 2016;34(1):3–21. <https://doi.org/10.2337/diaclin.34.1.3>.
- Volmer-Thole M, Lobmann R. Neuropathy and Diabetic Foot Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2016;17(6):917. <https://doi.org/10.3390/ijms17060917>.
- Дедов ИИ, Сунцов ЮИ, Болотская ЛЛ, Шишкина НС, Маслова ОВ, Бессмертная ЕГ и др. Скрининг осложнений сахарного диабета как метод оценки лечебно-профилактической помощи больным. *Сахарный диабет*. 2006;9(4):38–42. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6188>. Dedov II, Suntsov YuI, Bolotskaya LL, Shishkina NS, Maslova OV, Bessmertnaya EG et al. Screening for complications of diabetes mellitus as a method for assessing treatment and preventive care for patients. *Diabetes Mellitus*. 2006;9(4):38–42. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6188>.
- Peyrot M, Burns KK, Davies M, Forbes A, Hermanns N, Holt R et al. Diabetes Attitudes Wishes and Needs 2 (DAWN2): a multinational, multi-stakeholder study of psychosocial issues in diabetes and person-centred diabetes care. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;99(2):174–184. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.11.016>.
- Баккер К, Апельквист Д, Липски БА, Ван Неттен Д, Шапер НК. Руководство и документы Международной рабочей группы по диабетической стопе 2015 г. по профилактике и лечению заболеваний стопы при диабете: достижение доказательного консенсуса (сокращенная русскоязычная версия). *Раны и раневые инфекции. Журнал имени проф. Б.М. Костюченка*. 2016;3(2):59–70. <https://doi.org/10.17650/2408-9613-2016-3-2-59-70>. Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, Embil J, Kono S, Lavery L et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32(Suppl. 1):45–74. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2699>.
- Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. *Сахарный диабет*. 2021;24(3):204–221. <https://doi.org/10.14341/DM12759>. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM12759>.

7. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107–111. <https://doi.org/10.2991/jegh.k.191028.001>.
8. Пикуза АВ, Рашитов ЛФ, Митронин МИ, Ахунзянов АА, Зарипов НЗ, Герасимов СГ, Габдрахманова АТ. Современные подходы в лечении пациентов с синдромом диабетической стопы. *Лечащий врач*. 2018;(6):78–79. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436990>.
Pikuza AV, Rashitov LF, Mitronin MI, Akhunzyanov AA, Zaripov NZ, Gerasimov SG, Gabdrakhmanova AT. Modern methods of treatment of patients with diabetic foot syndrome. *Lechaschi Vrach*. 2018;(6):78–79. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/2018/06/15436990>.
9. Li D, Yang JY, Wang T, Shen S, Tang H. Risks of diabetic foot syndrome and amputation associated with sodium glucose co-transporter 2 inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Metab*. 2018;44(5):410–414. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.02.001>.
10. Анциферов МБ, Бреговский ВБ, Галстян ГР, Гурьева ИВ, Егорова ДН, Ерошенко АлВ и др. *Синдром диабетической стопы: клинические рекомендации*. М.; 2015. 46 с. Режим доступа: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/kr525_sindrom_diabeticheskoy_stopy.pdf.
11. Кисляков ВА, Оболенский ВН. Качество жизни пациентов в комплексной оценке результатов хирургического лечения. *Справочник врача общей практики*. 2016;(10). Режим доступа: <https://panor.ru/articles/kachestvo-zhizni-patsientov-v-kompleksnoy-otsenke-rezultatov-khirurgicheskogo-lecheniya/75060.html#>.
Kislyakov VA, Obolensky NV. The quality life of patients in the complex assessment results of surgical treatment. *Journal of Family Medicine*. 2016;(10). (In Russ.) Available at: <https://panor.ru/articles/kachestvo-zhizni-patsientov-v-kompleksnoy-otsenke-rezultatov-khirurgicheskogo-lecheniya/75060.html#>.
12. Русанова ЕВ, Ниязатов АГ, Протас ИМ. Роль эндотоксина в развитии гнойно-септических заболеваний и методы его выявления в крови. *Альманах клинической медицины*. 2013;(29):70–73. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2013-29-70-73>.
Rusanova EV, Niyazmatov AG, Protas IM. The role of endotoxin in development of suppurative-septic diseases and methods of endotoxin level determination in blood. *Almanac of Clinical Medicine*. 2013;(29):70–73. (In Russ.) <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2013-29-70-73>.
13. Zolotukhin KN, Kronfeldner H, Samorodov AV. Evaluation of Prognostic Significance of Blood Endotoxin Activity Indicator in Patients with Sepsis. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7(4):43–47. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2017-7-4-43-47>.
14. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP et al. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect Dis*. 2004;190(3):527–534. <https://doi.org/10.1086/422254>.
15. Яковлев МЮ. *Системная эндотоксемия: гомеостаз и общая патология*. М.: Наука; 2021. 184 с. Режим доступа: http://www.patolog.ru/sites/default/files/see_gomeo_i_obshchaya_pat_yakovlev_2021.pdf.
16. Маланicheva ТГ, Закирова АМ, Сулейманова ЗЯ. Эффективность энтеросорбции у детей с бронхиальной астмой, протекающей в условиях эндотоксемии. *Фарматека*. 2017;(1):46–49. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/34382>.
Malanicheva TG, Zakirova AM, Suleymanova ZYa. Effectiveness of enterosorption in children with bronchial asthma and concurrent endotoxemia. *Farmateka*. 2017;(1):46–49. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/en/archive/article/34382>.
17. Красильников ДМ, Пикуза АВ, Миннуллин ММ. Уровень плазменного фибронектина и токсических метаболитов у больных с острой толстокишечной непроходимостью на этапе раннего послеоперационного периода. *Практическая медицина*. 2008;5(29):30–33. Режим доступа: <https://elibrary.ru/leywfd>.
Krasilnikov DM, Pikuza AV, Minnullin MM. The level of plasma fibronectin and toxic metabolites in patients with acute colonic obstruction in the early postoperative period. *Practical Medicine*. 2008;5(29):30–33. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/leywfd>.
18. Wang J, Li Y, Sun H. Lipopolysaccharide – a Target for the Development of Novel Drugs Being Aimed at Gram-Negative Bacteria. *Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Za Zhi*. 2015;32(4):910–913. (In Chinese). Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26710468/>.
19. Расческов АА, Маркелова ММ, Аниховская ИА, Белоглазов ВА, Гордиенко АИ, Мешков МВ и др. Определение этиологии эндотоксиновой агрессии как перспектива повышения эффективности лечебно-профилактического процесса. *Казанский медицинский журнал*. 2022;103(3):467–475. <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-467>.
Raschekov AA, Markelova MM, Anikhovskaya IA, Beloglazov VA, Gordienko AI, Meshkov MV et al. Determination of the endotoxin aggression etiology as a prospect for improving the effectiveness of the treatment-and-prophylactic process. *Kazan Medical Journal*. 2022;103(3):467–475. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2022-467>.
20. Чижиков НВ, Лиходед ВГ, Светухин АМ, Яковлев МЮ. *Эндотоксин кишечной микрофлоры в клинике и патогенезе хронической ишемии нижних конечностей*. Пенза: Пензенский государственный педагогический университет; 2002. 169 с.
21. Окозов ПЛ, Аниховская ИА, Волков ИЕ, Яковлев МЮ. Кишечный эндотоксин в индукции сахарного диабета первого типа. *Физиология человека*. 2011;37(2):138–141. Режим доступа: <https://elibrary.ru/nsyozz>.
Okorokov PL, Anikhovskaya IA, Volkov IE, Yakovlev MYu. Intestinal endotoxin like a trigger of type 1 diabetes. *Human Physiology*. 2011;37(2):138–141. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/nsyozz>.
22. Дунаевская СС, Сачивко КВ, Косик АА, Бережная МА, Наркевич АН. Интегральные гематологические индексы как маркер развития пострезекционной печеночной недостаточности. *РМЖ*. 2021;(6):101–104. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Integralnyye_gematologicheskie_indeksy_kak_marker_razvitiya_postrezekcionnoy_pechenochnoy_nedostatochnosti/.
Dunaevskaya SS, Sachivko KV, Kosik AA, Berezhnaya MA, Narkevich AN. Integral hematological indices as a marker of the postresection liver failure. *RMJ*. 2021;(6):101–104. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Integralnyye_gematologicheskie_indeksy_kak_marker_razvitiya_postrezekcionnoy_pechenochnoy_nedostatochnosti/.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.М. Закиров, А.В. Пикуза

