

Халеев Иван Александрович

**ПУТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ РОЖЕ С СЕПСИСОМ**

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Волгоград – 2023

Работа выполнена в ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Шапкин Юрий Григорьевич

Официальные оппоненты:

Самарцев Владимир Аркадьевич – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава РФ, заведующий кафедрой общей хирургии №1

Андреев Александр Алексеевич – д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, профессор кафедры общей и амбулаторной хирургии

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «___»_____2023 года в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.03 по присуждению ученой степени (доктора) кандидата медицинских наук при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, по адресу: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400131, пл. Павших Борцов, 1) и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
д.м.н., профессор

Вейсгейм Людмила Дмитриевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Гнойно-воспалительные заболевания кожи и мягких тканей продолжают оставаться наиболее частой причиной обращения пациентов за хирургической помощью. При этом в 30–40% наблюдений они становятся источником развития хирургического сепсиса (Белобородов В.Б., 2017; Голобоков Г.С., 2019; Склизков Д.С. и соавт., 2019, Андреев А.А. и соавт. 2022). Среди массы гнойно-воспалительной патологии мягких тканей отдельно стоит выделять стрептококковую инфекцию, характеризующуюся множественностью клинических проявлений при одном виде микроорганизма – от локальных гнойников до тяжёлых форм некротической инфекции с явлениями органной дисфункции (Гостищев В.К. и соавт, 2015; Sahin A. et al., 2022). При этом одной из самых многочисленных групп пациентов со стрептококковой инфекцией в гнойном хирургическом отделении являются больные различными формами рожи (Андреев А.А., 2014). Лечение больных тяжёлыми формами рожи, является одной из нерешённых проблем хирургической инфекции. Развитие сепсиса при наличии у больных сопутствующих заболеваний, предрасполагающих к стрептококковой инфекции, как местных, так и системных затрудняет лечение и ухудшает прогноз у данной категории пациентов. Ввиду чего сложности в лечении больных с тяжёлыми формами рожи складываются из необходимости контролировать течение местного инфекционного процесса, коррекцию сопутствующей патологии и лечение сепсиса.

Принятие диагностических критериев в концепции «Sepsis-3» в 2016 г. не привело к пересмотру фундаментальных аспектов патогенеза сепсиса, в частности, роли системного воспаления и механизмов формирования органных дисфункций (M. Singer, 2016; Devia Jaramillo G. et al, 2022). Поэтому поиск и апробация новых направлений в комплексном лечении сепсиса продолжают оставаться актуальными задачами хирургии (Земляной А.Б., 2017), среди которых перспективным является изучение дисфункции

эндотелия (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2017, Стойко Ю.М. и соавт., 2018, Самарцев В.А. и соавт., 2018г).

Степень научной разработанности темы исследования

Специалистами в области хирургической инфекции среди новых подходов лечению сепсиса выделяют как полностью теоретические, находящиеся на стадии изучения, так и перспективные направления, имеющие клинические результаты (Бархатова Н.А. и соавт., 2015; Мальцева Л.А. и соавт., 2019).

Среди перспективных направлений, на наш взгляд, одним из наиболее заслуживающих дальнейшего изучения является коррекция эндотелиальной дисфункции при сепсисе (Гельфанд Б.Р. и соавт., 2017, Самарцев В.А. и соавт., 2018).

Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия (ЭД) при воспалении (Ильина, Я.Ю. и соавт., 2019; Калинин Р.Е. и соавт., 2019). Под действием цитокинов эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности определенные молекулы адгезии, которые обеспечивают механическое взаимодействие лейкоцитов и сосудистой стенки в иммунном и воспалительном ответе (E.P. Schmidt, 2016).

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с сепсисом на фоне рожи посредством осуществления комплексного подхода к диагностике и коррекции дисфункции эндотелия.

Задачи исследования

1. Провести сравнительную оценку различных подходов к диагностике сепсиса у больных тяжёлыми формами рожи и определить их прогностическую значимость.

2. Оценить динамику содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при различных формах рожи в сопоставлении с тяжестью состояния больных и клиническим течением заболевания.

3. На основании определения уровня свободных сосудистых молекул адгезии оценить прогностическую значимость дисфункции эндотелия в качестве раннего маркера формирования органных дисфункций при роже.

4. Оптимизировать хирургическую тактику при тяжёлых формах рожи введением в комплекс лечения направления коррекции эндотелиальной дисфункции и оценить эффективность её применения в клинической практике.

Научная новизна

1. Изучена динамика содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при различных формах рожи в сопоставлении с тяжестью проявления системного воспаления и тяжестью хирургического сепсиса у больных рожей.

2. Установлено, что тяжесть ЭД соответствует тяжести и прогрессированию органной недостаточности при сепсисе у пациентов с тяжёлыми формами рожи нижних конечностей, опережая рутинные клинικο-лабораторные показатели на 24-48 часов ($p < 0,05$).

3. Доказана клиническая эффективность применения препарата «Детралекс» саше в коррекции эндотелиальной дисфункции у больных с сепсисом вследствие тяжёлых форм рожи нижних конечностей ($p < 0,05$).

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенного исследования определены значения показателей дисфункции эндотелия, являющиеся доклиническими предикторами формирования органной недостаточности. Внедрен в практику оптимизированный алгоритм лечения больных тяжёлыми формами рожи с применением препаратов на основе флавоноидов, позволяющий уменьшить отек конечности, уменьшив частоту развития гнойных осложнений, а также снизить активность системного воспаления и органных дисфункций.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания с использованием системного подхода, основанного на методах доказательной медицины. В

работе использованы библиографические, эпидемиологические, клинические, аналитические и статистические методы исследования.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов деструктивными формами рожи нижних конечностей и лимфовенозной недостаточностью использование концепции ССВР позволяет своевременно выявлять группы лиц, угрожаемых по развитию сепсиса.
2. Динамика уровня ССМА у пациентов тяжёлыми формами рожи нижних конечностей и лимфовенозной недостаточностью отражает как тяжесть системного воспаления, так и органной недостаточности, а также служит ранним предиктором развития сепсиса у данной категории больных.
3. Коррекция эндотелиальной дисфункции становится достоверно значимым патогенетическим направлением в лечении пациентов тяжёлыми формами рожи нижних конечностей, позволяющим проводить профилактику развития поздней органной недостаточности и эффективно купировать явления местного воспаления.

Личный вклад автора в исследование

Проведен анализ медицинских карт у пациентов с рожей, лечившихся в ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №2 им. В.И. Разумовского» и ГУЗ «Саратовская государственная клиническая больница №6 им. В.Н. Кошелева» в период с 2008 по 2021г. Ведение разработанных для данного исследования компьютерных баз данных обследованных и оперированных больных рожей нижних конечностей и сепсисом осуществлялось лично автором в соответствии с фактическими данными, датой проведенного исследования, фамилией обследуемого. Автор самостоятельно провел статистический анализ полученных результатов. Первичная документация содержит блок о проведении обработки цифрового материала методами вариационной статистики с использованием методов анализа количественных и номинальных данных, а также прогностического анализа с помощью программ Microsoft Office Excel 2013, на «iCore 7» в среде Windows 10, анализ и построение ROC-кривых проводили в приложении

Medcalc 11.1.5. Доля участия автора в организации сбора и накопления научного материала – 100%, обработка, анализ и обобщение полученных данных – более 85%.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в работу гнойно-хирургических отделений ГУЗ «СГКБ №6 им. академика В.Н. Кошелева» г. Саратова и ГАУЗ «ЭГКБ №1» г.Энгельса. Материалы работы используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами по курсу «Общая хирургия» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации».

Степень достоверности работы

Степень достоверности полученных в диссертационном исследовании данных определяется дизайном открытого сравнительного клинического исследование в параллельных группах, сформированных на основании данных клинико-инструментальных методов обследования исследования с применением критериев доказательной медицины и оценкой эффективности, а также достаточным объемом и репрезентативным характером выборки обследуемых пациентов, использованием современных методов клинического, лабораторного и инструментального обследования. Используемые статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически вытекают из полученных данных.

Апробация работы

Основные положения диссертации обсуждены на следующих научно-практических конференциях: Санкт-Петербургском септическом форуме (Санкт-Петербург, 2019), XI Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (Ярославль, 2020), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы хирургической помощи»

(Саратов, 2022), III Съезде Хирургов Приволжского Федерального округа (Нижний Новгород, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии Федерального государственного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения 31.01.2023г.

Реализация результатов исследования

Материалы диссертации используются в учебном процессе при чтении лекций и проведении практических занятий со студентами по курсу «Общая хирургия» в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Связь с планом научных исследований

Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации «Разработка новых методов диагностики, профилактики и лечения в хирургии и ангиологии» регистрационный номер НИОКТР АААА-А18-118101590032-1 от 09.10.2018.

Тема утверждена Ученым Советом педиатрического и фармацевтического факультетов ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ» Минздрава России от 16 ноября 2022 г. № 6.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, из них 3 опубликованы в журналах, включенных в перечень ВАК при Министерстве образования и науки РФ на соискание ученой степени кандидата наук.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Научные положения диссертации соответствует пунктам 1,2,4 паспорта

специальности 3.1.9 - Хирургия.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 116 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, главы результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического указателя литературы, состоящего из 101 отечественных и 69 иностранных источников. Диссертация иллюстрирована 7 рисунками и 17 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объекты и методы исследования

Таблица 1- Программа исследования

№	Этапы	Первичный материал	Методы	Единицы наблюдения
1	Анализ отечественных и зарубежных источников литературы по изучению распространенности тяжелых форм рожи и сепсиса, значимости эндотелиальной дисфункции в патогенезе ГВЗ (2016-2022гг)	68 источников зарубежной и 102 источников отечественной литературы	Библиографический	Источники литературы
2	1. Сравнительная оценка различных подходов к диагностике сепсиса у больных тяжёлыми формами рожи и определение их прогностической значимости (2016- 2019гг) 2. Анализ проблемных вопросов лечения больных тяжёлыми формами рожи (2016-2019гг) 3. Изучение результатов лечения больных тяжёлыми формами рожи (2016-2019гг)	История болезни	Эпидемиологический Аналитический Клинический	Пациенты с тяжёлыми формами рожи
3	1. Анализ динамики содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при различных формах рожи в сопоставлении с тяжестью состояния больных и клиническим течением заболевания (2017-2020гг) 2. Анализ результатов лечения пациентов с введением в схему лечения коррекции эндотелиальной дисфункции (2018-2022гг) 3. Статистический анализ с изучением роли коррекции эндотелиальной дисфункции (2019-2022гг)	Результаты диссертационного исследования Первичная медицинская документация	Математический Описательный Статистический	Пациенты с тяжёлыми формами рожи

4	1. Разработка моделей прогнозирования ранних и поздних органных дисфункции у пациентов с тяжелыми формами рожи (2021-2022гг) 2. Публикация результатов исследования (2019-2021гг)	Результаты диссертационного исследования Первичная медицинская документация	Клинический Аналитический Описательный	Пациенты с тяжелыми формами рожи
5	1. Оценка эффективности коррекции эндотелиальной дисфункции (2022г) 3. Обоснование и внедрение индивидуальных схем профилактики эндотелиальной дисфункции в клиническую практику (2022г) 4. Публикация результатов работы (2021-2022г)	Результаты диссертационного исследования	Аналитический Описательный	Пациенты с тяжелыми формами рожи

Дизайн исследования: открытое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах, сформированных на основании данных клинико-лабораторных методов обследования.

Планирование и проведение исследования было основано на принципах биоэтики и Надлежащей Клинической Практики, этические риски были минимальными. Выводы сделаны на основании результатов, полученных в ходе наблюдений и обработанных статистическими методами.

Все пациенты давали информированное согласие на участие в исследовании. В соответствии с правилами GCP (Good Clinical Practices), в исследование включались больные, не относящиеся к «уязвимым» социальным группам.

Объекты и методы клинического исследования

Исследование проведено на кафедре общей хирургии СГМУ на базах отделений гнойной хирургии ГУЗ ГКБ №6 им. академика В.Н. Кошелева г. Саратова и ГУЗ ГКБ №2 им. В.И. Разумовского г. Саратова с 2008 по 2021 год.

Клиническим материалом для настоящей работы служило изучение результатов обследования и комплексного лечения 126 больных тяжелыми формами рожи, находившихся на стационарном лечении в гнойных хирургических отделениях клиник.

Основную группу составили 50 пациентов, лечение которых в послеоперационном периоде проводилось по разработанному нами методу. 76

пациентов, получивших лечение по ранее использовавшимся методикам, включены в группу сравнения. Двадцать человек составили группу сопоставления – лица-добровольцы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии с группами пациентов, не имеющие как гнойно-воспалительного процесса, так и декомпенсации соматических заболеваний. Группа сформирована с целью определения условных нормальных значений изучаемых показателей.

Критерии включения

Распространенная рожа с локализацией на нижних конечностях и явлениями лимфовенозной недостаточности; возраст больного старше 45 лет; признаки системной воспалительной реакции в момент госпитализации или в анамнезе.

Критерии исключения

Пациенты с рожей другой локализации; пациенты, у которых возникновение рожи происходило при злокачественных новообразованиях любой локализации; пациенты с явлениями сердечной недостаточности IIБ-III ст. и декомпенсированной артериальной недостаточностью нижних конечностей; пациенты с единственной нижней конечностью; летальные случаи.

В целом по локализации процесса и возрасту как основная группа, так и группа сравнения сопоставимы с генеральной совокупностью (общим числом больных за данный период 1814 человек) на 91,4%.

Женщины составили 82%, мужчины 18%: в основной группе 40 и 10, в группе сравнения 62 и 14 человек соответственно. Средний возраст больных варьировал от 45 до 74 лет и составил $62 \pm 5,3$ года, в основной группе $66 \pm 3,7$ года, в группе сравнения $62 \pm 2,8$ года ($p > 0,05$).

В своей работе мы придерживаемся классификации Черкасова В.Л. (1990), однако мы выделяем некротическую форму заболевания. К этой форме для более удобной стратификации больных по группам включены и буллезно-

некротические варианты течения при сочетании булл и некрозов, при этом ведущим фактором считали именно присутствие некрозов.

Преобладающей формой заболевания в обеих группах являлась буллезная форма, которая в целом составила 71%, эритематозная рожа – 19%, на некротические формы пришлось 10%.

В качестве фоновой патологии в обеих группах выступали заболевания сердечно-сосудистой системы с патологией артериального, венозного и лимфатического русла. Практически, каждый 5 пациент страдал сахарным диабетом и ожирением. У некоторых пациентов выявлено до 4 сопутствующих заболеваний.

Пациенты были госпитализированы в разные сроки от начала проявления первых признаков заболевания. Большинство из них доставлено в стационар через 5–7 дней после начала заболевания. По срокам догоспитального периода отличий в группах пациентов не отмечено. Запоздалое поступление в стационар связано с поздним обращением за медицинской помощью и самолечением.

Нами изучено распределение пациентов в зависимости от частоты рецидива инфекции. Так в основной группе 66% составили больные первичной рожей, 14% повторной и 20% рецидивирующей рожей. В группе сравнения – 56% первичная форма, 22% повторная, 22% рецидивирующая рожа ($p > 0,05$).

Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам, сопутствующей патологии, срокам от начала заболевания до момента поступления в стационар и локализации патологического процесса.

Статистическую обработку результатов проводили вариационно-статистическим методом с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2013, на «iCore 7» в среде Windows 10, кроме того построение диаграмм проводили в приложении Medcalc 11.1.5. Для изученных количественных параметров, определяли минимальное (Min) и максимальное

(Max) значения, среднюю арифметическую (M), ошибку средней арифметической (m), стандартное отклонение (s), медиану (Me), 25 и 75% процентели. Для определения значимости различий между исследуемыми признаками использовали параметрические и непараметрические критерии статистики (t-критерий Стьюдента – для количественных признаков и Хи-квадрат (χ^2) – для качественных признаков. Из непараметрических методик использовался критерий U-критерия Манна-Уитни. Для оценки прогностически неблагоприятных значений уровня ССМА использовали построение и сравнение ROC-кривых. При оценке динамики лабораторных показателей выраженности ЭД в группах применяли дисперсионный анализ повторных измерений. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Методы обследования больных

Основным критерием в динамической оценке локальных изменений являлась регистрация отека конечности, длительности его сохранения. С целью оценки степени отека нами рассчитывался показатель «динамики отёка», модифицированный нами показатель Ураткова Е.Ф. (1983), а также регистрация распространения гнойно-некротического процесса.

В начале исследования оценку общего состояния больного проводили с учетом выраженности синдрома системной воспалительной реакции по критериям диагностики сепсиса и классификации ACC/SCCM (1992 г. Калуга 2004), с 2016 согласно критериям «Sepsis-3» с использованием шкалы SOFA.

Как видно из данных табл. 2 достоверных различий в клинических формах и тяжести состояния в исследуемых группах не было.

Таблица 2 - Распределение больных в зависимости от формы заболевания и тяжести течения

Форма рожи	Значения органной дисфункции по шкале SOFA, (балл, n) в группах пациентов с различными формами рожи			
	0-1	2-3	4-5	6 и более
основная группа				
эритематозная	9	1	0	0
буллезная	18	5	4	3
некротическая	0	2	3	5
группа сравнения				
эритематозная	10	4	0	0
буллезная	20	15	7	5
некротическая	0	6	4	5

Методы лабораторной регистрации эндотелиальной дисфункции

В своей работе в качестве наиболее специфичных и чувствительных маркеров эндотелиальной дисфункции нами выбраны методики по определению в плазме свободных сосудистых молекул адгезии. Определяли следующие показатели sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin методом твердотельного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов (BMS201, BMS232, BMS205) фирмы BenderMedsystems (Австрия). Забор крови осуществляли у пациентов в определенные сроки: при поступлении, после купирования основного симптома системного воспаления – фебрильной температуры (3-6 сутки после госпитализации – 10-14 сутки с момента заболевания), перед выпиской.

Методы хирургического и местного лечения больных с рожей

Из общего числа пациентов оперировано 34 человека. Хирургическое вмешательство проводили только после стабилизации гемодинамики пациента. Объем вмешательств включал некрэктомию и вскрытие гнойных затеков. При выполнении операции основным принципом мы считали удаление только явно нежизнеспособных тканей. При дальнейшем формировании некроза, он удалялся во время проведения перевязки.

Хирургические вмешательства у 32 пациентов выполнены под общим обезболиванием, 2 гнойника удалось вскрыть под местной анестезией. Местное лечение проводили в соответствии с общими принципами лечения гнойных ран. Неотъемлемым мероприятием в борьбе с прогрессирующим отеком считали придание возвышенного положения конечности.

Характеристика проводимого медикаментозного лечения

Ведущим направлением в лечении пациентов с рожей являлась антибактериальная терапия, проводимая с учетом клинического течения заболевания и с учетом результатов бактериологического исследования по определению чувствительности к антибактериальным препаратам. Активно проводили дезинтоксикационную, противовоспалительную терапию; применяли десенсебилизирующие препараты. В случае лечения пациента в ПИТ объем инфузионной терапии назначался анестезиологом-реаниматологом. Коррекция сопутствующей патологии проводилась соответствующим специалистом – терапевтом, эндокринологом, кардиологом.

Коррекция дисфункции эндотелия

При выборе нового направления лечения принималась во внимание возможность обоснования применения дополнительного препарата в комплексном лечении пациентов с тяжелыми формами рожи. На рынке лекарственных препаратов среди флавоноидов в настоящее время присутствуют лишь препараты на основе аналогов гесперидина. Среди относительного разнообразия коммерческих препаратов наше внимание обращено на препарат «Детралекс» в форме суспензии – саше (Юнитер Ликвид Мануфэкчуриг, Франция).

Препарат применяли в максимальных терапевтических дозах – 3000 мг/сут (по 1000 мг (содержимое 1 саше) утром, днем и вечером) в течение 4 дней, затем - по 2000 мг/сут (по 1000 мг (содержимое 1 саше) утром и вечером). Препарат применялся на протяжении всего периода госпитализации.

Применение именно препарата «Детралекс» патогенетически обосновано с учетом имеющихся показаний: коррекция венозной и

лимфатической недостаточности нижних конечностей, последняя имеет место в 100% случаев заболеваний тяжёлыми формами рожни нижних конечностей, что одобрено локальным Комитетом по Этике ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ» Минздрава России – протокол 4 от 20.04.2019г.

При проведении исследования никакой спонсорской поддержки со стороны производителя не имело место. Конфликт интересов не заявляется.

Результаты собственных исследований.

Исследования в группе сравнения

В настоящее время с позиций современной концепции сепсиса в рамках органной дисфункции даже при купировании признаков ССВР у пациента с гнойным процессом прогресс органной недостаточности рассматривается как сепсис с поздней органной дисфункцией и требует коррекции проводимого лечения, а регистрация органной недостаточности рассматривается как поздняя органная недостаточность.

Нами установлено, что основными проявлениями органной дисфункции у пациентов в первые несколько суток с момента поступления являлись нестабильная гемодинамика, коагулопатия, острое повреждение почек, нарушения ЦНС вследствие интоксикации. В то же время при длительном течении патологического процесса и относительного снижения активности ССВР мы регистрируем проявления острого повреждения почек, как основного лабораторного критерия сепсиса. Так же часто выявляется тромбоцитопения, что связано с патоморфологией рожни, длительным воздействием на костный мозг медиаторов воспаления, а также, в ряде случаев, связано с кровопотерей при некрэктомии.

Развитие представленных вариантов поздней органной недостаточности, на наш взгляд, связано с прогрессированием поражения почек при сахарном диабете, артериальной гипертензии и висцеральном атеросклерозе. Однако отсутствие лабораторных маркеров почечной недостаточности в первые дни заболевания с последующей регистрацией почечной дисфункции на фоне гнойной инфекции в настоящее согласно концепции Sepsis 3 время также

рассматривается как критерий сепсиса (увеличение тяжести состояния по шкале SOFA +2 и более баллов).

Оценка дисфункции эндотелия в сопоставлении с клинической картиной заболевания в группе сравнения

Для оценки степени ЭД мы провели ретроспективное ранжирование больных по степени тяжести состояния: ССВР, SOFA до 6 баллов и 6 и более баллов, как самые тяжёлые проявления органных дисфункций.

Оценки ЭД в группе сравнения проводили в следующие сроки. На момент поступления регистрировали у всех пациентов (76 человек). Затем по купированию ССВР у всех больных, и при выписке, отражавшей купирование, как местного, так и системного воспаления также у всех больных.

Анализ уровня ССМА, показал, что у больных с тяжёлыми формами стрептококковой инфекции в момент поступления отмечается значительное повышение плазменного уровня sICAM-1 (от 1,8 до 6 раз превышающее нормальные значения). При этом в группах пациентов, имевших органную дисфункцию и группе пациентов с ССВР, показатели sICAM-1 также достоверно различаются (выше, примерно, в 1,5 раза у больных с сепсисом, $p < 0,01$). У пациентов, не имевших явлений органных дисфункций, при выписке мы не фиксировали достоверных различий уровня sICAM-1 по отношению к условной норме, однако в группе пациентов, имевших органные дисфункции, сохраняется достоверно высокий уровень sICAM-1 при выписке по отношению к нормальным показателям.

Оценивая динамику sVCAM-1, отмечено, что при поступлении у больных отмечается достоверное по отношению к нормальным значениям повышение уровня ССМА данной категории. Наблюдается восьмикратное повышение уровня sVCAM-1, достоверно не различающееся в группах системного воспалительного ответа и сепсиса. Кроме того, у пациентов, имевших более тяжёлые проявления органных дисфункций, после купирования ССВР сохраняется достоверно повышенный уровень sVCAM-1. По стабилизации состояния достоверные различия значений sVCAM-1

регистрируются в группах, имевших явления сосудистой недостаточности и группе септических пациентов. При этом также сохраняются достоверно высокие значения sVCAM-1 при выписке пациентов независимо от тяжести инфекции.

Рассматривая изменения уровня sE-selectin, необходимо отметить, что имеются достоверные отличия содержания sE-selectin в группах с септических пациентов и пациентов с ССВР. Также отмечается достоверное, почти семикратное возрастание концентрации данных молекул адгезии по отношению к нормальным показателям. В динамике после купирования явлений системного воспаления достоверных различий в уровне sE-selectin в группах пациентов не наблюдается, а при выздоровлении их уровень не имеет достоверных отличий и соответствует нормальным значениям.

Полученные результаты свидетельствуют не только о физиологической активации эндотелия в процессе инфекционного воспаления, но и о тяжёлой дисфункции эндотелия при синдроме системной воспалительной реакции. При этом развитие у пациента органных дисфункций (сепсиса согласно последней концепции) характеризуется более тяжёлыми проявлениями повреждения эндотелия.

Для оценки значимости ССМА в диагностике органных дисфункций мы использовали построение ROC-кривых ретроспективно с учетом клинико-лабораторных данных и исхода у каждого пациента в конкретный момент времени. При поступлении пациента или развитии ранних органных дисфункций мы использовали начальные значения ССМА, при формировании поздних органных дисфункций использовали значения на момент клинической регистрации органной недостаточности.

Полученные данные показали, что sE-selectin и sVCAM достоверно свидетельствуют о развитии органных дисфункций. Для расчета пороговых значений показателей провели построение ROC-кривых по каждому показателю в отдельности. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка значимости ССМА в диагностике органичных дисфункций

ССМА	Чувствительность	Специфичность	AUC	Пороговое значение (нг/мл)	Статистическая достоверность
sE-selectin	80,9%	51,7%	0,667	до 770	p < 0,0114
sVCAM	95,7%	93,1%	0,989	от 1400	p < 0,0001

с DeLong et al., 1988 (данные программы Medcalc 11.5.0.0)

Из данных, представленных в таблице 3 видно, что при пороговом значении уровня sE-selectin до 770 нг/мл достоверно отмечается развитие органичных дисфункций, регистрируемых рутинными клинико-лабораторными методами. При этом чувствительность показателя 81%, а специфичность 52%.

Определение уровня sVCAM-1 является высокочувствительным (95,7%) и специфичным (93,1%) методом как регистрации органичных дисфункций, так и предиктором развития поздней органной недостаточности с пороговым значением более 1400 нг/мл.

Результаты лечения больных основной группы.

На фоне проведенного лечения с включением в схему лечения коррекции ЭД, отмечается, что имеет место тенденция к снижению частоты формирования ранних органичных дисфункций и проводимое лечение достоверно снижает частоту развития поздней органной недостаточности, которая не зафиксирована ни в одном случае, при исходной сопоставимой тяжести состояния и формы рожи.

Динамика клинического течения отразилась на лабораторных показателях тяжести ССВР по его купированию.

Анализ результатов лабораторных показателей в основной группе пациентов показал, что при использовании флавоноидов в форме препарата «Детралекс» саше в комплексном лечении больных тяжёлыми формами рожи, позволяет достоверно снизить количество ССМА к моменту клинического выздоровления по отношению к группе сравнения, при этом уровень sICAM-1 и sE-selectin снижается до нормальных показателей (p < 0,05).

Применение направления коррекции ЭД также положительно отразилось на местном течении воспалительного процесса. В обеих группах пациентов при госпитализации отек конечности достигал в среднем $12 \pm 4,2$ см. На фоне проводимого лечения отмечается более быстрое купирование отека конечности, что в 95% случаев привело его полному купированию по отношению к исходным размерам конечности, что достоверно меньше по отношению к группе сравнения, в которой сохранялся отек конечности от +3 до +5 см.

Длительное сохранение отека конечности как благоприятной среды для прогрессирования инфекционного процесса у пациентов группы сравнения отразилось на частоте хирургических вмешательств в группах (структура представлена в табл. 4).

Таблица 4 - Частота и характер проводимого хирургического лечения в группах пациентов

Форма заболевания	Группа больных, n			
	сравнения, n=76		основная, n=50	
	некрэктомия (с анестезией)	вскрытие гнойника	некрэктомия (с анестезией)	вскрытие гнойника
эритематозная	-	3	-	-
буллезная	-	17*	-	4*
некротическая	6	-	4	-
всего	6	20	4	4*

* χ^2 Пирсона – $p < 0,05$, различия достоверны по отношению к соответствующему показателю

В представленных в табл. 4 данных видно, что включение в схему лечения направления эндотелиопротекции в основной группе позволила статистически достоверно уменьшить количество хирургических вмешательств ($p < 0,05$), в первую очередь, за счет снижения оперативной активности у пациентов с буллезной розей, что обусловлено, быстрым купированием отека конечности.

ВЫВОДЫ

1. Сравнительный ретроспективный анализ различных подходов к диагностике сепсиса у пациентов с тяжёлыми формами рожки показал, что при диагностике сепсиса с позиций системной воспалительной реакции у пациентов с рожкой имеет место в 53% гипердиагностика сепсиса. В то же время, в 29% случаев органная недостаточность не регистрируется при манифестации местных проявлений заболевания, но прогрессивно нарастает в динамике. При этом у пациентов с некротическими формами рожки с тремя и более проявлениями ССВР, постановка диагноза сепсис превентивно правомерна уже при госпитализации даже при отсутствии органных дисфункций, которые регистрируются в ближайшие двое суток в 100% клинических наблюдений.

2. Уровень свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin у пациентов с тяжёлыми формами рожки отражает тяжесть системного воспаления, т.к. при выявлении симптомов ССВР он возрастает в 4,5-5 раз. При развитии явлений органных дисфункций sICAM-1 увеличивается в среднем шестикратно, sVCAM-1 десятикратно, sE-selectin – семикратно по отношению к условной норме. При регистрации клинического выздоровления у пациентов, имевших органные дисфункции, сохраняются достоверно высокие уровни sICAM-1 и sVCAM-1 по отношению к условной норме.

3. У пациентов с тяжёлыми формами рожки определение уровня sVCAM-1 является высокочувствительным (95,7%) и специфичным (93,1%) методом ($p < 0,0001$, $AUC = 0,989$), как доклинической регистрации ранних органных дисфункций, так и предиктором развития поздней органной недостаточности с пороговым значением более 1400 нг/мл.

4. Применение флавоноидов в форме «Детралекс» саше в комплексном лечении больных тяжёлыми формами рожки позволяет успешно корригировать явления эндотелиальной дисфункции: предотвратить развитие поздних органных дисфункций, нормализовать уровень ССМА по развитию

клинического выздоровления достоверно улучшить динамику местного воспаления и купировать отёк конечности.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При поступлении пациента с рожей первоочередными мероприятиями считать оценку состояния пациента с позиций ССВР. В случае отсутствия явлений органных дисфункций требуется динамический контроль состояния пациента по шкале SOFA. При наличии 3 и более признаков ССВР без органных дисфункций в момент поступления и некротических формах инфекции больные должны рассматриваться как потенциально септические, с лечением по соответствующим стандартам с использованием направления эндотелиопротекции.

2. В момент поступления целесообразно проводить анализ ССМА, при повышении уровня sE-selectin до 770нг/мл или sVCAM-1 более 1400 нг/мл независимо от тяжести состояния целесообразно лечение пациента в условиях ПИТ, как у пациента с сепсисом и риском развития ИТШ.

3. При уровне sVCAM-1 более 1400 нг/мл у пациента с клинически купированными признаками синдрома системного воспаления в ближайшие сутки с вероятностью 93% будут регистрироваться поздние органные дисфункции, что требует «внепланового» дообследования больного согласно протоколу SOFA.

4. С момента госпитализации пациента необходимо использование препарата Детралекс – 3000 мг/сут (по 1000 мг (содержимое 1 саше) утром, днем и вечером) в течение 4 дней, затем – по 2000 мг/сут (по 1000 мг (содержимое 1 саше) утром и вечером) в течение последующих суток госпитализации.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ДИССЕРТАЦИИ

1. **Халеев И.А.** Органная недостаточность и эндотелиальная дисфункция у больных с хирургической инфекцией кожи стрептококковой этиологии/ Халеев И.А., Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Селиверстов П.А., Петрова Е.Ф.// **Современные проблемы науки и образования.** 2021. № 3. С. 148.
2. **Халеев И.А.** Маркеры дисфункции эндотелия в прогнозе развития органной недостаточности у больных с тяжёлыми формами рожи/ Халеев И.А., Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Селиверстов П.А.// **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.** 2021. № 11. С. 215-221.
3. **Халеев И.А.** Органная дисфункция у больных сепсисом на фоне поверхностной стрептококковой инфекции/ Шапкин Ю.Г., Халеев И.А., Селиверстов П.А.// В сборнике: «Нестираемые скрижали: Сепсис et cetera» Сборник материалов конференции Ассоциации общих хирургов, приуроченной к юбилею кафедры общей хирургии ЯГМУ. Ярославль, 2020. С. 192-193.
4. **Халеев И.А.** Концепция сепсис-3 в группе больных тяжёлыми формами рожи - что изменилось в практическом аспекте?/ Шапкин Ю.Г., Халеев И.А., Стекольников Н.Ю., Мухаев И.Р.// **Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки.** 2019. № 1. С. 140-143.
5. **Халеев И.А.** Эндотелиальная дисфункция - неизученная органная недостаточность при хирургическом сепсисе./ Халеев И.А., Шапкин Ю.Г.// Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Санкт-Петербургский септический форум-2019» СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2019. – С. 142.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

CCBP(SIRS) – синдром системной воспалительной реакции
 CCMA – свободные сосудистые молекулы адгезии
 ПИТ- палата интенсивной терапии
 sICAM-1 - растворимая межклеточная молекула адгезии
 sVCAM-1 - растворимая сосудистая молекула адгезии
 ПХТ - полихимиотерапия
 ИТШ – инфекционно-токсический (септический) шок
 ЭД – Эндотелиальная дисфункция
 ХВН – Хроническая венозная недостаточность

ХАЛЕЕВ ИВАН АЛЕКСАНДРОВИЧ

ПУТИ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ
ПРИ РОЖЕ С СЕПСИСОМ

3.1.9. – Хирургия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Волгоград - 2023г.

Подписано в печать _____

Формат 06х84/16. Печать цифровая. Бумага обычная.

Усл.печ.л.1,0. Тираж 100 экз

Заказ №_____.

Типография