Концепция и дизайн исследования – А.В. Пикуза, А.М. Закиров

Написание текста – А.М. Закиров, А.В. Пикуза, А.А. Ахунзянов, А.А. Пикуза

Сбор и обработка материала – А.В. Пикуза, А.М. Закиров, А.А. Ахунзянов, А.А. Пикуза

Обзор литературы – А.В. Пикуза, А.М. Закиров, А.А. Ахунзянов, А.А. Пикуза

Перевод на английский язык – А.А. Пикуза

Анализ материала – А.В. Пикуза, А.М. Закиров, А.А. Ахунзянов

Статистическая обработка – А.М. Закиров, А.В. Пикуза, А.А. Ахунзянов, А.А. Пикуза

Редактирование – А.М. Закиров, А.В. Пикуза, А.А. Ахунзянов

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Пикуза, А.М. Закиров

Contribution of authors:

Concept of the article – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza

Study concept and design – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov

Text development – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza, Airat A. Akhunzyanov, Artur A. Pikuza

Collection and processing of material – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza, Airat A. Akhunzyanov, Artur A. Pikuza

Literature review – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza, Airat A. Akhunzyanov, Artur A. Pikuza

Translation into English – Artur A. Pikuza

Material analysis – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov, Airat A. Akhunzyanov

Statistical processing – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza, Airat A. Akhunzyanov, Artur A. Pikuza

Editing – Azat M. Zakirov, Aleksey V. Pikuza, Airat A. Akhunzyanov

Approval of the final version of the article – Aleksey V. Pikuza, Azat M. Zakirov

Информация об авторах:

Пикуза Алексей Валерьевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургических болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; pikuza74@mail.ru

Закиров Азат Мидхатович, хирург высшей квалификационной категории, врач отделения хирургии №2, Центр экстренной медицины городской клинической больницы №7 имени М.Н. Садыкова; 420103, Россия, Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54; azakirova@gmail.com

Ахунзянов Айрат Алмазович, к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Пикуза Артур Алексеевич, студент стоматологического факультета, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Information about authors:

Aleksey V. Pikuza, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; pikuza74@mail.ru

Azat M. Zakirov, Surgeon of the Highest Qualification Category, Doctor of the Department of Surgery No. 2, Center for Emergency Medicine of the City Clinical Hospital No. 7 named after M.N. Sadykov; 54, Marshal Chuikov St., Kazan, 420103, Russia; azakirova@gmail.com

Airat A. Akhunzyanov, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Diseases, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Artur A. Pikuza, Student of the Dentistry Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia