

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САРАТОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ им. В.И. РАЗУМОВСКОГО МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Халеев Иван Александрович

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

3.1.9. – Хирургия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук, профессор
Шапкин Юрий Григорьевич

Саратов – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | стр. |
|--|------|
| Список сокращений | 4 |
| Введение | 5 |
| Глава 1. Роль и место эндотелиальной дисфункции в патогенезе гнойно-воспалительных заболеваний (обзор литературы) | 12 |
| 1.1. Распространенность стрептококковой инфекции в хирургии..... | 12 |
| 1.2. Рожь в структуре стрептококковой инфекции. Этиопатогенез. Основные направления течения..... | 13 |
| 1.3. Сепсис..... | 15 |
| 1.3.1. Роль эндотелия в развитии воспалительного ответа..... | 25 |
| 1.3.2. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции..... | 26 |
| 1.4. Эндотелиальная дисфункция в клинической практике, методы диагностики и коррекции | 31 |
| Глава 2. Материалы и методы исследования | 35 |
| 2.1. Характеристика клинического материала | 35 |
| 2.2. Методы обследования больных..... | 40 |
| 2.2.1. Оценка местного характера поражения..... | 40 |
| 2.2.2. Оценка общего состояния пациента..... | 42 |
| 2.2.3. Методы лабораторной регистрации эндотелиальной дисфункции.... | 43 |
| 2.3. Методы хирургического и местного лечения больных рожей..... | 43 |
| 2.4. Характеристика проводимого медикаментозного лечения..... | 44 |
| 2.4.1. Обоснование выбора и характеристика применяемого препарата «Детралекс» саше..... | 46 |
| 2.5. Методы статистического исследования..... | 49 |
| Глава 3. Результаты коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов .. | 51 |
| 3.1. Сравнительные результаты применения..... | 51 |

| | |
|---|------------|
| 3.2 Оценка дисфункции эндотелия в сопоставлении с клинической картиной заболевания в группе сравнения..... | 56 |
| 3.3 Результаты лечения в основной группе..... | 67 |
| 3.3.1 Клиническая оценка тяжести состояния больных основной группы..... | 67 |
| 3.3.2 Динамика местных признаков воспаления на фоне коррекции эндотелиальной дисфункции в группах исследования..... | 69 |
| 3.4 Сравнительный анализ основных изучаемых клинико-лабораторных показателей в группах больных..... | 71 |
| Глава 4. Обсуждение результатов лечения (Заключение)..... | 75 |
| Выводы..... | 87 |
| Практические рекомендации..... | 89 |
| Список литературы..... | 90 |
| Список опубликованных автором работ по теме диссертации..... | 112 |
| Приложения..... | 113 |

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ССВР(SIRS) – синдром системной воспалительной реакции

ССМА – 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

ВВЕДЕНИЕ

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 [13,31,40,117]. 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 [28,114,144]. При этом одной из самых многочисленных групп пациентов со стрептококковой инфекцией в гнойном хирургическом отделении являются больные различными формами рожи [15]. 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 [116,160]. Поэтому поиск и апробация новых направлений в комплексном лечении сепсиса продолжают оставаться актуальными задачами хирургии [37]. Специалисты в данной области выделяют как полностью теоретические, находящиеся на стадии изучения, так и перспективные направления, имеющие клинические результаты [11,24].

Среди перспективных направлений, на наш взгляд, одним из наиболее заслуживающих дальнейшего изучения является коррекция эндотелиальной дисфункции при сепсисе [23].

Повышение адгезивности имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия (ЭД) при воспалении [39,41]. 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 [103].

Таким образом, очевидна значимая роль повреждения эндотелия в патогенезе, как местного, так и системного воспалительного ответа. Разработка направления коррекции данного патологического состояния позволила бы улучшить течение заболевания, поэтому нам представляется необходимым продолжить изучение ЭД у больных с сепсисом.

Степень научной разработанности темы

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).

Таким образом, очевидна значимая роль повреждения эндотелия в патогенезе, как местного, так и системного воспалительного ответа. Однако работы в данной области немногочисленны. В связи с чем нам представляется что коррекция ЭД позволила бы улучшить течение заболевания, поэтому нам представляется необходимым продолжить изучение ЭД у больных с сепсисом.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения больных с сепсисом на фоне рожки 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 рожки и определить их прогностическую значимость.

2. Оценить динамику содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при различных формах рожки 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 рожке.

4. Оптимизировать хирургическую тактику при сепсисе и синдроме системного воспаления у больных рожкой путём применения в комплексном лечении эндотелиопротекции флавоноидами 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 рожки в сопоставлении с тяжестью проявления системного воспаления и тяжестью хирургического сепсиса у больных рожкой.

2. Установлено, что тяжесть ЭД соответствует тяжести и прогрессированию органной недостаточности при сепсисе у пациентов с тяжёлыми формами рожни нижних конечностей, опережая рутинные клинико-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 рожни 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 рожни 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 рожни 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 рожни 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 проведенное 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 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.

ГЛАВА 1. РОЛЬ И МЕСТО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Распространенность стрептококковой инфекции в хирургии

Особенностью стрептококковой инфекции служит то обстоятельство, что один вид возбудителя способен вызывать различные патологические состояния. С одной стороны, это ее неспецифические проявления в виде типичных острых гнойных заболеваний мягких тканей и гнойных ран, с другой – различные варианты некротизирующей инфекции [50, 89, 106, 125, 134]. Некротизирующая инфекция представляет особую группу заболеваний, вызванного *St.Pyogenes*, в основе которого лежит прогрессирующий некроз мягких тканей (кожи, подкожной жировой клетчатки, фасции, мышц или их сочетание) вызывающее тяжёлые системные проявления, с развитием тяжелой интоксикацией, полилиорганной недостаточности и септического шока с летальностью, достигающей 48–78%, в зависимости от локализации патологического процесса [50, 92, 136, 155, 165].

Неспецифические стрептококковые поражения кожи и мягких тканей встречаются значительно чаще некротических, не имея при этом особых отличительных клинических проявлений, выделяющих их среди множества гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей. В клинике общей хирургии ПМГМУ им. Сеченова выделение некротических форм заболеваний является принципиальным моментом [28], однако множество клинических вариантов её течения, по мнению В.К. Гостищева и соавт. (2015), определяет формирование затруднений в диагностике и дальнейшем построении адекватной хирургической тактики.

В зарубежной литературе, наиболее устоявшейся является классификация В.Schwartz (1990): рожа, некротический фасциит, стрептококковый мионекроз, перфорирующая язва Меленя, прогрессирующая синергитическая гангрена [15].

1.2. Рожа в структуре стрептококковой инфекции. Этиопатогенез.

Основные направления лечения

Рожа (erysipelas – лат., erysipèle – франц.; Rotlauf, Wundrose, Rose – нем.) является острым инфекционным заболеванием стрептококковой этиологии, которому свойственны общая интоксикация организма, аллергические реакции и местные воспалительные изменения кожи и слизистых оболочек, нередко принимающее рецидивирующее течение [4, 22].

Рожа является одним из наиболее частых вариантов стрептококковой инфекции [22, 69, 95]. Заболеваемость различными формами рожи остается высокой и не имеет тенденции к снижению в последние годы, как в России, так и за рубежом.

В настоящее время наиболее распространённой в нашей стране является классификация Черкасова В.Л. (1999), представленная ниже.

По характеру местных проявлений:

- а) эритематозная;
- б) эритематозно-буллезная;
- в) эритематозно-геморрагическая;
- г) буллезно-геморрагическая.

По степени интоксикации (тяжести течения):

- I – легкая;
- II – среднетяжелая;
- III – тяжелая.

По кратности течения:

- а) первичная;
- б) повторная (возникающая через 2 года, иная локализация процесса)
- в) рецидивирующая.

При наличии не менее трех рецидивов рожи за год целесообразно определение "часто рецидивирующая рожа".

По распространенности местных проявлений:

- а) локализованная рожа;

б) распространенная (мигрирующая) рожа;

в) метастатическая рожа с появлением отдаленных друг от друга очагов воспаления.

Осложнения рожи:

а) местные

б) общие.

Последствия рожи:

а) стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема);

б) вторичная слоновость (фибрдема) [94].

При этом тяжёлые формы заболевания с явлениями интоксикации и обширными площадями поражения становятся источником хирургического сепсиса и являются одной из нерешённых задач гнойной хирургии [90, 91]. Учитывая патогенетические особенности рожи для манифестации инфекционного процесса необходимы как системные, так и местные предрасполагающие факторы. Среди последних при локализации на нижних конечностях ведущими являются любые нарушения венозного кровотока и лимфообращения [4]. У лиц с нарушениями лимфообращения нижних конечностей рожа развивается у 20% пациентов, при этом у трети имеет место тяжелое течение заболевания. Из-за непосредственной локализации воспалительного процесса в лимфатических сосудах дермы у больных с рожей развиваются явления прогрессирующей лимфовенозной недостаточности [4, 9]. В дальнейшем после перенесенного лимфангита происходит облитерация части лимфатического русла, разрушается клапанный аппарат терминальных лимфатических капилляров, что приводит к развитию или утяжелению лимфедемы, увеличивает риски рецидива стрептококковой инфекции [9].

Лечение тяжёлых форм рожи должно проводиться в специализированных хирургических отделениях. Ведущим направлением становится антибактериальная терапия [9, 36, 45]. При этом всеми авторами подчеркивается необходимость комплексного подхода с коррекцией фоновой патологии, пациенты с тяжёлыми формами рожи требуют привлечения

множества врачей находясь «на перекрестке компетенций» специалистов хирургического и терапевтического профиля [1, 15, 34].

При наличии некротических форм заболевания или развитии гнойных осложнений показано хирургическое лечение с дальнейшим местным лечением раневого процесса, которое становится длительным и трудоёмким, также требующим различных инновационных подходов [1, 6, 25, 26, 40, 101].

При этом в хирургическом лечении некротических форм рожи продолжают существовать диаметрально противоположные взгляды. Существуют подходы к радикальному иссечению некротического очага с пересечением лимфотических коллекторов, «отрезая» путь дальнейшему лимфогенному распространению инфекции [86]. Возникает проблема последующего лечения обширных послеоперационных ран и пластического закрытия дефектов с учетом формирующегося лимфостаза.

Другим направлением лечения являются этапные некрэктомии с санациями «по требованию» с активной интенсивной терапией системного воспаления [119]. Данный подход позволяет минимизировать травматизацию интактных тканей, уменьшить площадь раневых поверхностей, но требует более ответственного подхода к контролю за общим состоянием пациента, своевременной диагностике генерализации инфекционного процесса [46].

1.3. Сепсис

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (ACCP/SCCM), состоявшейся в 1991 году в Чикаго [109], а затем на пленуме РАСХИ в Калуге (2004), привело к унификации терминологии и упрощению клинической диагностики сепсиса на 30 лет [30, 76, 166]. Однако до настоящего времени предметом дискуссий, является отнесение тех или иных клинических признаков к проявлениям сепсиса, что в 2016 году привело к принятию концепции «Сепсис-3» [160]. В рамках принятой концепции сепсис рассматривается как развитие органной дисфункции с объективизацией тяжести состояния пациента по критериальной шкале SOFA у пациентов с

инфекционным воспалительным процессом. Одним из основных моментов в принятии решения по изменению классификации тяжести сепсиса стала всеобщая проблема не разграничения понятий «сепсиса» и «тяжелого сепсиса». Проблема четко разделена на практическую и исследовательскую составляющие. В практическом аспекте, принятая ранее концепция с определенными трудностями, всё же, была внедрена в клиническую практику.

Итак, с современных позиций сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного воспаления на инфекцию различной природы в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации. Дискуссионные вопросы терминологического характера при возникающей путанице понятий «сепсис» и «тяжёлый сепсис» устранены.

На основании 3 международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока было принято следующее определение (2016): «Сепсис характеризуется появлением в связи с инфекцией органной дисфункции по шкале SOFA, оцениваемой в 2 или более баллов [116], а септический шок является клиническим вариантом течения сепсиса с развитием артериальной гипотензии, не устраняемой посредством инфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и требующей использования катехоламинов для поддержания среднего артериального давления выше 65 мм рт. ст.»

В настоящее время оценку инфекционного процесса у пациента стоит осуществлять согласно следующим понятиям, представленным в таблице 1.

Таблица 1 - Тяжесть инфекционного процесса

| Патологическое состояние | Клиническая и лабораторная составляющая |
|--|---|
| Синдром системной воспалительной реакции (SIRS) – системная реакция организма на воздействие различных сильных раздражителей (инфекция, травма, операция, ожоги, панкреатит) | Характеризуется двумя или более из следующих признаков: – температура тела > 38 °С или < 36 °С – ЧСС > 90/мин – ЧД > 20/мин или признаки гипервентиляции (PaCO ₂ < 32 мм рт. ст.) – лейкоциты крови > 12 × 10 ⁹ /л или < 4 × 10 ⁹ /л или незрелых форм > 10% |
| Локальная инфекция | Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома СВР и не имеющие проявлений органно-системной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага |
| Сепсис – синдром СВР инфекционной природы в сочетании с остро возникшими признаками повреждения собственных тканей и органов | Наличие очага инфекции, синдрома СВР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции в 2 и более баллов согласно шкалы SOFA или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов |
| Септический шок | Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (лактат плазмы крови более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД более 65 мм рт. ст. |
| <i>Дополнительные утяжеляющие факторы</i> | |
| Синдром полиорганной недостаточности/дисфункции | Дисфункция по двум и более системам органов |
| Рефрактерный септический шок | Сохраняющаяся артериальная гипотония, несмотря на адекватную инфузию, применение инотропной и вазопрессорной поддержки |

Для оценки органной дисфункции следует использовать шкалу SOFA – Sepsis-related (sequential) organ failure assessment. Нулевое значение по шкале SOFA указывает на отсутствие органной дисфункции, значение 2 и более баллов при наличии очага инфекции соответствуют сепсису. Данная шкала имеет на сегодня наиболее полноценное клиническое подтверждение высокой информационной значимости при минимуме составляющих параметров, что делает возможным ее использование в большинстве отечественных лечебных

учреждений. Основные параметры, требующие балльной оценки, представлены на рисунке 1.

| Шкала SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) (Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом) | | | | | |
|--|---|---|--|---|--|
| Дисфункция каждого органа (системы) оценивается отдельно, в динамике ежедневно на фоне терапии. | | | | | |
| Оценка | Показатель | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Оксигенация | PaO_2/FiO_2 мм рт.ст. | < 400 | < 300 | < 200 | < 100 |
| Коагуляция | $Tг \times 10^3/мм^3$ | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Печень | Билирубин мг/дл | 1,2-1,9 | 2,0-5,9 | 6,0-11,9 | > 12,0 |
| | (мкмоль/л) | (20-32) | (33-101) | (102-204) | (> 204) |
| Сердечно-сосудистая система | Гипотензия или степень инотропной поддержки | САД* <70 мм рт.ст. | Допамин < 5** или Добутамин (любая доза) | Допамин >5 или Адреналин ≤0,1 или Норадреналин ≤0,1 | Допамин >15 или Адреналин >0,1 или Норадреналин >0,1 |
| | | | | | |
| ЦНС | Показатель по шкале Глазго | 13-14 | 10-12 | 10-12 | < 6 |
| Почки | Креатинин мг/дл | 1,2-1,9 | 2,0-3,4 | 2,0-3,4 | > 5,0 |
| | (мкмоль/л) или олигурия | (110-170) | (171-299) | (171-299) | (> 440) или < 200 мл/сут |
| * САД – среднее артериальное давление | | ** Доза кардиотоников в мг/кг/мин в течение не менее часа | | | |

Рисунок 1 - Балльная оценка по шкале SOFA

Для скрининга пациентов с высокой вероятностью развития сепсиса, и, в том числе, рассмотрения возможности ранней госпитализации в ОРИТ, следует использовать критерии Quick SOFA (qSOFA) (экспресс-SOFA), позволяющие предполагать наличие сепсиса по клиническим признакам без лабораторных исследований:

- снижение уровня сознания до 13 и менее баллов шкалы комы Глазго;
- снижение систолического артериального давления менее 100 мм рт. ст.;
- частота дыхания 22 и более.

Каждому из признаков придается по одному баллу. В случае наличия двух или трех баллов вероятность присутствия инфекции в варианте сепсиса составляет около 80%, превышая диагностическую ценность классической шкалы SOFA, с более высоким риском смерти в 3–14 раз в сравнении с индексом qSOFA менее двух баллов [116, 132]. В связи с тем, что популяция

пациентов с сепсисом является гетерогенной не только по характеру и выраженности нарушений гомеостаза, также по возрасту и сопутствующей хронической патологии, что отражается на особенностях течения инфекционного процесса, необходима оценка и общей тяжести состояния по шкалам APACHE II или SAPS II.

При этом отдельно необходимо отметить особенности диагностики наличия инфекции. Так при поверхностных гнойно-некротических процессах факт существования инфекции является в большинстве случаев очевидным.

Несмотря на произошедшее сужение численности «септических больных» ввиду изменений в концепции сепсиса, научные взгляды на патогенетические механизмы сепсиса и системного воспалительного не изменились [23, 53, 74, 85]. Кроме того, локальное взаимодействие клеток с бактериями в очаге первичного воспаления и патогенез ССВР во многом идентичны, а при неблагоприятном течении заболевания становятся непосредственно звеньями одной цепи в следующей последовательности: локальная инфекция, активация каскада ССВР, изменения в органном кровотоке, органная недостаточность, прогрессирующая органная недостаточность, ПОН, летальный исход [42, 59, 78, 142].

Развитие воспалительного процесса является определяющим механизмом антимикробной реакции организма. Рассмотрение сепсиса с позиций синдрома системного воспаления является ключевым моментом в понимании его патогенеза [11, 78].

Последовательное формирование представления о механизмах развития сепсиса от первых лабораторных данных о патогенезе системного воспаления до его клинических аспектов фундаментально описывается в монографиях Серова В.В. (1995), Белоцкого С. М. (2008), Гельфанда Б.Р. (2017).

Первый оборонительный эшелон против инфекционного агента включает в себя факторы резистентности покровных тканей и слизистых оболочек, механизмы врожденного иммунитета, гуморальные – система

комплемента, белки острой фазы, лизоцим и клеточные – моноциты, макрофаги, нейтрофилы и естественные киллеры. Обнаружение микробной инвазии опосредуется паттерн(образ)-распознающими рецепторами – PRR (pattern recognition receptors – PRR), которые представлены тремя основными типами: клеточными мембранными рецепторами (Toll-like Receptors – TLR1-13, CD14, C-Type Lectin Receptors – CLR и др.); цитоплазматическими рецепторами (Nucleotid binding oligomerization domain – NOD-белки, Retinoic acid inducible gene I protein – RIG-I, Leucine rich repeat containing receptors – NLR и растворимыми молекулами (C3b-компонент комплемента, острофазные белки и др.).

Паттерн-распознающие рецепторы «считывают» молекулярные паттерны патогенов – МПП (pathogen associated molecular patterns – PAMP), структуры, общие для многих микроорганизмов, необходимые для их жизнедеятельности и не подвергающиеся серьезным мутационным изменениям. К МПП относятся эндотоксин – липополисахарид грамотрицательных бактерий (ЛПС), пептидогликаны грамположительных микроорганизмов, липотейхоевая кислота, липопептиды, флагеллин, маннан и др. Особая роль среди всех PRR принадлежит TLR (Толл-подобным рецепторам). Эти рецепторы способны распознать практически все основные типы патогенов: бактерии, вирусы, грибы, простейшие и паразиты. Например, TLR2 связывает компоненты клеточной стенки грамположительных бактерий, TLR4 – липополисахариду клеточной стенки грамотрицательных бактерий [23].

Очаг воспаления характеризуется выраженной реакцией микрососудов. Данная воспалительная реакция относится к базовому уровню воспалительной реактивности, реализующемуся в очаге воспаления, но не за его пределами [14, 111].

Триггеры воспаления – продукты тканевой деградации, микробные молекулярные паттерны, иммунные комплексы и некоторые другие факторы активируют, как правило, сразу несколько базисных

составляющих программы воспаления. При этом первоначальная выраженная активация даже одного звена может затем «включить» всю систему воспалительной реактивности в целом. Регуляторными посредниками для этой взаимообразной активации служат цитокины, эйкозаноиды, биогенные амины, продукты активации систем гемостаза и комплемента, некоторые свободные радикалы и многие другие медиаторы воспаления.

Ключевая роль в координации вышеуказанных механизмов воспаления принадлежит цитокинам. Цитокины – связующее звено механизмов врожденной и приобретенной иммунологической реактивности на внедрение патогена. Основными продуцентами цитокинов являются Т-клетки и активированные макрофаги, а также другие виды лейкоцитов, эндотелиоциты посткапиллярных венул (ПКВ), тромбоциты и различные типы стромальных клеток. Первоначально локальная воспалительная реакция контролируется такими провоспалительными цитокинами, как IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , GM-CSF, интерферонами, а также их эндогенными антагонистами, прежде всего IL-10, рецепторным антагонистом IL-1 и растворимыми рецепторами к TNF- α [163]. При неблагоприятном развитии инфекционного процесса – прогрессировании тканевой альтерации происходит «прорыв» воспалительных медиаторов в системный кровоток. При этом основная функция провоспалительных медиаторов в циркулирующей крови заключается в привлечении в область воспаления лейкоцитов, факторов свертывания крови, комплемента, острофазных белков для выполнения защитной и восстановительной функции воспалительного процесса. Накопление провоспалительных цитокинов в крови и реализация их дистантных эффектов является важнейшим механизмом развития ССВР. В этом случае цитокины наряду с другими паракринными факторами инициируют развитие воспалительной реактивности системного уровня. Системные изменения при воспалительном процессе в первую очередь направлены на усиление

эффективности активно-барьерной функции очага воспаления, его локализацию с последующей частичной или полной тканевой репарацией поврежденного органа. К системным адаптационным изменениям при воспалении относятся: лихорадка, выход нейтрофилов в циркуляцию из сосудистого и костномозгового депо, усиление лейкоцитопоза в костном мозге; включение механизмов стрессорной реактивности с характерными изменениями метаболического и эндокринного фона в крови, гиперпродукция белков острой фазы в печени [14].

Неспособность регулирующих систем к поддержанию гомеостаза, доминирование деструктивных эффектов цитокинов и других медиаторов приводят к системной структурно-функциональной перестройке эндотелиоцитов ПКВ и расстройству микроциркуляторной гемодинамики за пределами первичного очага, запуску синдрома ДВС, развитию моноорганной и полиорганной дисфункции [127]. Генерализация механизмов базового уровня в ответ на системное действие факторов повреждения и есть принципиальное отличие системного воспаления от локального воспаления. При этом суть различий заключается не в наличии или отсутствии ССВР, а в различных качественных характеристиках в том и другом случае. Так, дифференцирующим проявлением цитокинемии является доминирующая локализация «воспалительных» клеток – продуцентов цитокинов: при локальном воспалении непосредственно в очаге воспаления, при ССВР – микроциркуляторное русло органов и тканей за его пределами [14, 23].

При этом наблюдаемые патофизиологические механизмы универсальны и проявляются «феноменом капиллярной утечки», снижением артериального давления, тахикардией, метаболическим ацидозом, коагулопатией потребления, лихорадкой, диспепсическими явлениями, адинамией, миалгией. В генезе острой сосудистой недостаточности, лежащей в основе септического шокового синдрома, ведущая роль отводится окиси азота (NO), концентрация которой

увеличивается в десятки раз в результате стимуляции макрофагов TNF, IL-1, IFN, а в дальнейшем секреция осуществляется и клетками гладкой мускулатуры сосудов, и сами моноциты активируются под действием NO [43]. Однако длительное прогрессирующее существование ССВР и органной дисфункции ведет к формированию полиорганной недостаточности, являющейся главной причиной смерти при сепсисе [138,158]. В целом системные микроциркуляторные расстройства являются ключевой составляющей СВ, и именно они определяют его главную суть. С одной стороны, они служат причиной возникновения локальных некрозов и, соответственно, органной дисфункции, с другой – в результате дисфункции органов (печени, почек, кишечника) появляются новые факторы повреждающего воздействия.

Патогенез органной дисфункции, в схематичном представлении, включает в себя девять последовательных этапов, (Гельфанд Б.Р., 2017):

1. Активация системного воспаления. В инициации синдрома СВР помимо микробного фактора в очаге первичного воспаления могут принимать участие феномены ишемии/реперфузии, массивного тканевого повреждения, транслокации бактерий из кишечника. А в качестве системных активирующих факторов на дальнейших этапах также выступают коагуляционные протеины, тромбоциты, тучные клетки, системы контактной активации (продукция брадикинина) и активации комплемента.

2. Изменения в системе микроциркуляции. Вазодилатация и повышение сосудистой проницаемости. При локальном воспалении цель данных изменений — способствовать проникновению фагоцитов к месту повреждения. В случае активации СВ наблюдаются снижение системного сосудистого тонуса и повреждение эндотелия сосудов на дистанции от первичного очага.

3. Продукция хемокинов и хемоаттрактантов. Главными эффектами хемокинов и хемоаттрактантов являются маргинация нейтрофилов,

освобождение провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-1, IL-6) из моноцитов, лимфоцитов и некоторых других клеточных популяций и, возможно, активизация противовоспалительного ответа.

4. *Маргинация («прилипание») нейтрофилов к эндотелию.* При локальном воспалении хемоаттрактантный градиент ориентирует нейтрофилы в центр очага повреждения, тогда как при развитии СВ активированные нейтрофилы диффузно инфильтрируют периваскулярные пространства в различных органах и тканях.

5. *Системная активация моноцитов/макрофагов.*

6. *Повреждение микроциркуляторного русла.* Запуск СВ сопровождается активацией процессов свободно-радикального окисления и повреждением эндотелия с локальной активацией тромбоцитов в месте повреждения.

7. *Нарушения тканевой перфузии.* В силу эндотелиального повреждения, снижения перфузии и микротромбозов в некоторых зонах микроциркуляции кровотоков может полностью останавливаться.

8. *Фокальные некрозы.* Полная остановка кровотока в отдельных отделах микроциркуляторного русла является причиной появления локальных некрозов. Особенно уязвимыми оказываются органы спланхического бассейна.

9. *Повторная активация факторов, инициирующих воспаление.* Тканевые некрозы, возникшие вследствие выраженного СВ, в свою очередь являются стимулами для его повторной активации. В этой ситуации в роли возбуждающего фактора для Толл-подобных рецепторов и NLRs (Nod-Like receptors) выступают уже не только молекулы бактерий, а некоторые из протеинов, образующихся в результате клеточного повреждения, молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением, — МПАП (DAMP — Damage associated molecular patterns). К ним относятся HMGB-1 (High mobility group box) и белки теплового шока — HSPs (Heat shock proteins), нуклеосомы.

1.3.1. Роль эндотелия в развитии воспалительного ответа

В первую очередь воспалительные изменения в тканях начинаются с воздействия вышеуказанных медиаторов на эндотелий сосудов микроциркуляции, что в итоге сказывается на органном кровотоке и ведет к нарушению функционирования органа [41, 88].

Эндотелий сосудов представляет собой гормонально-активную ткань, которую условно можно считать гигантским «паракринным органом» или самой большой «эндокринной железой» человеческого организма [17, 104, 126]. Эндотелий отвечает за рост и пролиферацию сосудистых клеток, тромбоз и фибринолиз, тромбоцитарную и лейкоцитарную адгезию, сосудистую проницаемость и играет фундаментальную роль в регуляции тонуса сосудов, являясь многофункциональной метаболической активной структурой сосудистой стенки [27]. При этом в клинической практике определенное значение приобретает свойство клеток эндотелия продуцировать цитокины и адгезивные молекулы (селектины, молекулы адгезии семейства иммуноглобулинов и интегрины), регулирующие процессы воспаления [17, 104, 105]. Согласно современным научным взглядам, изменение фенотипа эндотелиальных клеток под влиянием цитокинов отражает динамику активности воспаления и состояния иммунитета организма. Эндотелиальные клетки являются активными участниками воспалительного и иммунного ответа, а изменение экспрессии поверхностных молекул, происходящие на мембране эндотелиальных клеток под влиянием цитокинов, отражают общие закономерности развития этих процессов. В настоящее время сформировалось представление об эндотелиальной дисфункции (ЭД) как дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [17,70]. Именно ЭД в настоящее время рассматривается как один из ключевых моментов в патогенезе воспалительных заболеваний [16, 35, 153, 162], а также патологии сердечно-сосудистой системы [19, 20, 29, 32, 38, 54].

Оценка состояния эндотелия в клинической практике возможна путем определения функционального состояния сосудистой стенки – гипо-,

гиперпродукции различных молекул, изменению рецепторного аппарата клеточной стенки [124,167].

Подобные вещества, изменение содержания которых напрямую связано с изменением метаболизма эндотелиальной клетки или её микроморфологии, рассматриваются в качестве маркеров эндотелиальной дисфункции [123].

По скорости образования в эндотелии различных факторов (что связано во многом и с их структурой), а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы [154]:

1. Факторы, постоянно образующиеся в эндотелии и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь (NO, простациклин).

2. Факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (фактор Виллебранда, P-селектин, тканевой активатор плазминогена). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

3. Факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, E-селектин).

4. Факторы, синтезируемые и накапливающиеся в эндотелии (t-PA), либо являющиеся мембранными белками (рецепторами) эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина C).

К наиболее специфичным маркерам, естественно, принято относить 3 группу, ввиду изученных механизмов активации эндотелия.

1.3.2. Молекулярно-клеточные механизмы эндотелиальной дисфункции

Воспаление характеризуется локальным экстравазальным накоплением лейкоцитов кровяного русла и других мезенхимальных клеток, белков плазмы

и жидкости в местах повреждения, инфицирования или антигенной стимуляции.

В классическом описании острого воспаления первыми видимыми этапами воспалительного процесса были гемодинамические изменения. Сосуды в месте воспаления резко расширялись (хотя в некоторых системах вазодилатации предшествовала транзиторная вазоконстрикция). В связи с местным расширением сосудов возникал стаз клеток крови с последующим выходом лейкоцитов из кровяного русла (экстравазация) в месте повреждения органа или ткани. В зоне воспаления замедляется кровоток и усиливается сосудистая проницаемость. Наблюдается четыре вида изменений эндотелиальных клеток, связанных с усилением проницаемости сосудов: 1) сокращение клеток; 2) реорганизация цитоскелета и контактов этих клеток; 3) повреждение эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой; 4) отслойка эндотелия без лизиса. Агонисты, действие которых приводит к увеличению количества свободного цитоплазматического кальция (те же самые, которые вызывают синтез вазодилататоров), вызывают сокращение эндотелиальных клеток и их отделение друг от друга. В этот процесс так же вовлекаются кальмодулин и киназа легкой цепи молекулы миозина. Сокращение эндотелиальных клеток происходит очень быстро (минуты) и приводит к усилению проницаемости для жидкости и плазменных белков (но не клеток крови). Плазморрагия, сопровождающая вазодилатацию, способствует развитию стаза крови. Этот процесс получил название «маргинация», или «краевое стояние лейкоцитов» [80,110].

Цитокины вызывают структурную реорганизацию цитоскелета эндотелиальных клеток, что повышает сосудистую проницаемость, сопровождающуюся долговременным эффектом [80].

Поврежденные эндотелиальные клетки могут сокращаться или лизироваться, в других случаях отделяться от подлежащей базальной мембраны. Наконец, повреждение эндотелия может приводить к «обнажению» сосудистой стенки вследствие значительной отслойки эндотелия без лизиса

клеток под действием факторов эндотелиально-матриксного взаимодействия. В дальнейшем начинается миграция клеток крови в очаг воспаления, запускаются процессы инактивации возбудителя и специфического иммунного ответа.

Адгезия нейтрофилов к эндотелиальным клеткам представляет собой наиболее ранний этап острого воспаления. Степень выраженности аккумуляции нейтрофилов и число адгезированных клеток зависят от природы воспалительного агента [102]. Нейтрофилы постоянно экспрессируют на своей поверхности адгезивные молекулы, число и функциональный статус которых быстро изменяются в ответ на действие специфических стимулов. Среди этих молекул выделяют β 2-интегрины и L-селектин. Подобно нейтрофилам эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности ряд адгезивных молекул [110].

Молекулы межклеточной адгезии – это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом [103, 151]. Часто это молекулы, которые пронизывают мембрану и присоединены к цитоскелету. С их помощью клетки при движении могут «подтягиваться» к другим клеткам или перемещаться по внеклеточному матриксу. Во многих случаях отдельная молекула межклеточной адгезии способна взаимодействовать не с одним, а с несколькими лигандами, для чего служат разные участки связывания. Хотя связывание индивидуальных молекул адгезии со своими лигандами обычно происходит с низким сродством, avidность взаимодействия может быть довольно высокой за счет того, что молекулы адгезии расположены на поверхности клеток кластерами и образуют участки многоточечного связывания. Взаимодействие двух типов клеток может изменяться в результате увеличения числа молекул адгезии на клеточной поверхности либо при изменении их сродства. Существуют два механизма увеличения числа молекул адгезии на поверхности клеток: у многих клеток большие запасы этих молекул хранятся во внутриклеточных везикулах, которые способны через

несколько минут после активации устремляться к поверхности цитоплазматической мембраны; другой механизм заключается в синтезе таких молекул и переносе их на поверхность (эти процессы занимают, как правило, несколько часов). Все молекулы межклеточной адгезии можно разделить на пять структурных семейств:

1. Интегрины – гетеродимерные молекулы, функционирующие как клеточно-субстратные, так и межклеточные адгезивные рецепторы;
2. Адгезивные рецепторы суперсемейства иммуноглобулинов, которые участвуют в межклеточной адгезии и особенно важны в эмбриогенезе, заживлении ран и иммунном ответе;
3. Селектины – адгезивные молекулы, лектинподобный домен которых обеспечивает адгезию лейкоцитов к эндотелиальным клеткам;
4. Кадгерины – кальций зависимые гомофильные межклеточные адгезивные белки;
5. Хоминговые рецепторы – молекулы, обеспечивающие попадание лимфоцитов в специфическую лимфоидную ткань.

Наиболее изученными в плане клинической значимости являются следующие молекулы адгезии.

ICAM-1 или CD54 представляет собой одноцепочный гликопротеин молекулярной массой 55 kDa. Это интегральный мембранный белок, содержащий пять Ig-подобных внеклеточных доменов. Ген, кодирующий ICAM-1, локализован на 19-й хромосоме.

ICAM-1 является лигандом для LFA-1, Mac-1 и CD43. ICAM-1 экспрессируется на различных типах эндотелиальных клеток, эпителиальных клетках, фибробластах, на некоторых гемопоэтических клетках, таких как тканевых макрофагах, митоген-стимулированных Т-клетках, в клетках зародышевых центров, дендритных клетках, в лимфоузлах. ICAM-1 фибробластов и эндотелиальных клеток индуцируется медиаторами воспаления, такими как IL-1, TNF α и IFN γ . Экспрессия ICAM-1 усиливается в течение 6-8 часов после стимуляции и сохраняется как минимум 48 часов.

Взаимодействие лейкоцитарного $\beta 2$ -интегрина с ICAM-1 имеет значение в регуляции отдельного этапа адгезии лейкоцитов и их трансэндотелиальной миграции. ICAM-1 и его рецептор LFA-1 являются дополнительными факторами активации Т-лимфоцитов. Кратковременное взаимодействие Т-клеточного рецептора и CD2 индуцирует определенное состояние LFA-1, при котором возрастает уровень его связывания с ICAM-1, причем без изменения концентрации обеих молекул.

VCAM-1 – один из членов суперсемейства иммуноглобулинов, который вовлекается в лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие.

VCAM-1 содержит 6 или 7 иммуноглобулиновых доменов N-типа и экспрессируется только после стимуляции клеток IL-1, TNF- α или эндотоксином. VCAM-1 является лигандом интегрина VLA-4, найденного на лимфоцитах, моноцитах и эозинофилах. VCAM-1/VLA-4 взаимодействие опосредует прочное прилипание циркулирующих лейкоцитов (не относящихся к нейтрофилам) к эндотелию. VCAM-1 также участвует в адгезии лейкоцитов вне сосудов, опосредуя взаимодействие предшественников лимфоцитов со стромальными клетками костного мозга и В-клеток с дендритными клетками фолликулов лимфоузлов. VCAM-1 обладает относительно селективной лейкоцитарной адгезией, обеспечивая накопление мононуклеарных клеток в процессе смены острой фазы воспаления хронической. На покоящемся эндотелии, VCAM-1 просто отсутствует.

Растворимый E-селектин, называемый также ELAM-1, представляет собой гликопротеид с молекулярной массой 115 kDa. Он является первой индуцибельной адгезивной молекулой, выявленной на эндотелиальных клетках и характерной только для эндотелия. После стимуляции различными цитокинами (IL-1 α и β , TNF- α), эндотоксином или субстанцией P эндотелиальные клетки синтезируют и экспрессируют E-селектин. Подобно P-селектину, E-селектин также транзиторно экспрессируется на эндотелии и взаимодействует с сиалил-Lewis X-углеводными остатками. Поверхностная

экспрессия проявляется приблизительно через 1 час и достигает максимума через 4-8 часов, заканчиваясь через 24-48 часов. Клетки, трансфицированные геном E-селектина, экспрессируют его в значительном количестве, приобретая при этом выраженную способность связывать нейтрофилы. Все эти данные указывают, что остановка нейтрофилов при участии E-селектина – первая необходимая стадия их миграции. Циркулирующая форма или растворимый E-селектин (sE-селектин) служит хемотаксическим сигналом для нейтрофилов и дополнительно активирует $\beta 2$ -интегрины – sE-селектин усиливает способность к миграции клеток, несущих эти интегрины. Эндотелиальные клетки, стимулированные ИЛ-1, ФНО- α и ЛПС, синтезируют E-селектин. Для поверхностной экспрессии E-селектина требуется около 1 часа. Адгезия нейтрофилов к эндотелию, обусловленная E-селектином, имеет важную особенность – после исчезновения E-селектина наблюдается быстрое прекращение нейтрофильной адгезии.

Таким образом, мы видим, что в физиологических условиях эндотелиальная клетка не экспрессирует молекулы адгезии. В нормальных условиях на эндотелии представлена в небольшом количестве молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование пула лейкоцитов в венозных сосудах ЖКТ, легких и других органах. Регистрация повышения уровня сосудистых молекул адгезии становится прямым отражением воспалительной активации эндотелия и становится перспективным лабораторным критерием оценки тяжести воспалительного ответа.

1.4. Эндотелиальная дисфункция в клинической практике, методы диагностики и коррекции

Успехи молекулярной биологии и патологической физиологии в описании механизмов межклеточных взаимодействий, описанные в фундаментальных исследованиях в предыдущей главе, в последние годы стали находить отражение в клинической практике, становясь объектами изучения специалистов различного профиля [5, 7, 8,12, 34, 100, 152].

Говоря о клинических аспектах ЭД необходимо выделить базовые направления в этой области. Во-первых, это изучение вышеуказанных механизмов повреждения эндотелия в клинике, уточняющее существующие знания об этиопатогенезе заболеваний, а также создавая основу для поиска новых мест приложения лекарственных препаратов [81, 93, 145].

Вторым и более активно изучаемым направлением является оценка уровня различных факторов – маркеров эндотелиальной дисфункции, как показателей, определяющих тяжесть того или иного состояния или заболевания, оценки эффективности проводимого лечения [67, 79, 83, 131, 156, 164]. Здесь также в первую очередь речь идет о сердечно-сосудистой патологии – атеросклерозе [53]. Рядом зарубежных, а также отечественных исследователей отмечена прогностическая значимость содержания свободных молекул адгезии при осложненном и неосложненном течении ИБС, артериальной гипертензии, сосудистых заболеваний головного, ХВН [75, 84]. Доказана роль эндотелиальной дисфункции в развитии ретромбозов после реконструктивных сосудистых операций. Отмечается повышение содержания ССМА при осложнённом течении сахарного диабета [58, 68, 99].

В последние годы очень широко изучаются различные маркеры дисфункции эндотелия при заболеваниях, сопровождающихся системным воспалительным ответом, как инфекционной, так неинфекционной природы, которые по данным различных авторов также сопровождаются повышением концентрации ССМА [55, 56, 61, 82]. В акушерской практике отмечено повышение содержания адгезивных молекул у беременных с преэклампсией, указана возможность определения содержания свободных молекул адгезии как фактора контроля эффективности проводимой терапии [44, 47].

Повышение содержания отмечено у ВИЧ-инфицированных и больных страдающих гепатитом С, у больных, страдающих системной аутоиммунной патологией диффузными заболеваниями соединительной ткани [62, 63, 170].

Активно изучается тяжесть повреждения эндотелия при сепсисе [112, 120, 121, 122, 130, 133]. Ключевая роль изменений в эндотелии доказана и в

большом количестве клинических исследований [60, 149, 150, 157, 169]. Иммуногистохимическое определение молекул адгезии в тканях при аутопсии становится «золотым стандартом» морфологической диагностики сепсиса [76, 77]. Показано, что повреждения эндотелия достоверно коррелирует с выживаемостью пациентов с сепсисом в отделениях интенсивной терапии. В том числе изучается уровень ССМА у больных в отделениях ОРИТ, в том числе хирургического профиля [61, 143]. Однако работы немногочисленны и в основном направлены на оценку диагностической значимости данных показателей как маркеров инфекции наряду с прокальцитонином и другими медиаторами воспаления [71, 107, 108, 112, 128], а нозологическая структура изучаемых групп разнообразна, что отражается на неоднородности представляемые результатов [129, 137, 139, 140, 151, 159, 161].

Перспективным направлением в изучении ЭД является проведение эндотелиопротективной терапии, нацеленной на коррекцию повреждения эндотелия при сепсисе. При этом большинство исследований, ряд которых в данной области является перспективными, находятся в стадиях разработки на уровне эксперимента [23, 114].

Таким образом, дисфункция эндотелия является ключевым звеном в развитии системного воспаления и сепсиса, а её коррекция является перспективным патогенетическим обоснованным направлением в лечении септических больных, поэтому проведение исследований в данном направлении является важной задачей современной медицины [17, 141, 142]. При этом наиболее информативными показателями, напрямую отражающие тяжесть воспалительных изменений в сосудистой стенке, являются молекулы сосудистой адгезии. В отличие от множества функциональных маркеров ЭД, молекулы сосудистой адгезии являются морфологическим субстратом воспалительной стимуляции эндотелия и обладают высокой специфичностью.

Использование содержания ССМА в качестве критериев оценки тяжести воспалительного ответа и эффективности проводимого лечения в группе больных с тяжёлыми формами рожы может стать высокоточным и высоко

специфическим диагностическим критерием и обуславливает необходимость проведения исследований в этом направлении.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика клинического материала

Работа представляет собой клиническое двухэтапное последовательное исследование и основана на проспективном анализе результатов лечения больных тяжёлыми формами рожи. В исследование включены 146 человек, сформированы 2 клинические группы и группа сопоставления 20 человек (практически здоровые люди).



Рисунок 2 - Дизайн исследования.

Клиническим материалом для настоящей работы служило изучение результатов обследования и комплексного лечения 126 больных рожей, находившихся на стационарном лечении в клинике общей хирургии СГМУ на базах отделений гнойной хирургии ГУЗ ГKB №6 им. академика В.Н. Кошелева г. Саратова и ГУЗ ГKB №2 им. В.И. Разумовского г. Саратова с 2008 по 2021 годы.

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. Группы были сформированы методом типологического отбора по основному признаку – тяжёлое течение рожи. В различные периоды наблюдений рожа встречалась от 5 до 15% больных, находившихся на лечении в отделениях гнойной хирургии.

Поскольку нормальные значения плазменных уровней свободных сосудистых молекул адгезии представляют собой относительно широкий диапазон значений, зависящий в том числе от чувствительности используемых тестовых систем, нам необходимо было определить коридор значений изучаемых показателей, рассматриваемых в качестве нормы, для проведения дальнейшего сравнительного анализа. С этой целью сформирована группа сопоставления. Двадцать человек составили группу сопоставления – лица-добровольцы, сопоставимые по полу, возрасту, сопутствующей патологии, не имеющие как гнойно-воспалительного процесса, так и декомпенсации соматических заболеваний.

Определены критерии включения больных в данное исследование:

1. Распространенная рожа с локализацией на нижних конечностях.
2. Возраст больного старше 45 лет.
3. Признаки системной воспалительной реакции в момент госпитализации или в анамнезе.

Подобные пациенты являются самими «проблемными», поскольку на течение заболевания оказывает влияние множество факторов: сопутствующая патология, обширность поражения тканей, резистентность микроорганизмов ввиду рецидивного течения. В группах с тяжёлыми проявлениями ССВР отмечается наибольшая частота сепсиса.

Критериями исключения служили:

1. Пациенты с рожей другой локализации.
2. Пациенты, у которых возникновение рожи происходило при злокачественных новообразованиях любой локализации.

3. Пациенты с явлениями сердечной недостаточности IIБ-III ст. и декомпенсированной артериальной недостаточностью нижних конечностей.

4. Пациенты с единственной нижней конечностью.

5. Летальные случаи.

Данные критерии сформулированы нами с целью формирования однородных групп. Исключение летальных случаев в обеих клинических группах продиктовано необходимостью контролировать уровень молекул адгезии по купированию проявлений системного воспалительного ответа.

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. 1990г, однако мы выделяем некротическую форму заболевания:

- эритематозная форма,
- буллезная – при наличии булл, как с участками гиперемии, так и с кровоизлияниями без некроза,
- некротическая форма – при преобладании нарушений микроциркуляции с образованием некрозов; 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.

Формирование флегмон и абсцессов, гнойных затеков при любой форме рожи в нашей клинике принято относить к осложненному течению заболевания.

Однако мы не считаем принципиальным моментом выделение смешанных форм или выделение флегмонозной рожи в отдельный вид, или

отнесение её к разновидности целлюлита и готовы придерживаться любой классификации, принятой для работы в установленном порядке (решением Всероссийского съезда хирургов, пленумом Всероссийского общества хирургов и т.д.). Хирургическая тактика при роже в нашей клинике индивидуальная и зависит от конкретной клинической ситуации. Ключевым моментом ее служит конкретное местное течение патологического процесса и общее состояние больного.

Распределение больных по форме заболевания представлено в таб. 2.

Таблица 2 - Распределение форм рожи в группах пациентов

| Форма заболевания | Группа больных, n, % | | | | | |
|-------------------|----------------------|----|-------------------|----|-----------------|----|
| | сравнения, n=76, % | | основная, n=50, % | | Всего, n=126, % | |
| | абс | % | абс | % | абс | % |
| Эритематозная | 14 | 18 | 10 | 20 | 24 | 19 |
| Буллезная | 47 | 62 | 30 | 60 | 77 | 71 |
| Некротическая | 15 | 20 | 10 | 20 | 25 | 10 |

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что преобладающей формой заболевания в обеих группах является буллезная форма, которая в целом составила 71%, эритематозная рожа – 19%, на некротические формы пришлось 10%.

При обследовании у больных была выявлена патология других органов и систем, что оказывало влияние на клиническое течение рожи. Эти заболевания требовали коррекции лечебных мероприятий, а также участия в лечебном процессе профильных специалистов.

Таблица 3 - Распределение пациентов с рожей по сопутствующим заболеваниям в группах

| Сопутствующая патология | Группа больных | | | | итого n=126, % | |
|--|----------------------|-----|---------------------|-----|-------------------|-----|
| | сравнения n=76, % | | основная n=50, % | | | |
| | абс. число | % | абс. число | % | абс. число | % |
| Ишемическая болезнь сердца; Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей в фазе компенсации кровообращения | 18; 5 | 30 | 13;4 | 34 | 32;11 | 35 |
| Артериальная гипертензия | 12 | 16 | 9 | 18 | 21 | 17 |
| Хроническая венозная недостаточность; | 18 | 24 | 13 | 26 | 31 | 25 |
| Первичная лимфатическая недостаточность; лимфедема | 70;6 | 100 | 44;6 | 100 | 126 | 100 |
| Сахарный диабет | 13 | 16 | 10 | 20 | 23 | 18 |
| Ожирение 2-3 степени | 15 | 20 | 11 | 36 | 21 | 17 |
| ХОБЛ; бронхиальная астма | 8; 1 | 10 | 4; 2 | 12 | 12;3 | 12 |

Как видно из данных, представленных в табл. 3, 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.

Таблица 4 - Сроки догоспитального периода пациентов.

| Время от начала заболевания | Группа сравнения, n=76 | | Основная группа, n=50 | |
|-----------------------------|------------------------|----|-----------------------|----|
| | абс. число | % | абс. число | % |
| 1 сутки | 9 | 10 | 4 | 8 |
| 2-3 сутки | 38 | 50 | 27 | 54 |
| 4-5 сутки | 17 | 22 | 9 | 18 |
| более 5 суток | 12 | 18 | 10 | 20 |

Так же изучено распределение пациентов в зависимости от частоты рецидива инфекции. Так в основной группе 66% составили больные первичной розей, 14% – повторной и 20% – рецидивирующей розей. В группе сравнения – 56% первичная форма, 22% повторная, 22% рецидивирующая рожа (χ^2 для произвольных таблиц – $p > 0,05$).

Таким образом, исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим формам, сопутствующей патологии, срокам от начала заболевания до момента поступления в стационар и локализации патологического процесса. Статистически значимых различий по всем сравниваемым параметрам выявлено не было (χ^2 для произвольных таблиц – $p > 0,05$).

2.2. Методы обследования больных

2.2.1. Оценка местного характера поражения

У пациентов с розей оценка состояния при поступлении проводилась по стандартной схеме: жалобы, данные анамнеза, физикальные методы исследования.

При сборе анамнеза учитывались причины заболевания и длительность, лечение до госпитализации в стационар, сопутствующая патология, явления ССВР (тахикардия более 100 ударов в 1 мин, гипертермия более 38^0 С, поскольку ряд больных осуществляли термометрию дома).

При осмотре пациента оценивалась степень сохранения чувствительности, пульсация периферических артерий, объём движений в поражённой конечности.

Клиническое изучение раны и происходящие в ней изменения проводились по следующим показателям: динамика распространённости гиперемии (в рамках отмеченных границ), отёка, инфильтрации тканей; количество, характер, запах раневого отделяемого.

Особое внимание нами уделялось отеку конечности, длительности его сохранения, как, с нашей точки зрения, одному из самых важных факторов в патогенезе распространения некроза. Однако абсолютная величина диаметра конечности в данном случае не могла быть показательной, ввиду различий в конституции больных. С целью оценки степени отека нами рассчитывался показатель «динамики отёка», модифицированный нами показатель Ураткова Е.Ф. (1983). При его расчёте на перевязке осуществляли измерение окружности конечности сантиметром на следующих уровнях: голеностопный сустав, средняя треть голени, нижняя, средняя и верхняя трети бедра [87]. В случае наличия раны или удаленного эпидермального пузыря, измерения в этой зоне проводили стерильной лигатурой. Подобные измерения проводили и со здоровой стороны, уровень их отмечали раствором бриллиантовой зелени. Проводили расчёт разницы окружностей на соответствующих уровнях поражённой и здоровой конечности, а затем расчет среднего показателя разностей на всех уровнях. Абсолютное значение разницы такого показателя за сутки и было значением показателя динамики отёка. В группе рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартную ошибку среднего (m). Полученная величина носила относительный характер и объективно отражала местное течение заболевания, расчёт подобной относительной величины позволяет сохранить в исследовании больных с лимфедемой, в том числе лиц с односторонним поражением. Однако, она не позволяет точно рассчитать показатель у больного с единственной конечностью, что и определило дизайн исследования. Кроме того, в своей работе мы не ставили задачу провести

оценку такого показателя, как средний койко-день, ввиду социально-административных факторов, влияющих на истинную продолжительность госпитализации.

2.2.2. Оценка общего состояния пациента

Необходимо отметить, что данный раздел работы в ходе нашего исследования претерпевал значительные изменения. Так 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.), согласованных Калужской согласительной конференции РАСХИ (июнь 2004), т.е., учитывая инфекционный характер рожы, при наличии 2 и более критериев ССВР диагноз сепсиса выставляется априори.

Необходимо констатировать как факт, что в практическом здравоохранении постановка диагноза сепсис лечащим врачом ограничена не только общей позицией коллектива (отделения, клиники), но и административными барьерами, в первую очередь связанными с выполнением, зачастую без необходимости, стандартов страховой медицины, а в случае летального исхода «противостоянием» с морфологической службой [77].

Однако во второй половине 2016 года произошёл пересмотр критериев сепсиса с исключением ССВР как необходимого компонента при формулировке диагноза. Ввиду этого нами проведено перераспределение пациентов в группах, повторный анализ частоты сепсиса с учетом критериев по шкале SOFA. Необходимо отметить, что существенно менять дизайн исследования мы не стали, с учетом отсутствия в концепции «Сепсис-3» какого-либо пересмотра патогенеза формирования органной недостаточности и роли системного воспаления.

При этом ретроспективный анализ историй болезни в группе сравнения показал значительное снижение частоты ретроспективной постановки диагноза «Сепсис» на основании критериев ССВР. Однако мы столкнулись с

тем, что у пациентов с тяжёлой сопутствующей патологией при длительно существующем локальном воспалительном процессе начинали регистрироваться явления органных дисфункций при отсутствии двух и более признаков ССВР. Ретроспективно данные изменения рассматривались как декомпенсации хронических болезней почек, ИБС, хронических нарушений мозгового кровообращения. Однако в рамках концепции «Сепсис-3» данные изменения следует рассматривать как позднюю органную дисфункцию при сепсисе, связанную с прогрессированием некробиотическим изменений в органах на фоне длительного воспалительного ответа. Ранее такие изменения нами не регистрировались как септические. В связи с этим уже в процессе работы нами сформулирована новая задача исследования по оценке клинической эффективности различных подходов к диагностике сепсиса у больных с тяжёлой стрептококковой инфекцией кожи.

2.2.3. Методы лабораторной регистрации эндотелиальной дисфункции

В своей работе, основываясь на данных многочисленных отечественных и зарубежных публикаций, 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.

2.3. Методы хирургического и местного лечения больных рожей

Из общего числа пациентов оперировано 34. Хирургическое вмешательство проводили только после стабилизации состояния пациента.

Объём вмешательств включал некрэктомию и вскрытие гнойных затеков. При выполнении операции основным принципом мы считали удаление только некротизированных и явно нежизнеспособных тканей. При последующем формировании некроза, он удалялся во время проведения перевязки (этапная некрэктомия). Хирургические вмешательства у 32 пациентов выполнены под общим обезболиванием, 2 гнойника удалось вскрыть под местной анестезией.

Первым этапом лечения пациента в перевязочной считали деэпителизацию булл, с последующим наложением повязок. Использовали асептические полуспиртовые повязки, повязки с растворами современных антисептиков ("Септоцид", хлоргексидин, 1% раствор йодопирона, повидон-йод). В послеоперационном периоде в лечении ран применяли антисептические растворы (диоксидин, хлоргексидин), мазевые повязки на основе мази "Левомеколь", ферментные препараты («Дальцекс-трипсин»). Обширные раны вели с применением раневых покрытий "Воскопран" и "Бранолинд". Неотъемлемым мероприятием в борьбе с прогрессирующим отеком считали придание возвышенного положения конечности.

2.4. Характеристика проводимого медикаментозного лечения

На первом месте в лечении пациентов стоит антибактериальная терапия. Антибактериальная терапия проводилась с учетом клинического течения заболевания, а так же с учетом бактериологического исследования и определения чувствительности к антибактериальным препаратам. В первые дни заболевания использовали антибактериальные средства широкого спектра действия (до получения результатов бактериологического исследования с учётом рекомендаций Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям – 2009, 2018 годы). В качестве препаратов первого ряда использовались общедоступные антибиотики группы бета-лактамов в стандартных дозировках и способах введения. Смена антибактериальной терапии проводилась в стандартные сроки установленных курсов применения для каждого препарата, а также по получении результатов бактериологических посевов на чувствительность. При наличии массива

некротических тканей или в случае клинической ситуации обязательным компонентом терапии являлся метронидазол. При присоединении вторичной инфекции в ране антимикробная терапия корректировалась с учетом результатов бактериологического исследования. Использовалась инфузионная терапия на протяжении 7–14 суток, определяясь динамикой течения раневого процесса. Продолжительность антибактериальной терапии определялась клинической картиной заболевания и течением раневого процесса.

Все пациенты, имевшие местные предпосылки для манифестации рожи, получали консервативное лечение, направленное на улучшение реологических свойств крови: антикоагулянты и дезагреганты. Также использовали дезинтоксикационную, антибактериальную, противовоспалительную терапию, обезболивающие, десенсебилизирующие препараты. Всем пациентам с некротическими формами проводилась экстренная профилактика столбняка по стандартной схеме, а также местное лечение. В качестве препаратов, улучшающих микроциркуляцию, применялись стандартные, имеющиеся в каждом ЛПУ, препараты в форме внутривенной капельной инфузии в физиологическом растворе: пентоксифиллин в дозе 5–10 мл 2 раза в сутки, папаверин 2% раствор, раствор никотиновой кислоты 1% 2 мл с увеличением дозы на 1 мл каждые 2 дня до 6 мл, низкомолекулярные гепарины по показаниям под контролем МНО и АЧТВ. В качестве противовоспалительного препарата нами использован диклофенак натрия 3 мл 2,5% раствора в/м 1 раз в сутки. Из десенсебилизирующих препаратов применялись супрастин и димедрол. В качестве обезболивающих средств использовались 50% раствор анальгина, кеторолак.

В случае лечения пациента в ПИТ объём инфузионной терапии назначался анестезиологом-реаниматологом.

Коррекция сопутствующей патологии проводилась соответствующим специалистом – терапевтом, эндокринологом.

2.4.1. Обоснование выбора и характеристика применяемого препарата «Детралекс» саше

Учитывая сохраняющуюся проблему лечения тяжёлых форм рож, ввиду необходимости коррекции не только местных нарушений, но и системного воспалительного ответа, применения антибактериальной терапии, дезагрегантной, антикоагулянтной, спазмолитической, противовоспалительной терапии активно идут поиски новых возможностей в лечении данной патологии.

Мы при выборе нового направления лечения попытались взглянуть на проблему более широко с учетом современных взглядов на патогенез воспаления. Как наше внимание, так и внимание исследователей в этой области в последние годы привлекает проблема коррекции эндотелиальной дисфункции в хирургии. Каковы же реальные фармакотерапевтические возможности коррекции дисфункции эндотелия. Препаратов с заявленными фармакологическими свойствами существует не много. Основные классы представлены в ниже.

Во-первых, это статины и фибраты. Однако опыта применения данной группы препаратов в экстренной хирургии нет, кроме того, учитывая основной механизм реализации эффекта препаратов, связанный с нарушением биосинтеза в печени и риском развития печеночной недостаточности [72], в ситуации ССВР риск приема препарата даже в пилотном исследовании был бы слишком велик.

Ингибиторы ангиотензина, бета-блокаторы и блокаторы кальциевых каналов – имеются данные о применении лишь в группах терапевтических пациентов.

Сулодексид – низкомолекулярный гепариноид с заявленным эндотелиопротективным действием. Однако основным механизмом воздействия его на организм является система свертывания крови и активация фибринолиза в микроциркуляторном русле. Каких-либо данных о

непосредственном влиянии препарата на начальные звенья патогенеза воспаления нет и, исходя из его фармакодинамики, не будет.

Перспективными в отношении эндотелиопротекции является группа флавоноидов, представляющих наиболее многочисленную группу как водорастворимых, так и липофильных природных фенольных соединений [49]. В основе этих веществ лежит молекула флавона, имеющая два бензольных (А и В) и одно кислородосодержащее гетероциклическое пирановое кольцо (С-кольцо). К ним относятся катехины (флаван-3-олы), лейкоантоцианидины (флаван-3,4 диолы), халконы (изоликвиритигенин, бутеин), дигидрохалконы (флоретин, оксифлоретин), антоцианидины (цианидин, дельфинидин, пеларгонидин), флавоны (апигенин, лютеолин, диосметин и его 7-О-гликозид диосмин), флавонолы (кемпферол, кверцетин, мирицетин), флавононы (нарингенин, эриодиктиол, гесперетин и его 7-О-гликозид гесперидин), флавононолы или дигидрофлавонолы (аромадендрин, таксифолин или дигидрокверцетин), ауроны (сульфуретин, аурузидин) и изофлавоны (генистеин, даидзеин, формонетин).

Помимо капилляроукрепляющего действия флавоноидов, установлено наличие у них противовоспалительной, противомикробной, антиаллергической, антигистаминной, антимуtagenной, спазмолитической, анаболической, ранозаживляющей, антитромботической, вентонизирующей, противоязвенной, гипохолестеринемической, антикарциногенной, антиатеросклеротической, кардиостимулирующей, противоопухолевой, противовирусной, гепатопротекторной и радиозащитной активностей [21,57].

В отношении флавоноидов возникает вопросы этического характера. Так положительные эффекты *in vitro* большинства из вышеперечисленных соединений носят лишь экспериментальный характер, а кроме того, подавляющее большинство применяемых флавоноидов являются биологически активными добавками. Статус лекарственного препарата имеет ограниченное число веществ.

Здесь особое внимание в последние годы уделяется препарату «Антистакс» производства «БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ ФАРМА ГмбХ», с 2009 г. Санофи Россия, АО (Россия), обладающий доказанным эндотелиопротективным эффектом [65,84,98]. Препарат является сухим экстрактом красных листьев винограда, обладающим капилляропротекторным действием. Экстракт красных листьев винограда содержит фармакологически активные флавоноиды (основные – кверцетин глюкуронид и изокверцетин), оказывает протекторное действие в отношении эндотелия сосудов и повышает эластичность сосудов за счет стабилизации мембран эндотелиальных клеток и нормализации проницаемости сосудов, снижает проницаемость сосудистой стенки, замедляет образование отеков и уменьшает уже существующие [33, 46, 84].

Работы по использованию данного препарата немногочисленны ввиду его относительно недавнего появления, и в основном связаны с его применением в комплексном лечении лимфатической недостаточности [3]. В нашей клинике мы также имели положительный опыт использования препарата, и это не удивительно, учитывая универсальность его фармакологического действия – купирование запускающего любое воспаление процесса повышения сосудистой проницаемости [97]. Отсюда и универсальность полученных результатов при любом воспалении. Однако производитель прекратил реализацию препарата в РФ и сделал невозможным планируемое исследование.

На рынке лекарственных препаратов среди флавоноидов в настоящее время присутствуют лишь препараты на основе аналогов гесперидина. Данные литературы свидетельствуют, что гесперидин уменьшает агрегацию тромбоцитов и способен предотвращать микрососудистые нарушения путем ингибирования фермента гиалуронидазы, которая регулирует проницаемость капиллярных стенок [18, 48, 51, 52, 65, 73, 118]. Среди относительного разнообразия наше внимание обращено на препарат «Детралекс» в форме суспензии – саше (Юнифер Ликвид Мануфэкчуринг, 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.

Пациентам основной группы после выписки рекомендовали применять препарат «Детралекс» саше по следующей схеме: 1 саше на протяжении 4 месяцев, по аналогии с лечением посттромбофлебитической болезни.

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 рожии нижних конечностей, что одобрено локальным Комитетом по Этике Саратовского государственного медицинского университета – протокол 4 от 20.04.2019.

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

2.5. Методы статистического исследования

Статистическую обработку репрводили 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. По результатам анализа распределений значений изучаемых признаков принимали нулевую (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности соответствует закону нормального распределения) или альтернативную (распределение исследуемого признака в генеральной совокупности не соответствует закону нормального распределения) гипотезы распределения признака. Нулевую гипотезу отвергали при 95% ($p < 0,05$). 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 методы 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 $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ КОРРЕКЦИИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ

3.1. Сравнительные результаты применения

Сравнительная ретроспективная оценка основных подходов к клинической постановке диагноза сепсис представлена в таблице 5.

Таблица 5 - Распределение пациентов с различными формами рожки по тяжести проявления заболевания

| Пациенты с различными формами рожки | Выраженность ССВР | | | | | | |
|-------------------------------------|--|----------------|-----------------|---|-----|-----|-----------|
| | тяжесть проявлений синдрома системной воспалительной реакции | | | органная дисфункция по шкале SOFA, (балл) | | | |
| | ССВР 2-4 (сепсис) | тяжелый сепсис | септический шок | 0-1 | 2-3 | 4-5 | 6 и более |
| Эритематозная | 13 | 1 | - | 10 | 4 | - | - |
| Буллезная | 32 | 14 | 1 | 20 | 15 | 7 | 5 |
| Некротическая | | 12 | 3 | | 6 | 4 | 5 |

Анализ результатов данных, представленных в таблице 5, показывает, что при наличии у пациента некротической формы рожки клинических различий в частоте регистрации хирургического сепсиса как по критериям SIRS, так и по шкале Сепсис-3 не отмечается. Действительно, у данной категории пациентов как при оценке состояния с позиций ССВР, так и с использованием бальной оценки регистрируется высокая частота органических дисфункций, лежащая в основе как предыдущей, так и современной концепции сепсиса. Нужно отметить, что у ряда пациентов развитие органической дисфункции, так называемой «ранней органической недостаточности» зафиксировано в течение первых трёх суток с момента поступления в стационар, что послужило основанием для формулировки диагноза «сепсис»

Основные различия нами отмечены в группе пациентов с эритематозной и буллезной формами заболевания. Так с учетом яркой клинической картины бактериального воспалительного процесса и клинической концепции «Калужской согласительной конференции» пациентам с тяжёлыми формами

рожи, имевшим два и более признаков ССВР, мы имели основания для постановки диагноза «сепсис» в каждом клиническом случае.

Формальный ретроспективный анализ результатов показывает, что с учетом регистрации факта органной недостаточности у 15 (31%) пациентов с буллезной рожей имелись основания для вынесения в диагноз формулировки «сепсис», у пациентов с эритематозной рожей формальных оснований для постановки диагноза «сепсис» отмечено в 1 (7%) случае.

Однако ретроспективная балльная оценка органной дисфункции в динамике показала, что у 21% (3 пациентов) эритематозной формой заболевания постановка диагноза «сепсис» была правомерна, а у пациентов с буллезной формой ещё у 25% (12).

Таким образом, в 39% случаев (30 пациентов) имела место гипердиагностика сепсиса, в то время как у 13 (17%) пациентов имела место недооценка тяжести органной недостаточности и не был установлен диагноз «тяжёлый сепсис» в дальнейшем.

Нами проведен ретроспективный анализ факторов, препятствовавших постановке диагноза «тяжёлый сепсис». Учитывая привязку диагностических критериев сепсиса к факту выявления органной недостаточности, указанные выше органные нарушения имеют место при крайне тяжёлом состоянии пациентов, которые и регистрируются при некротических формах заболевания, что не вызывало диагностических трудностей.

Однако, на фоне лечения острота именно клинических проявлений ССВР, таких как лихорадка, тахипноэ, тахикардия, обуславливающая в первую очередь жалобы пациента и тяжесть общего состояния, купируется. В общем анализе крови нередко снижается лейкоцитоз, лихорадка начинает носить субфебрильный тип. Учитывая специфику частоты контроля лабораторных исследований в гнойном отделении пациент перестает нуждаться в динамическом наблюдении, а регистрируемая органная недостаточность при затянувшемся течении раневого процесса,

присоединение пневмонии рассматривается ретроспективно как декомпенсация сопутствующей патологии: ИБС, носящая застойный характер.

Наглядной иллюстрацией в данной ситуации может явиться следующий клинический пример.

Клинический пример 1

Пациентка Г., 72 лет, и.б., № 3346/2015 поступила в клинику 05.04.2015 через 4 суток с момента начала заболевания с жалобами на слабость, ознобы с повышением температуры тела до 39,2⁰С, отек, покраснение и наличие пузырей на коже правой нижней конечности с геморрагическим содержимым, мелкие кровоизлияния на коже правой нижней конечности в зоне покраснения. Из анамнеза выяснено что на фоне относительного здоровья появился озноб с подъёмом температуры тела до 39,2⁰С, затем отметила появление на коже правой нижней конечности преимущественно в области голени и нижней трети бедра покраснения, мелких кровоизлияний и появление пузырей с геморрагическим содержимым, нарастание отека конечности и появление «нестерпимой» боли распирающего характера. Сохранение вышеописанных симптомов заставило вызвать медицинскую помощь, доставлена в СГКБ №6, госпитализирована в гнойное хирургическое отделение. В анамнезе: ИБС, перенесенный инфаркт миокарда в 2009 г, с развитием явлений хронической сердечной недостаточности I стадии, 3 ФК, ожирение второй степени ИМТ 32,1 кг/м².

При осмотре отмечается отёк правой нижней конечности до 4+ см по отношению к левой, отек индуративный. На коже правой голени имеет место гиперемия с чёткими границами, множественные петехиальные кровоизлияния, отмечается наличие пузырей от 0,5 см до 6 см в диаметре с геморрагическим содержимым, кожа вокруг пузырей цианотичной окраски. Пальпация конечности в зоне гиперемии болезненная, конечность тёплая, реакции со стороны региональных лимфоузлов нет.

Гемодинамика стабильная, АД 150 и 90 мм рт. ст., пульс 102 в 1 минуту. Температура тела 38,6⁰С., ЧДД 20 в 1 минуту. В общем анализе крови

отмечается лейкоцитоз до $21 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерных нейтрофилов 12%. В биохимическом анализе крови без значимой патологии на момент поступления.

Диагноз буллезно-геморрагическая рожа. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон), пузыри удалены, наложены асептические повязки, коррекция сопутствующей патологии, симптоматическая терапия.

На фоне лечения в течение 5 суток гипертермия снизилась до субфебрильных значений в вечерние часы. Гиперемия поблекла, новых булл не образовывалось, но отмечалось сохранение отека конечности, неотчетливо появилось два участка размягчения. В контрольном ОАК сохранялся умеренный лейкоцитоз до $12,5 \times 10^9/\text{л}$. При контрольном биохимическом анализе крови отмечается нарастание азотемии (мочевина $15,5 \text{ ммоль/л}$, креатинин 190 мкмоль/л), появление одышки с ЧДД до 24 в 1 минуту, выявлена или развилась двусторонняя нижнедолевая пневмония, что расценено как застойные явления, а также как манифестация хронического заболевания почек на фоне генерализованного атеросклероза, что подтверждено осмотрами терапевта, кардиолога. Изменена антибактериальная терапия – амоксиклав, скорригирована инфузионная терапия. Прямой связи с первичным очагом инфекции не констатировано. В течение 2 суток произошло абсцедирование в зонах флюктуации, гнойники вскрыты под местным обезболиванием. Несмотря на санированный первичный очаг продолжилось нарастание почечной дисфункции (креатинин 232 мкмоль/л), дыхательной недостаточности. 18.04.2015 у больной отмечено резкое ухудшение состояния с развитием артериальной гипотонии (АД 50 и 30 мм.рт.ст), холодного липкого пота, боли за грудиной. Больная переведена в ПИТ, на ЭКГ зарегистрирован трансмуральный инфаркт миокарда. Больная переведена в кардиологический стационар. При повторных консультациях хирурга в местном статусе без ухудшения, сохранялся отек + 2 см, полного купирования явлений почечной дисфункции не отмечено даже при выписке из стационара через 18 суток. Таким образом, на наш взгляд, данный

клинический пример демонстрирует наличие у больной исходно сепсиса с развитием и прогрессом поздней органной недостаточности на фоне имеющейся патологии. Купирование системного воспаления и прогрессирование почечной недостаточности с современных позиций звенья одной цепи, а не последовательные события. Таким образом, постановка диагноза сепсис на ранних этапах лечения изначально могла бы повлиять на комплекс лечебных мероприятий, частично или полностью предотвратив развитие столь негативных последствий.

В настоящее время с позиций современной концепции сепсиса в рамках органной дисфункции даже при купировании признаков ССВР у пациента с гнойным процессом прогресс органных недостаточностей рассматривается как сепсис с поздней органной дисфункцией и требует коррекции проводимого лечения, а регистрация органных нарушений рассматривается как поздняя органная недостаточность (патогенез рассмотрен в Главе 1,2).

Ниже, в таблице 6 представлены показатели органной дисфункции ранние и поздние.

Таблица 6 - Показатели органной дисфункции пациентов группы сравнения в зависимости от сроков появления

| Показатель органной дисфункции в динамике | Распределение пациентов (n) с органной дисфункцией в зависимости от сроков ее появления | |
|---|---|-----------------|
| | ранняя n=32 | поздняя n=31 |
| билирубин, 20-32 (мкмоль/л) и более | 1 | 3 |
| креатинин, 110 -170 (мкмоль/л) и более | 6 | 18 |
| оксигенация PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. < 400 и менее | 5 | 3 |
| тромбоциты < 150x10 ⁹ /л и менее | 10 | 6 |
| показатель по шкале ком Глазго 13-14 и менее | 6 | 1 |
| Гипотензия | 4 | 0 |

Из представленных в табл. 6 данных мы видим, что основными проявлениями органных дисфункций 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 рожы, длительным воздействием на костный мозг медиаторов воспаления, а также, в ряде случаев, связано с кровопотерей при некрэктомии.

Развитие представленных в таблице 6 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 балла).

3.2. 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. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Динамика ССМА группы сравнения в сопоставлении с тяжестью состояния пациентов

| Тяжесть инфекции, (n в каждый момент измерений) | Показатель Ме [25p;75p], нг/мл | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|---------------------------|
| | sICAM-1, n | | | sVCAM-1, n | | | sE-selectin, n | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| ССВР, (45, 30,30) | 722 [690; 927] | 604 [552; 842] | 378* [340; 424] | 2050 ** [1946; 2320] | 604** [630; 888] | 402 [360; 530] | 501 [450; 576] | 230 [190; 274] | 78 [82; 112] |
| SOFA 2 -5 баллов (15,15,15) | 1270 *** [1024; 1590] | 704 [664; 887] | 540* [518; 612] | 2600 [2404; 2844] (p < 0,01) | 850** [630; 920] | 602 [558; 860] | 710** [634;8 15] (p < 0,05) | 251 [220; 285] | 100 [92; 124] |
| SOFA (6 и более баллов) (15,15,15) | 1554 [1247; 1850] | 730 [691; 910] | 575 [480; 628] | 2680 [2484; 2908] | 1209 [1054; 1438] | 663 [572; 920] | 790 [748; 965] | 264 [242; 300] | 110 ** [96; 128] |
| (нормальные показатели), 20 | 302 [270;330] | | | 324 [290;370] | | | 70 [52;90] | | |

– Примечание – 1, 2, 3 сроки измерений, описанные выше, * – (p < 0,05) различия достоверны в подгруппе по отношению к предшествующему измерению (дисперсионный анализ повторных измерений); ** (p < 0,05) – различия достоверны по отношению к данным в других подгруппах (U-критерий Манна-Уитни); *** (p < 0,01) – различия достоверны по отношению к ССВР (U-критерий Манна-Уитни)

Анализ уровня ССМА, представленный данными таблицы 7, показывает, 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. Кроме того, анализ результатов показывает, что явления дисфункции эндотелия сохраняются, несмотря на купирование клинических проявлений заболевания, в первую очередь сохраняется высокий уровень

молекул стойкой адгезии sICAM-1 и sVCAM-1. Необходимо заметить, что у септических пациентов изучаемые показатели при выписке также достоверно выше, чем у пациентов, имевших лишь клинические проявления ССВР.

Отдельно нами рассматривались показатели пациентов с поздней органной дисфункцией – это тринадцать пациентов, которым мы ретроспективно согласно концепции «Sepsis-3» выставялся диагноз «сепсис».

Сроки определения ССМА схожи со сроками в выше описанных подгруппах, однако дополнительно проводили регистрацию уровня ССМА в момент фиксации явлений поздней органной дисфункции. Сравнительный анализ данных об уровне ССМА после купирования ССВР в данной ситуации не проводили, поскольку при развитии поздних органных дисфункций у пациента могли не регистрировать ССВР, однако лабораторно фиксировали органную дисфункцию.

Результаты определения уровня ССМА 13 пациентов, у которых ретроспективно зафиксирована поздняя органная недостаточность, представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Показатели ССМА у пациентов с поздней органной дисфункцией в сопоставлении с условной нормой

| Вид органной дисфункции (n = 13) и условная норма | Показатели ССМА в Ме [25p;75p], нг/мл | | | | | | | | |
|---|---|-----------------------|-----------------------|--|--|----------------------|--|----------------------|--------------------------|
| | sICAM-1 в день госпитализации в группах | | | sVCAM-1, в день госпитализации в группах | | | sE-selectin, в день госпитализации в группах | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| Поздняя органная дисфункция | 756 [560; 880] | 810 [756 952] * | 525 [500; 620]* | 2050 [1946; 2320] | 1750 [1440; 1950]* (p < 0,05) | 620 [558; 840] | 500 [450; 610] | 220 [200; 274] | 100 [89; 114] * |
| Условная норма | 302 [270;330] | | | 324 [290;370] | | | 70 [52;90] | | |

Примечание: – 1,2,3 сроки измерений, описанные выше, * дисперсионный анализ повторных измерений – p < 0,05

В представленных в табл. 8 данных зафиксировано, что достоверных различий содержания ССМА при поступлении не наблюдается, отсутствует

достоверное различие в уровне sE-selectin по отношению к пациентам, имевшим лишь ССВР. Однако при купировании проявлений системного воспаления у пациентов данной категории (13 человек) отмечается достоверное повышение sICAM-1 и sVCAM-1 по отношению к данным группы сравнения (представленным в таблице 8). При этом уровень sVCAM-1 остается достоверно высоким и становится предиктором формирования органной дисфункции.

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.

Сравнительный анализ ROC-кривых представлен на диаграмме, рисунок 3.

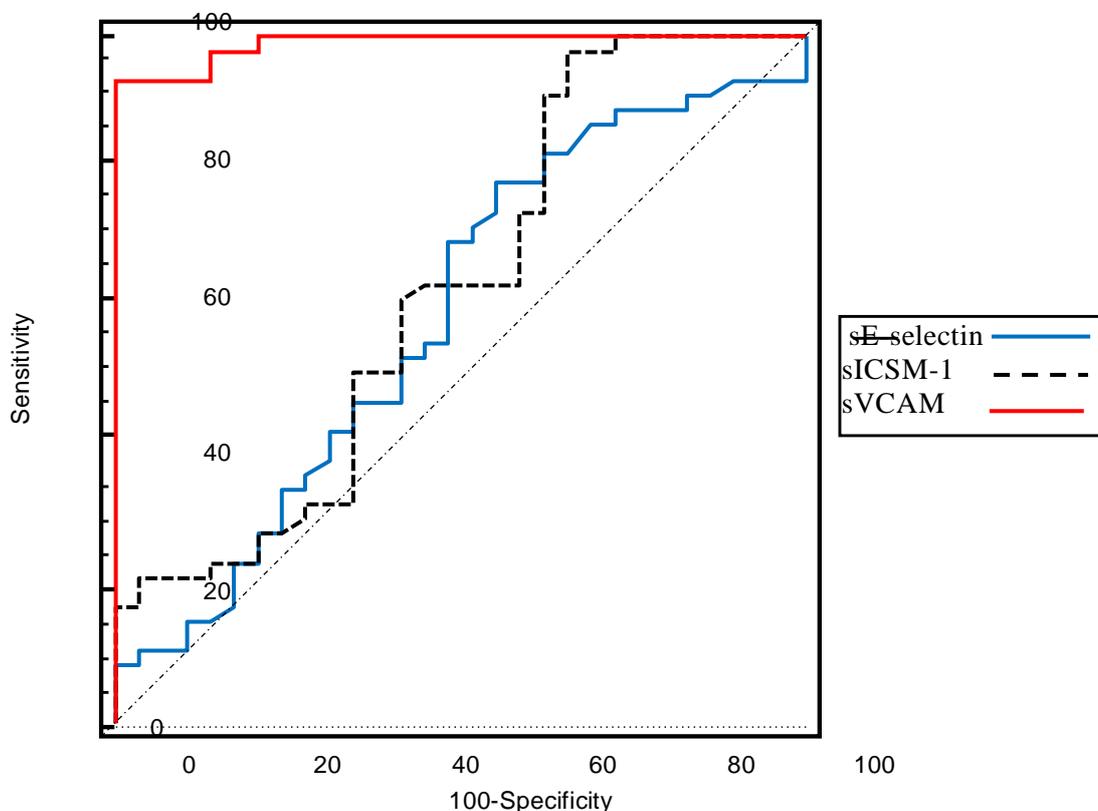


Рисунок 3 - Сравнительный анализ ROC-кривых прогностической значимости различных маркеров ЭД в развитии органной недостаточности.

Статистические данные графика представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Статистические данные парного сравнительного анализа ROC-кривых

| sE_selectin ~ sICSM_1 | |
|------------------------------|------------------|
| Difference between areas | 0,104 |
| Standard Error ^c | 0,0926 |
| 95% Confidence Interval | -0,0776 to 0,285 |
| z statistic | 1,122 |
| Significance level | p = 0,2620 |
| sE_selectin ~ Svcam | |
| Difference between areas | 0,322 |
| Standard Error ^c | 0,0659 |
| 95% Confidence Interval | 0,193 to 0,452 |
| z statistic | 4,891 |
| Significance level | p < 0,0001 |
| sICSM_1 ~ sVCAM | |
| Difference between areas | 0,426 |
| Standard Error ^c | 0,0679 |
| 95% Confidence Interval | 0,293 to 0,559 |
| z statistic | 6,276 |
| Significance level | p < 0,0001 |

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

Из данных, представленных на рисунке 3 и в таблице 9, видно, что показатели 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 на диаграммах, рисунок 4.

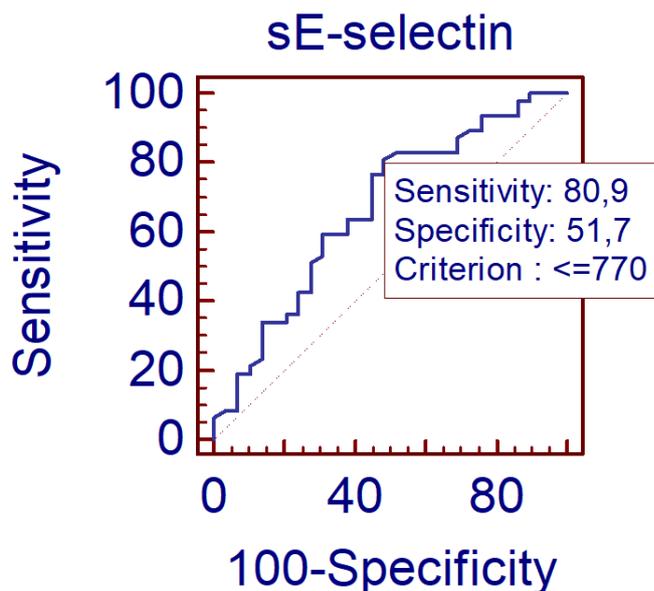


Рисунок 4 - ROC-анализ значений уровня s-Eselectin в группе сравнения

Статистические данные этой диаграммы представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Статистические данные ROC-анализа значимости уровня sE-selectin

| | |
|--------------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0,667 |
| Standard Error ^a | 0,0658 |
| 95% Confidence Interval ^b | 0,549 to 0,771 |
| z statistic | 2,531 |
| Significance level P (Area=0.5) | 0,0114 |

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

Из данных, представленных на рисунке 4 видно, что при пороговом значении уровня sE-selectin до 770 нг/мл достоверно отмечается развитие органических дисфункций, регистрируемых рутинными клинико-лабораторными методами. При этом чувствительность показателя 81%, а специфичность 52%. На наш взгляд, относительно невысокая чувствительность и низкая специфичность показателя, достоверная при значениях близких к максимальным и обусловлена, в первую очередь, значимостью данного маркера в развитии ранних органических дисфункций, поскольку нами не получено достоверных различий данного параметра при оценке развития поздних органических дисфункций (раздел 3.1).

Несколько иная ситуация регистрируется при анализе уровня sVCAM, рисунок 5

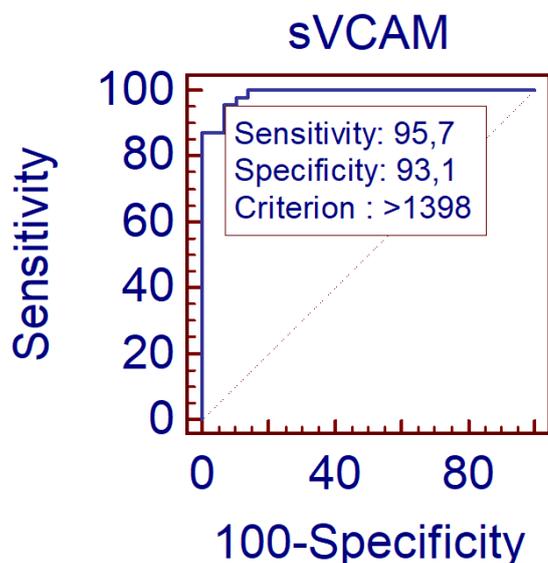


Рисунок 5 - ROC-анализ значений уровня sVCAM в группе сравнения

Статистические данные диаграммы представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Статистические данные ROC-анализа значимости уровня sVCAM

| | |
|---------------------------------|----------------|
| Area under the ROC curve (AUC) | 0,989 |
| Standard Error | 0,00765 |
| 95% Confidence Interval | 0,932 to 1,000 |
| z statistic | 63,923 |
| Significance level P (Area=0.5) | <0,0001 |

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

Из полученных данных мы видим, что определение уровня sVCAM является высокочувствительным (95,7%) и специфичным (93,1%) методом как регистрации органных дисфункций, так и предиктором развития поздней органной недостаточности с пороговым значением более 1400 нг/мл.

Наглядной иллюстрацией прогностической значимости изучаемых критериев служит следующий клинический пример.

Клинический пример 2

Пациентка С., 55 лет, и.б. № 4367/2016 поступила в клинику 15.08.2016 через 3 суток с начала заболевания с жалобами на слабость, ознобы с повышением температуры тела до 38,5⁰С, отек, наличие пузырей на коже

правой нижней конечности с геморрагическим содержимым, синюшную окраску кожи в области правой голени. Из анамнеза выяснено, что пациентка страдает сахарным диабетом второго типа, принимает пероральные сахароснижающие препараты. На фоне повышения уровня глюкозы до 15-20 ммоль/л в течение последней недели появился озноб с подъёмом температуры тела до 38,5⁰С, затем отметила появление на коже правой нижней конечности преимущественно в области голени и нижней трети бедра покраснения, появление пузырей с геморрагическим содержимым, нарастание отека конечности и появление синюшной окраски кожи голени в зонах между пузырями. Машиной скорой медицинской помощи доставлена в СГКБ №6, госпитализирована в гнойное хирургическое отделение. Из анамнеза так же выявлено, что больная страдает артериальной гипертензией с кризовыми течениями, ожирением второй степени ИМТ 35,3 кг/м².

При осмотре отмечается отёк правой нижней конечности до +4 см по отношению к левой. Кожа правой голени практически циркулярно синюшной окраски с множественными петехиальными кровоизлияниями, имеются пузыри от 0,5 см до 6 см в диаметре с геморрагическим содержимым. Пальпация конечности в зоне гиперемии болезненная, конечность тёплая, отмечается наличие лимфангоита по ходу большой подкожной вены, увеличение паховых лимфатических узлов справа.

Гемодинамика на момент поступления стабильная, АД 130 и 90 мм рт. ст., пульс 112 в 1 минуту. Температура тела 38,6⁰С., ЧДД 22 в 1 минуту. В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз до 24x10⁹/л, палочкоядерных нейтрофилов 15%. В ОАМ 4+ ацетон. В биохимическом анализе крови гипергликемия до 18,5 ммоль/л, умеренная азотемия (креатинин – 130 мкмоль/л). Пациентка осмотрена анестезиологом-реаниматологом: ввиду стабильности гемодинамики, отсутствия грубой патологии со стороны биохимического анализа крови в переводе в ПИТ не нуждалась.

Диагноз: буллезно-геморрагическая рожа. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки внутривенно), дезэпителизация

пузырей, наложены асептические повязки, коррекция гипергликемии введением инсулина, инфузионная, симптоматическая терапия.

На фоне лечения в течение 15 часов отмечено ухудшение состояния: нестабильность гемодинамики с падением уровня АД до 70 и 40 мм рт. ст, прогрессирующее ухудшение углеводного обмена с нестабильным уровнем гликемии от 24 до 28 ммоль/л, в биохимическом анализе отмечается нарастание азотистых оснований (мочевины – до 15,8 ммоль/л, креатинин – 200 мкмоль/л). Пациентка помещена в отделение интенсивной терапии, начата инотропная поддержка, введение инсулина через инфузомат, скорригирована инфузионная терапия. В местном статусе отмечается формирование полуциркулярных некрозов. Диагноз: некротическая рожа, сепсис, инфекционно-токсический шок. Антибактериальная терапия дополнена защищенными пенициллинами (амоксиклав). С учетом имеющихся некрозов назначен метрогил. По стабилизации состояния в течение суток удалось отойти от инотропной поддержки. Пациентка взята в операционную для выполнения некрэктомии под внутривенным обезболиванием. Максимально иссечены нежизнеспособные ткани. Установлено, что глубина некроза ограничивается слоем собственно кожи. Длительность вмешательства 17 минут, к концу операции вновь начата инотропная поддержка. Лечение продолжено в ПИТ. В течение 2 суток проводилась инотропная поддержка дофамином. Осуществлялись ежедневные перевязки с наложением мажевых повязок. При этом прогрессирования некроза не отмечено. К 19.08.2016 наступила стабилизация гемодинамики. Отмечен адекватный диурез при сохранении уровня креатинина до 150-160 мкмоль/л. В ранах отмечается появление гнойного содержимого за счет присоединения вторичной внутрибольничной флоры. Взят материал для бактериологического исследования. 20.08.2016 пациентка переведена в общую палату гнойного хирургического отделения, где продолжено проводимое лечение. Некротический процесс не прогрессировал, формирующиеся некрозы в первичных границах удалялись в ходе перевязок. 22.08.2020 при исследовании

раневого отделяемого выявлен MRSA, чувствительный к ванкомицину. Проведена смена антибактериальной терапии. В течение последующих 7 суток состояние улучшалось, удалось подобрать терапевтические дозы инсулина, раны гранулировали и эпителизировались с краёв, однако сохранялся отёк конечности до +2,5 см. Пациентка выписана на амбулаторный этап лечения к хирургу и эндокринологу по месту жительства.

Динамика ССМА больной представлена в таблице 12.

Таблица 12 - Динамика показателей ЭД пациентки С

| Значения показателей по дням и условная норма | Уровень значений | | | | | | | | |
|---|---------------------------|-----|-----|---------------------------|------|-----|-------------------------------|-----|----|
| | sICAM-1, день регистрации | | | sVCAM-1, день регистрации | | | sE-selectin, день регистрации | | |
| | 1 | 2 | 18 | 1 | 2 | 18 | 1 | 2 | 18 |
| | 870 | 954 | 525 | 2100 | 1050 | 590 | 500 | 220 | 88 |
| Условная норма | 302 [270;330] | | | 324 [290;370] | | | 70 [52;90] | | |

Из представленных в таблице 12 данных, очевидно, что, несмотря на отсутствие у пациентки при поступлении формальных критериев органной дисфункций, уровень активации эндотелия соответствовал показателям больных с тяжёлыми формами сепсиса, что нашло клиническое отражение в течение первых суток нахождения в стационаре. Таким образом, данный клинический пример демонстрирует наличие у пациентки исходно сепсиса с прогрессированием ранней органной недостаточности (сердечно-сосудистой и почечной) на фоне прогресса инфекционного процесса. При этом при выписке сохранялись высокие уровни ССМА, что становится субстратом прогресса заболеваний сердечно-сосудистой системы. Таким образом, постановка диагноза сепсис при поступлении, возможно, позволила бы заблаговременно госпитализировать пациентку в ПИТ, скорректировать инфузионную терапию и дозы инсулина, что вероятно помогло бы избежать тяжелых расстройств гемодинамики.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что развившейся ССВР у ряда пациентов преимущественно оказывает системное воздействие на отдаленные органы с формированием отсроченной органной дисфункции. В данной ситуации рутинные клинико-лабораторные исследования до формирования декомпенсации (см. раздел 3.1) не позволяли прогнозировать формирование органной дисфункции.

3.3. Результаты лечения в основной группе

3.3.1. Клиническая оценка тяжести состояния больных основной группы

У пациентов сравниваемых групп нами изучены показатели, отражающие органную дисфункцию. Распределение пациентов с органной недостаточностью по шкале SOFA в группах в зависимости от формы рожи представлены в таблице 13.

Таблица 13 - Тяжесть состояния больных исследуемых групп с учетом формы рожи и органной недостаточности

| 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 |

Как уже упоминалось выше (см. главу 2), в основной группе имела место лишь ранняя органная дисфункция. Показатели ее представлены в табл. 14.

**Таблица 14 - Сравнительная характеристика органичных дисфункций
группах исследования**

| Показатель органичной дисфункции | Группа больных, n | |
|---|-------------------|---------------|
| | основная, 50 | сравнения, 76 |
| ранние органичные дисфункции | | |
| Билирубин, 20-32 (мкмоль/л) и более | 1* | 1 |
| Креатинин, 110 -170 (мкмоль/л) более | 6* | 4 |
| Оксигенация PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. < 400 и менее | 5* | 3 |
| Тромбоциты < 150x10 ⁹ /л и менее | 10* | 12 |
| Показатель по шкале ком Глазго 13-14 и менее | 6* | 2 |
| Гипотензия | 4* | 8 |
| поздние органичные дисфункции | | |
| Билирубин, 20-32 (мкмоль/л) и более | 0 | 3 |
| Креатинин, 110 -170 (мкмоль/л) и более | 0 | 18** |
| Оксигенация PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст. < 400 и менее | 0 | 3 |
| Тромбоциты < 150x10 ⁹ /л и менее | 0 | 6 |
| Показатель по шкале ком Глазго 13-14 и менее | 0 | 1 |
| Гипотензия | 0 | 0 |

Примечание: * χ^2 Пирсона – $p > 0,05$, различия в частоте ранних органичных дисфункций нет; ** χ^2 Пирсона – $p < 0,001$, различия достоверны по отношению к соответствующему показателю

Из данных, представленных в таблице, видно, что исходная тяжесть пациентов основной группы и группы сравнения не имела достоверных отличий, преобладали явления сердечно-сосудистой недостаточности и тромбоцитопения, что, на наш взгляд, связано не только с явлениями ССВР, а также с геморрагическим синдромом при роже.

3.3.2. Динамика местных признаков воспаления на фоне коррекции эндотелиальной дисфункции в группах исследования

Как было описано ранее (см. Главу 2) основными клиническими критериями в оценке тяжести местного воспаления при роже являются: отек конечности, формирование гнойников, а также необходимость выполнения хирургических вмешательств.

Динамика отёка в группах больных на фоне лечения представлена на диаграмме, рисунок 6.

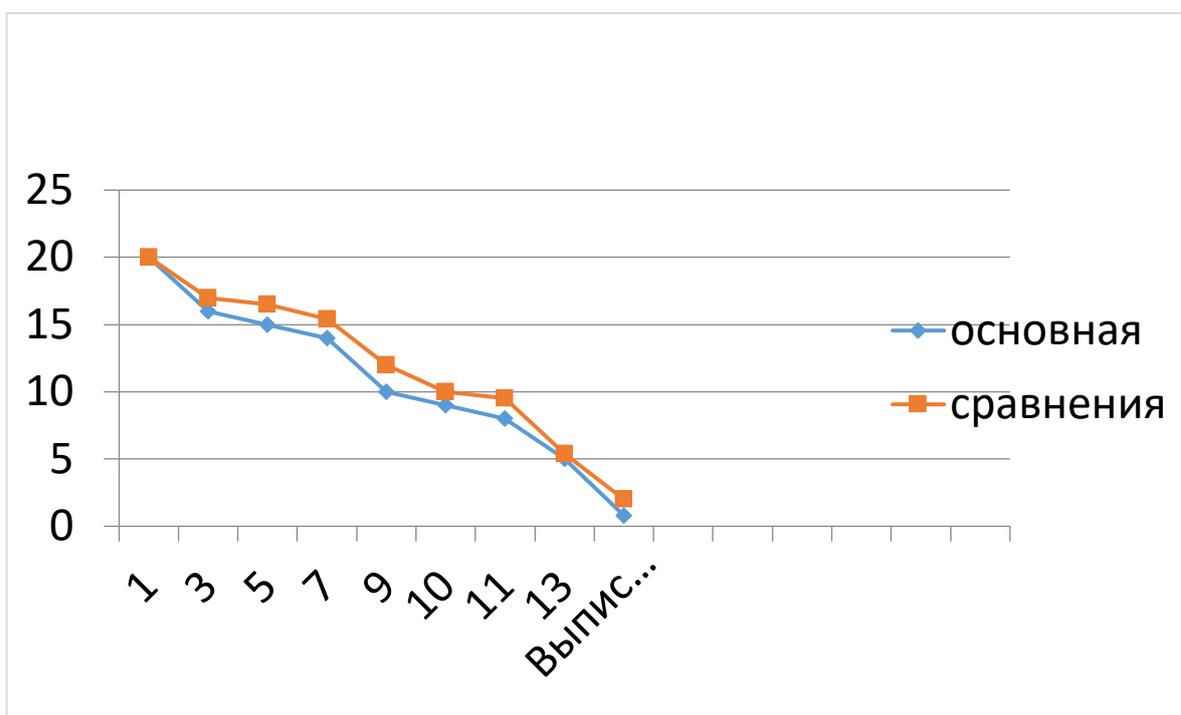


Рисунок 6 - Динамика уменьшения отека конечности в группах наблюдения

Из представленных на рисунке 6 данных, видно, что в обеих группах пациентов при госпитализации отек конечности достигал в среднем $12 \pm 4,2$ см (от 10 до 24,5 см). На момент купирования фебрильных значений лихорадки (2–7 сутки, в среднем $3,6 \pm 1,5$ суток) наметилась положительная ($p > 0,05$) тенденция в купировании отека в основной группе – на $0,95 \pm 0,3$ см в сутки по отношению к группе сравнения ($0,6 \pm 0,15$ см в сутки). С этого момента в определении тяжести заболевания на первое место выступают местные проявления: сохранение отёка конечности, формирование некроза, появление гнойных затеков. С 5 ($3,8 \pm 1,4$) суток и до момента выписки

отмечается статистически достоверный регресс отека конечности в основной группе по отношению к группе сравнения – $1,9 \pm 0,25$ и $1,2 \pm 0,1$ см ($p < 0,05$). На момент выписки средние значения сохранившегося отека в основной группе составили $4 \pm 1,55$ см (от 0 до +8,5 см – у больных с исходной лимфедемой), в группе сравнения – $6,0 \pm 2,2$ см (от 3 до 13 см – у пациентов с исходной лимфедемой) ($p < 0,05$). Сроки купирования отека конечности отразились на сроках госпитализации и составили $14,5 \pm 3,2$ суток в основной группе и группе сравнения $17,8 \pm 6,2$ суток соответственно. В 95% случаев в основной группе нам удалось полностью купировать отек конечности в сроки нахождения на стационарном лечении.

Длительное сохранение отека конечности как благоприятной среды для прогрессирования инфекционного процесса у пациентов группы сравнения отразилось на частоте хирургических вмешательств в группах. Частота и характер проводимого хирургического лечения в группах пациентов представлена в таблице 15.

Таблица 15 - 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

Из представленных в табл. 15 данных видно, что в группе сравнения вскрытие гнойников потребовалось 20 пациентам с эритематозной и буллезной формами рожи (на фоне длительного сохранения отека), что составило 26,3% от общего числа больных. В обеих группах у пациентов с

некротическими формами заболевания удаление формирующихся некрозов являлось обязательной составляющей лечебного процесса, которое выполнялось как в ходе перевязок без анестезии, так и требовало проведения хирургического вмешательства в операционной под общим или региональным обезболиванием, при оценке различий в группах, сравнивали именно необходимость в выполнении подобных вмешательств. Учитывая вышесказанное, некрэктомия в группе сравнения потребовалась 6 пациентам, что составило 7,8% от общего числа больных. В группе сравнения хирургического лечения не требовалось в 66% (50 пациентов). В основной группе вскрытие гнойников выполнено 4 пациентам (8%), некрэктомия - 4 пациентам (8%). В основной группе вмешательства консервативное лечение было успешно в 84% (42 пациента). Таким образом, включение в схему лечения направления эндотелиопротекции препаратом «Детралекс» в форме саше 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 рожей, что обусловлено, более быстрым купированием отека конечности.

3.4. Сравнительный анализ основных изучаемых клинико-лабораторных показателей основной группы пациентов с условной нормой

Анализ результатов лабораторных показателей в основной группе пациентов показывает, что при использовании флавоноидов в форме препарата «Детралекс» саше в комплексном лечении больных тяжёлыми формами рожи удалось улучшить динамику нормализации уровня ССМА.

Кроме того, при выписке достоверные различия в уровне ССМА (от условной нормы) отмечаются при исследовании содержания sVCAM-1 в группе пациентов с тяжелой органной недостаточностью. При этом остальные показатели находятся в пределах нормальных значений.

Таблица 16 - Динамика уровня ССМА у пациентов основной группы исследования

| Тяжесть инфекции, (n в каждый момент измерений) | Показатель Me [25p;75p], нг/мл | | | | | | | | |
|---|--------------------------------|----------------------|----------------------|-------------------------|------------------------|-----------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| | sICAM-1, n | | | sVCAM-1, n | | | sE-selectin,n | | |
| | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 |
| ССВР, 27 | 730 [6860; 900] | 594 [552; 850] | 330 [298; 350] | 2000 [1980; 2420] | 420 [550; 720] | 300 [250; 350] | 520 [490; 600] | 210 [200; 284] | 78 [82; 112] |
| SOFA 2 -5 баллов, 15 | 1300 [1128; 1690] | 704 [664; 887] | 350 [308; 390] | 2600 [2404; 2844] | 850 [630; 920] | 390 [320; 420] | 780 [650; 815] | 251 [230; 295] | 100 [92; 124] |
| SOFA (6 и более баллов),8 | 1554 [1247; 1850] | 730 [691; 910] | 345 [280; 350] | 2680 [2484; 2908] | 1000[8 50; 1138] | 443* [372; 570] | 790 [748; 965] | 164 [142; 250] | 88 [76; 104] |
| (норма), 20 | 302 [270;330] | | | 324 [290;370] | | | 70 [52;90] | | |

* – дисперсионный анализ повторных измерений – $p < 0,05$ значение достоверно по отношению к условной норме, а также по отношению к показателям группы сравнения

Наглядной иллюстрацией прогностической значимости изучаемых критериев может стать следующий клинический пример.

Клинический пример 3

Пациентка В., 59 лет, И.Б., № 11245/2020 поступила в клинику 09.07.2020 года через 4 суток с момента начала заболевания с жалобами на слабость, ознобы с повышением температуры тела до $39,0^{\circ}\text{C}$, отек, наличие пузырей на коже правой нижней конечности с геморрагическим содержимым, цианоз кожи в области левой голени. Из анамнеза выяснено, что пациентка страдает сахарным диабетом второго типа, принимает пероральные сахароснижающие препараты. На фоне повышения уровня глюкозы до 15–22 ммоль/л в течение последней недели отмечен озноб с подъемом температуры тела до $39,0^{\circ}\text{C}$. На коже голени и нижней трети бедра левой нижней конечности появилось покраснение, а затем пузыри с геморрагическим содержимым. Отмечено нарастание отека конечности и появление синюшной окраски кожи голени в зонах между пузырями. Скорой медицинской помощью пациентка доставлена в СГКБ №6 и госпитализирована в гнойное

хирургическое отделение. Из анамнеза установлено также, что больная страдает артериальной гипертензией и посттромбофлебитической болезнью с развитием лимфовенозной недостаточности слева, ожирением первой степени – ИМТ 30,5 кг/м².

При осмотре отмечен отёк левой нижней конечности до +6 см по отношению к правой. Кожа правой голени практически циркулярно синюшной окраски с множественными петехиальными кровоизлияниями, с пузырями от 0,5 см до 6 см в диаметре с геморрагическим содержимым. Конечность при пальпации теплая, болезненная в зоне гиперемии. Виден лимфангит по ходу большой подкожной вены, имеется паховый лимфаденит справа.

Гемодинамика на момент госпитализации с тенденцией к гипотонии – 100 и 60 мм рт. ст., пульс 104 в 1 минуту. Температура тела 38,2⁰С., ЧДД 22 в 1 минуту. В общем анализе крови отмечается лейкоцитоз до 20х10⁹/л, при этом палочкоядерных нейтрофилов – 17%. В ОАМ 4+ ацетон. В биохимическом анализе крови: гипергликемия до 18,5 ммоль/л, умеренная азотемия – креатинин 170 мкмоль/л. После осмотра анестезиолога-реаниматолога ввиду нестабильности гемодинамики, азотемии пациент помещен в ПИТ.

Диагноз: буллезно-некротическая рожа, сепсис. Назначена антибактериальная терапия (цефтриаксон 2 г 2 раза в сутки внутривенно). Учитывая формирующиеся некрозы, к лечению добавлен метронидазол. Эпидермальные пузыри дезэпителизированы, наложены асептические повязки, произведена коррекция гипергликемии инсулином, инфузионная терапия, симптоматическая терапия. С момента поступления больной начат прием препарата «Детралекс» саше: в течение первых суток трижды, в дальнейшем на протяжении всей госпитализации дважды в сутки.

На фоне лечения падения гемодинамики не отмечено. Сохранялась гипергликемия, явления почечной дисфункции не прогрессировали. Местно отек не нарастал, по восполнению ОЦК больная взята в операционную через

10 часов с момента поступления, где выполнена некрэктомия в пределах имевшихся на момент операции границ. Гемодинамика в течение операции стабильная. В течение двух суток продолжено лечение в ПИТ, затем пациентка переведена в палату гнойного хирургического отделения. В местном статусе отмечается отсутствие прогресса некроза и уменьшение отека до 0,3 см в сутки (+2,5 см при выписке с учетом имевшейся ХЛВН). Явления системного воспаления купированы к 6 суткам, что выразилось в отсутствии эпизодов гипертермии и устранением палочкоядерного сдвига в лейкоцитарной формуле. На 13 сутки пациентка выписана из стационара с рекомендациями приема препарата «Детралекс» в течение 4 месяцев, наблюдения у хирурга и эндокринолога по месту жительства. Динамика ССМА больной представлена в таблице 17.

Таблица 17. Динамика уровня ССМА у пациентки

| Уровень значений | sICAM-1, день регистрации | | | sVCAM-1, день регистрации | | | sE-selectin, день регистрации | | |
|------------------|---------------------------|-----|-----|---------------------------|------|-----|-------------------------------|-----|----|
| | 1 | 6 | 14 | 1 | 6 | 14 | 1 | 2 | 14 |
| | 1260 | 720 | 330 | 2550 | 1050 | 500 | 800 | 216 | 72 |
| условная норма | 302 [270;330] | | | 324 [290;370] | | | 70 [52;90] | | |

Из представленных в табл. 17 данных видно, что наличие у пациентки сепсиса и тяжёлого инфекционного процесса при проведении своевременной его диагностики с учетом современных критериев удалось стабилизировать ее состояние в относительно короткие сроки без развития тяжёлой органной недостаточности. Тяжесть повреждения эндотелия находит отражение в уровне ССМА при поступлении пациентки. Однако успешное применение эндотелиопротекции флавоноидами позволило достаточно быстро как купировать эндотелиальную дисфункцию, так и системную воспалительную реакцию, а также добиться высоких темпов купирования отека конечности и предотвращение прогресса некротического процесса.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ (ЗАКЛЮЧЕНИЕ)

Гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей являются ведущими в структуре заболеваемости гнойно-септических отделений. Отработанные десятилетиями подходы к лечению подобных пациентов позволяют успешно справляться с заболеваниями. При выборе оптимального лечебного алгоритма перед хирургом гнойно-септического отделения в первую очередь стоит вопрос о выделении ведущего фактора в развитии инфекционного процесса у данного пациента: свойства микроорганизма, свойства макроорганизма или благоприятные условия среды. В большинстве случаев выбор лечебной тактики не сложен. Однако при обширных воспаленных процессах, сопровождающихся симптомами ССВР, у соматически отягощенных пациентов необходимы консультации эндокринолога, сосудистого хирурга. Помимо хирургической операции и перевязок лечение таких пациентов включает множество направлений (антибактериальная, дезинтоксикационная, десенсибилизирующая, антикоагулянтная, парентеральное питание и т.д.), в том числе при необходимости в условиях ПИТ, с целью протезирования витальных функций.

Группа пациентов с различными формами рожи в рамках планирования нашего исследования, была выбрана в качестве нозологической единицы, поскольку позволяла решить поставленные в работе задачи в качестве «оптимальной» клинической модели гнойно-воспалительного процесса. Помимо локальных признаков воспаления: боли, отека, покраснения, локальной гипертермии и нарушения функции в зоне воспаления, течение заболевания всегда сопровождается элементами синдрома системной воспалительной реакции и органными дисфункциями, являющимися проявлениями хирургического сепсиса. Визуально доступная локализация воспалительных изменений позволяет ежедневно в динамике оценить течение заболевания, эффективно и объективно оценить динамику проводимого

лечения (в отличие, например, от внутриполостных процессов), эффективности применения каких-либо новых направлений лечения.

В последние годы на основе большого объёма накопленных экспериментальных и клинических данных возрастает интерес к изучению роли эндотелия в воспалительном ответе, а именно в обеспечении фагоцитоза и формировании активного иммунитета. С этой целью в межклеточное пространство к очагу повреждения должны подойти все задействованные участники этого события: лейкоциты, моноциты. Важнейшую роль в этом процессе играют клетки эндотелия. Эндотелий, площадь поверхности которого составляет 700 м^2 при масса до 1,5 кг (у средне-статистического человека массой около 70 кг), не является простым «покровом» внутренней поверхности сердечно-сосудистого русла. Он участвует и регулирует постоянный обмен веществ, переносимых плазмой крови, и тканями, между просветом сосудов (любого калибра) и межклеточным пространством. В очаге воспалительного процесса происходит замедление кровотока и значительно усиливается степень проницаемости сосудов именно в результате изменения микроструктуры эндотелиального слоя. Различают четыре вида изменений эндотелиальных клеток, связанных с усилением проницаемости сосудов: 1) сокращение клеток; 2) реорганизация цитоскелета и рецепторного аппарата клеточной мембраны 3) повреждение эндотелия с ретракцией, лизисом и отслойкой; 4) отслойка эндотелия без лизиса, лежащих в основе молекулярно-клеточной морфологии развивающейся активации эндотелия и эндотелиальной дисфункции. При этом указанные выше изменения являются неотъемлемыми патофизиологическими моментами, без которых не происходит воспалительный ответ. Данное взаимодействие происходит вследствие изменения цитоскелета эндотелиоцитов, и как результат этого усиливается плазморрагия, развивается стаз крови. Этот процесс получил название «маргинация», или «краевое стояние лейкоцитов». Помимо изменения цитоскелета, изменяется структура клеточной мембраны – эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности ряд адгезивных

молекул, представляющих собой связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом (моноцит, нейтрофил, эндотелий). В физиологических условиях эндотелиальная клетка человека (за исключением лимфоидной ткани) не экспрессирует молекулы адгезии.

Изучение молекулярно-клеточных механизмов воспаления – роли молекул адгезии, в последние десятилетия дало возможность получить более детальное представление о механизмах развития патологического процесса при атеросклерозе, аллергических заболеваниях, заболеваниях, сопровождающихся явлениями системного воспалительного ответа. И если сокращение эндотелиоцитов в клинической практике зарегистрировать не представляется возможным, то оценка степени изменений рецепторного аппарата и уровня десквамации эндотелия в клинической практике показала высокую эффективность в оценке тяжести воспалительного ответа. Следует отметить, что более ранним показателем, отражающим активацию эндотелия, является именно оценка изменений рецепторного аппарата клеточной мембраны. В физиологических условиях на мембранах эндотелиальных клеток отсутствует ряд молекул адгезии.

Повышение содержания ССМА у пациентов с различными воспалительными процессами отражает тяжесть течения заболевания и эффективность проводимого лечения. В гнойной хирургии с исследованиями в этом направлении мы не встречались, хотя возможная прогностическая значимость определения ССМА при различной патологии являлась, на наш взгляд, очевидной. Учитывая выше изложенное, оценить клиническую значимость направления коррекции эндотелиальной дисфункции при гнойно-воспалительных заболеваниях, в том числе при роже, можно максимально объективно.

Нами сформулированы цель и задачи исследования. Сформирован дизайн исследования. В качестве препарата, обладающего

эндотелиопротективными характеристиками, нами выбран «Детралекс» в форме саше.

С учетом имеющихся данных механизм действия препарата наглядно можно представить в виде изменённой схемы, рисунок 7.

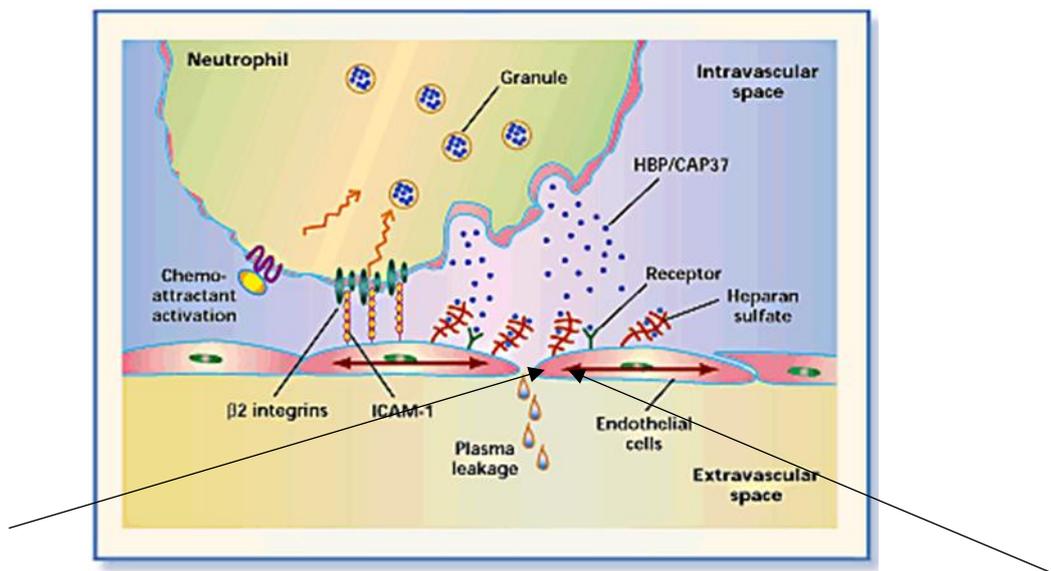


Рисунок 7 – Молекулярно-клеточное взаимодействие при воспалении и точка приложения действия флавоноидов (из свободного доступа).

На схеме красными стрелками отмечено изменение цитоскелета эндотелиоцита, ведущее к увеличению проницаемости сосудистой стенки, способствующей развитию отека и инфильтрации тканей. Черным цветом отмечен эффект используемого препарата, уменьшающий проницаемость сосуда за счет блокады медленных цепей актина.

Определенный положительный опыт в применении флавоноидов мы имели в лечении глубоких отморожений, поэтому логично было предположить возможный клинический эффект, учитывая общие патогенетические механизмы заболеваний.

Препарат использовали со дня поступления больного в дозе – 3000 мг/сут – по 1000 мг (содержимое 1 саше) утром, днем и вечером в течение 4 дней, затем – по 2000 мг/сутки на протяжении всего периода госпитализации. Еще одним условным преимуществом рожь, как сепсис-ассоциированной патологии, при которой возможна оценка используемого препарата, является возможность применения средства с момента госпитализации больного ввиду

отсутствия непосредственного вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта, как это имеет место при абдоминальной инфекции.

Дизайн исследования – проспективное этапное: основная группа, группа сравнения и группа сопоставления. Основную группу и группу сравнения составили пациенты с различными формами рожи с локализацией на нижних конечностях и клинически сопровождавшиеся симптомами ССВР. Группы формировались проспективно. С целью формирования однородных групп в исследование не вошли пациенты старше 80 лет, летальные случаи, и больные, у которых рожа развилась при наличии злокачественного новообразования любой локализации, а также пациенты с явлениями сердечной недостаточности III стадии и декомпенсированной артериальной недостаточностью нижних конечностей, а также с рожей другой локализации. В целом пациенты с данной локализацией воспалительного процесса составили 91,4% от всех пациентов рожей, проходивших лечение с 2008 по 2021 годы в клинике общей хирургии СГМУ на базе ГУЗ СГКБ №2 и ГУЗ СГКБ №6 г. Саратова.

подавляющим большинством пациентов являлись женщины старше 50 лет, имевшие какую-либо сопутствующую патологию, которую можно рассматривать в качестве предпосылки развития инфекционного процесса. Чаще всего наблюдали ИБС, ожирение, декомпенсацию сахарного диабета 2 типа. ХВН различного класса отмечена нами в каждом клиническом наблюдении. В то же время пациенты имели различную степень выраженности системного воспаления, которую определяли согласно существующим критериям. В качестве лабораторного показателя степени активности воспалительного процесса использовали определение уровня ССМА sE-селектин, sICAM-1, sVCAM-1. Выбор данных ССМА обусловлен тем, что их синтез в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при воспалительной активации эндотелия. Забор крови производили в момент поступления, в первые сутки после купирования

явлений фебрильной лихорадки и перед выпиской пациента. Местными критериями эффективности проводимого лечения считали динамику уменьшения отека конечности, частоту развития гнойных затеков и необходимость хирургического лечения. Касаясь классификации рожи, принципиальным моментом считаем вопрос отнесения обширных поражений подкожной клетчатки к первичному проявлению, т.е. разновидности рожи (некротической, флегмонозной), осложнениям заболевания или к инфекции более глубокого уровня (стрептококковый некротический целлюлит). В нашей клинике традиционно мы выделяли некротическую форму рожи как самостоятельную, а развитие сопутствующих гнойных затеков, считали осложнением процесса. Этот вопрос является дискуссионным, как с точки зрения классификации самой рожи, так и с точки отнесения процесса к тому или иному уровню поражения. Данная классификация на хирургическую тактику в отношении пациентов рассматриваемых групп не повлияла, а привнесение изменений вызвало бы затруднения в вопросах формирования ретроспективной группы и сравнении результатов.

Не менее принципиальным можно считать и вопрос постановки диагноза «сепсис». Препятствия в постановке диагноза носят и в настоящее время в основном административно-экономический характер, что часто выражается в необоснованной необходимости проведения дополнительных лабораторных и инструментальных исследований, консультациях специалистов, повышенному вниманию к медицинской документации со стороны страховых компаний. В случае быстрого летального исхода возникают спорные ситуации с морфологами. Изначально в задачи данного исследования анализ сохраняющейся актуальной проблемы диагностики и классификации сепсиса не входил, однако в ходе выполнения работы в 2016 году к практическому использованию утверждена была концепция Sepsis-3. Первично в нашей клинике, начиная с 2005 года, ССВР в ответ на инфекцию в зависимости от тяжести состояния оценивался нами согласно Калужским соглашениям как сепсис, тяжелый сепсис, инфекционно-токсический шок. В

связи с этим в большинстве случаев диагноз ставился нами ретроспективно при анализе историй болезни согласно принятым критериям. Однако с точки зрения хирургической тактики такие пациенты рассматривались нами как «септические», поэтому группы пациентов были сформированы однородными, подлежащими статистическому сравнению. Применение новой концепции привело уже к повторному ретроспективному пересмотру «правомочности» постановки диагноза сепсис [146]. Подобные изменения привели к некоторому изменению задач исследования и добавлению новой задачи по сравнительному анализу различных подходов к диагностике сепсиса. Необходимо отметить, что подобное изменение подходов к диагностике сепсиса вызвало неоднозначное отношение врачебного сообщества, в частности международной ассоциации специалистов по хирургической инфекции, которые в 2018 развернули кампанию по отмене концепции Сепсис-3 (<https://infectionsinsurgery.org/a-global-petition-to-change-sepsis-3-definitions>). Таким образом, проблема, с которой мы столкнулись, является международной, что делает более интересным проведение собственного исследования в сравнительном аспекте.

Группу сопоставления – 20 человек – составили пациенты схожего возрастного и полового состава, а также со схожей компенсированной сопутствующей патологией, проходившие плановое хирургическое лечение по поводу желчнокаменной болезни и вентральных грыж. Это связано с тем, что в периодической литературе достоверно отмечен факт более высоких значений уровня ССМА у больных с ИБС, сахарным диабетом даже при компенсированном течении заболевания по сравнению с «абсолютно» здоровыми людьми.

Нами отмечено некоторое преобладание пациентов старшего возраста в группе сравнения ($p < 0,05$). Что касается симптомов ССВР, то ни в одном из изученных нами клинических случаев такие симптомы как лихорадка свыше 38°C и лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$ с преобладанием палочкоядерного сдвига не встречались изолированно. У 6% пациентов основной группы и 8% группы

сравнения наблюдали эритематозную рожу голеней при отсутствии лейкоцитоза более $12 \times 10^9/\text{л}$ и субфебрильную лихорадку. Однако эти пациенты поступили позже 2–3 суток с момента заболевания. Из анамнеза выяснено, что у этих пациентов отмечались ознобы. Следует заметить, что некоторые пациенты не осуществляли термометрию на догоспитальном этапе, некоторые измеряли температуру. Однако на момент госпитализации температура тела была субфебрильной и формальных данных для постановки диагноза сепсис на основе Калужских соглашений мы не имели. С другой стороны, согласно тем же критериям 94% пациентов основной группы и 92% группы сравнения могут рассматриваться нами как больные со стрептококковым сепсисом, т.е. при диагностике сепсиса с позиций системной воспалительной реакции у пациентов с рожей в 53% случаев имела место гипердиагностика сепсиса. В то же время, в 29% случаев органная недостаточность не регистрировалась при манифестации местных проявлений заболевания, но прогрессивно нарастала в динамике. Среди ведущих клинико-лабораторных симптомов органной недостаточности выделяли азотемию и тромбоцитопению. При этом основными причинами прогрессирования данной патологии становились сахарный диабет и особенности течения стрептококковой инфекции. Таким образом, использование концепции ССВР в ранние сроки с момента госпитализации позволяет выделить группы пациентов, угрожаемые по развитию органных дисфункций, и своевременно корректировать проводимое лечение.

Лечение пациентов с явлениями органных дисфункций начиналось в условиях ПИТ. Деструктивные формы рожи в основной группе отмечены в 50%, в группе сравнения – в 46% наблюдений. Обратило внимание, что 8% пациентов основной группы и 6% группы сравнения поступали с уже сформированными некрозами и гнойными затеками, требовавшими хирургического лечения. Все пациенты получали инфузионную, дезинтоксикационную, антибактериальную, противовоспалительную, десенсибилизирующую терапию в соответствии с тяжестью их состояния. При

необходимости пациенты получали инотропную поддержку, корригировался углеводный обмен, проводилась антисекреторная терапия. Обязательным компонентом местного лечения считали придание возвышенного положения конечности и использование атрауматических повязок при наличии обширных кожных дефектов.

Первый анализ содержания молекул адгезии, в день поступления, выявил достоверное повышение содержания всех ССМА при утяжелении состояния больного.

В обеих группах уровень sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin при наличии симптомов ССВР возрастал в среднем в 4,5–5 раз. При наличии явлений органных дисфункций sICAM-1 возрастал в среднем в 6 раз, sVCAM-1 до 10 раз, sE-selectin в 7 раз по отношению к условной норме. При этом на момент поступления достоверных различий в уровне ССМА в группах пациентов с учетом тяжести исходного состояния в основной группе и группе сравнения нами не отмечено.

По мере стихания клинических проявлений заболевания отмечалось достоверное снижение уровня ССМА, однако, несмотря на клиническое улучшение, у пациентов группы сравнения лабораторно регистрировались достоверно высокие по отношению к нормальным значениям уровни ССМА. Другим интересным фактом служит практически полное отсутствие различий в значениях содержания ССМА среди пациентов, у которых в момент госпитализации имелась разная клиническая выраженность системной воспалительной реакции, что в очередной раз подчеркивает важную роль повреждения эндотелия в патогенезе ССВР.

Заключительный анализ содержания ССМА в группах проводили после купирования местных и общих симптомов воспаления, коррекции гомеостаза.

В подавляющем большинстве случаев дата исследования совпадала с моментом выписки: на $15 \pm 3,7$ суток в основной группе и $18 \pm 5,2$ в группе сравнения. В своей работе мы не ставили задачу проведения оценки такого

показателя как средний койко-день ввиду социально-административных факторов, влияющих на истинную продолжительность госпитализации.

Помимо оценки динамики системного воспаления проводили сравнительный анализ течения местных изменений, среди которых у пациентов с рожей и лимфовенозной недостаточностью ведущим клиническим признаком является отёк конечности, который при поступлении достигал в $12 \pm 4,2$ см (от 10 до 24,5 см) в обеих группах.

На момент купирования фебрильных значений лихорадки (2–7 сутки, в среднем $3,6 \pm 1,5$ суток) наметилась положительная тенденция купирования отека в основной группе на $0,95 \pm 0,3$ см в сутки по отношению к группе сравнения – на $0,6 \pm 0,15$ см в сутки ($p > 0,05$). В этом периоде заболевания на первое место выступали местные признаки воспаления: сохранение отёка конечности, стадия раневого процесса, наличие гнойных затеков. С 5 суток ($3,8 \pm 1,4$) и до момента выписки отмечалась статистически достоверная регрессия отека конечности. В основной группе этот показатель составил $1,9 \pm 0,25$ см, в группе сравнения – $1,2 \pm 0,1$ см. На момент выписки средние значения сохранявшегося отека в основной группе составили $4 \pm 1,55$ см (от 0 до +8,5 см – у больных с исходной лимфедемой), в группе сравнения – $6,0 \pm 2,2$ см (от 3 до 13 см – у пациентов с исходной лимфедемой).

Кроме того, течение местного воспалительного процесса определяется развитием гнойных осложнений. Так в основной группе хирургическое лечение (вскрытие гнойных затеков и некрэктомия) потребовалось 8 пациентам (2 из них уже были госпитализированы с гнойниками). Следовательно, дополнительно вмешательство потребовалось 6 пациентам с буллезной и некротическими формами рожи, в одном из них гнойник имел местные проявления и был вскрыт под местным обезболиванием. В группе сравнения хирургическое лечение проведено 26 пациентам, причем 3 из них госпитализированы с гнойниками, 23 пациентов с буллезной и некротической формами рожи и 3 пациента на фоне длительного существования отёка при эритематозной роже потребовалось дополнительно хирургическое лечение.

При этом лишь в одном случае отмечена четкая локализация гнойника, он был вскрыт под местным обезболиванием.

Развитие осложнений рожи, требующих хирургической коррекции, отмечалось при всех формах заболевания, протекающего с явлениями системного воспаления, наличие булл становилось предрасполагающим фактором формирования гнойников. Совершенно четко прослеживалась группа пациентов, у которых на момент госпитализации абсолютных показаний к выполнению некрэктомии, особенно обширной, не было. Тяжесть состояния в первую очередь определяется тяжестью системного воспаления и органной недостаточностью. Консервативная антибактериальная, инфузионная, дезинтоксикационная терапия являются приоритетными направлениями лечения. Включение препарата флавоноидов в терапевтической дозировке в форме медикамента «Детралекс» в комплекс лечения именно таких пациентов – тяжёлыми формами рожи показывает наибольшую эффективность. При этом его применение на любом сроке заболевания обосновано и позволяет достоверно в более ранние сроки купировать отек конечности. Побочных эффектов, непосредственно связанных с приемом препарата нами не отмечалось.

Таким образом, в основной группе у 42 (84%) пациентов удалось добиться выздоровления без дополнительного хирургического вмешательства, в группе же сравнения – у 50 (66%) пациентов ($p < 0,05$).

Подводя итог, следует отметить, что результаты проведенного исследования позволяют более широко взглянуть на патогенез как местного так и системного воспалительного ответа. Универсальность механизма действия препарата в рамках современных представлений о механизмах воспаления дает широкие возможности его применения в хирургии.

Что касается уровня ССМА, то его колебания полностью коррелируют со степенью выраженности системного воспаления и тяжестью органных дисфункций. Поэтому в случае неоспоримого наличия инфекционного очага и органной недостаточности они могут являться своеобразными маркерами

сепсиса. Однако в отличие от существующих общепринятых маркеров, они не отражают присутствие самой инфекции в организме, а лишь констатируют степень воспалительного повреждения сосудистой стенки (как первичного морфологического субстрата формирования полиорганных нарушений).

Сохраняющаяся эндотелиальная дисфункция может явиться молекулярно-генетическим морфологическим субстратом для прогрессирования хронической лимфовенозной недостаточности, рецидива рожи, прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. Поэтому с целью максимального нивелирования этих явлений мы рекомендовали применять препарат «Детралекс» по 1 саше в течение 4 месяцев, как это рекомендуется при перенесенном тромбофлебите нижних конечностей. Оценка отдаленных результатов лечения этих пациентов также может стать отдельным направлением исследования.

Таким образом, проведенное исследование с одной стороны помогает решить конкретную задачу по улучшению исходов лечения пациентов с тяжелым течением рожи, с другой стороны намечает пути других, более детальных направлений, в том числе имеющих концептуальные значения.

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 является высокочувствительным (95,7%) и специфичным (93,1%) методом, 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

Таким образом, учитывая положительные результаты лечения пациентов основной группы мы предлагаем следующий алгоритм лечения пациентов с различными формами рожи.

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 ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абузярова, Е.Н. Комплексное лечение рожи с использованием низкоинтенсивного инфракрасного лазерного излучения: специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Абузяева Елена Николаевна; Смоленская государственная медицинская академия. - Смоленск, 1999. - 25 с.- Место защиты: Российская медицинская академия постдипломного образования Минздрава России. - Текст: непосредственный.
2. Азизов, Е.Х. Морфофункциональные особенности легких в динамике развития хирургического сепсиса в эксперименте / Е.Х. Азизов, А.О. Охунов. – Текст: непосредственный // Медицинские новости. - 2018. - № 11 (290). - С. 74-76.
3. Алиев, М.М. Микронизированный диосмин в лечении первичных лимфатических отеков нижних конечностей / М.М. Алиев, М.Р. Рамазанов. - Текст: непосредственный // Флебология. - 2022. - Т. 16, № 2. - С. 62.
4. Амбалов, Ю.М. Патогенетические и прогностические аспекты рожи: специальность 14.00.10 «Инфекционные болезни»: автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук./ Амбалов Юрий Михайлович; Ростовский государственный медицинский университет. – Ростов, 1996. - С. 47. - Место защиты: Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии Госкомсанэпиднадзора РФ. – Текст: непосредственный.
5. Аметов, А.С. Роль гомоцистеина в развитии диабетической полиневропатии и эндотелиальной дисфункции / А.С. Аметов, А.А. Косян. - Текст: непосредственный // Эндокринология: новости, мнения, обучение. - 2019. - Т.8, № 1. - С. 32-39.
6. Андреев, А.А. Применение гидролизата коллагена и гидроимпульсной санации в лечении экспериментальных гнойных ран / А.А. Андреев, А.Г. Карпухин, Р.Н. Фролов, А.А. Глухов. - Текст: непосредственный // Вестник

экспериментальной и клинической хирургии. - 2014. - Т. 7, № 4. - С. 378-387.

7. Афонасьева, Т.Н. Эндотелиальная дисфункция. Возможности ранней диагностики / Т.Н. Афонасьева. - Текст: непосредственный // Здоровье и образование в XXI веке. - 2016. - №18(11).- С. 101-104.

8. Бабаева, Г.Г. Частота выявления некоторых маркеров эндотелиальной дисфункции у больных с воспалительными заболеваниями кишечника / Г.Г. Бабаева, З.М. Бабаев. - Текст: непосредственный //Терапевтический архив. - 2018.- №4.- С. 12-15

9. Бала, М.А. Рож: клиника, диагностика, лечение, реабилитация, профилактика / М. А. Бала, А. П. Иванова/ - Текст: непосредственный // Информационно-медицинское обозрение. - 1999. - № 3. - С. 3–4.

10. Бархатова, Н.А. Взгляд клинициста на теорию патогенеза системной воспалительной реакции и хирургического сепсиса / Н.А. Бархатова/ - Текст: непосредственный // Непрерывное медицинское образование и наука. - 2016. Т. 11, № 1. - С. 8-10.

11. Бархатова, Н.А. Эффективные методы антицитокиновой терапии и детоксикации при генерализованной форме хирургических инфекций / Н.А. Бархатова. - Текст: непосредственный // Перспективы науки. - 2015. - № 11 (74). - С. 75-78.

12. Баяндурова, К.М. Роль ICAM-1 и ряда клинико-морфологических факторов в развитии тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите / К.М. Баяндурова, М.М. Батюшин, И.В. Сарвилина [и др.]. - Текст: непосредственный // Клиническая нефрология. - 2019. - № 1. - С. 17-21.

13. Белобородов, В.Б. Осложненные инфекции кожи и мягких тканей: современные особенности антибактериальной терапии / В.Б. Белобородов-Текст: непосредственный // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. - 2017. № 2. - С. 7-12.

14. Белоцкий С. М. Воспаление мобилизация клеток и клинические эффекты: монография/ С. М. Белоцкий. – Москва: Бином, 2008.- С. 239. - ISBN 978-5-9518-0227-9. - Текст: непосредственный.
15. Бражник, Е.А. Рожистое воспаление в хирургической практике / Е.А. Бражник, А.П. Остроушко. - Текст: электронный // Научное обозрение. Медицинские науки. - 2016. - № 4. - С. 14-17; URL: <https://science-medicine.ru/ru/article/view?id=903> (дата обращения: 14.10.2021).
16. Бурова, Н.А. Биохимические маркеры эндотелиальной дисфункции у пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза на фоне различных вариантов лечения / Бурова, С.В. Сердюков, К.А. Садовская, Н.А. Жаркин. - Текст: непосредственный // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.- 2019. - Т. 6, № 1. - С. 27-30.
17. Васина Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л.В. Васина, Н.Н. Петрищев, Т.Д. Власов - Текст: непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2017- Т. 16, №1 - С. 4-15.
18. Влияние ивабрадина в составе стандартной терапии на функцию эндотелия сосудов и электрическую нестабильность сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и хронической сердечной недостаточностью / А.А. Абдуллаев, С.Н. Маммаев, А.А. Анатова [и др.] - Текст: непосредственный // Российский кардиологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 1.- С. 52-58.
19. Влияние эндотелиальной дисфункции на течение острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента st и ее коррекция с помощью отдаленного ишемического прекондиционирования / В.Н.Манчуров, А.М.Лебедева, Н.Б. Рязанкина [и др.]. - Текст: непосредственный// Терапевтический архив.- 2020. Т. 92, № 1. - С. 10-14.
20. Воробьева, Е.Н. Дисфункция эндотелия при сердечно-сосудистых заболеваниях: факторы риска, методы диагностики и коррекции/ Е.Н. Воробьева, Р.И. Воробьев, Е.А. Шарлаева - Текст: непосредственный// Acta Biologica Sibirica. – 2016- № 2.- С. 21-40.

21. Воронков, А.В. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен / А.В. Воронков, О.Ю. Гамзелева. - Текст: непосредственный // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.- 2019. - № 1-2. - С. 27-33.
22. Гальперин, Э.А. Рожа: учебное пособие / Э.А. Гальперин, Р.Р. Рыскинд. – Москва: Медицина, 1976. – С. 176. - Текст: непосредственный.
23. Гельфанд, Б.Р. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – С. 408 - ISBN 978-5-8948-1797-2. - Текст: непосредственный.
24. Гликокаликс: новая диагностическая и терапевтическая цель при сепсисе/ Л.А. Мальцева, Р.К. Карась, Н.Ф. Мосенцев [и др.]. - Текст: непосредственный // Медицина неотложных состояний. - 2019. - № 6 (101). - С. 6-15.
25. Глухов, А.А. Клинико-морфологическое обоснование применения гидропрессивной санации и поляризованного облучения при лечении ран мягких тканей в эксперименте / А.А. Глухов, Н.Т. Алексеева, А.В. Лобцов. – Текст: непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. - 2010. -Т. 3, № 2. - С. 133-145.
26. Глухов, А.А. Современный подход к комплексному лечению рожистого воспаления / А.А. Глухов, Е.А. Бражник. - Текст: электронный // Фундаментальные исследования. - 2014. - № 10-2. - С. 411-415. - URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=35359> (дата обращения: 11.08.2022).
27. Голыгина, С.Е. Микроциркуляция крови у больных алкогольной зависимостью при синдроме отмены алкоголя: результаты комплексного исследования/ С.Е. Голыгина, А.В. Сахаров. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. - 2019. - № 3. - С. 85-107.

28. Гостищев В.К. Стрептококковая инфекция в хирургии / В.К., Гостищев, К.В. Липатов, Е.А. Комарова. - Текст: непосредственный // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2015. - № 12. - С. 14-17.
29. Давыдчик, Э.В. Анализ уровня эндотелина-1 и полиморфизма lys198asn гена эндотелина-1 у пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа/ Э.В. Давыдчик, В.А. Снежицкий, Т.Л. Степура, В.Р. Шулика. - Текст: непосредственный // Кардиология в Беларуси. - 2019.- Т. 11, № 1. - С. 6-16.
30. Дефиниция сепсиса. 25-летний опыт развития концепции / Ремизов О.В., Сажин В.П., Слепушкин В.Д. [и др.]. - Текст: непосредственный // В сборнике: Анестезиологическое и реанимационное обеспечение концепции быстрого выздоровления в хирургии: материалы межрегиональной научно-практической конференции с международным участием. - 2017. - С. 113-116.
31. Диагностические и прогностические лабораторные критерии развития сепсиса при гнойно-воспалительных заболеваниях мягких тканей / Г.С. Голобоков, В.В. Цветков, И.И. Токин [и др.] - Текст: непосредственный// Журнал инфектологии. - 2019. - Т. 11, № 2. - С. 53-62.
32. Диагностическое значение молекул адгезии sICAM и sVCAM при ишемической болезни сердца / И.С. Белокопытова, О.В. Москалец, Ф.Н. Палеев [и др.]. - Текст: непосредственный // Атеросклероз и дислипидемия. – 2013.- №4. - С. 62-65.
33. Дисфункция эндотелия и фармакологическая эндотелиопротекция у пациентов с хронической венозной недостаточностью нижних конечностей / Ю.М. Стойко, А.М. Никитина, Д.М. Мамадалиев [и др.]. - Текст: непосредственный // Смоленский медицинский альманах. - 2018. - № 4. - С. 230-232.
34. Ефремова, О.А. Новые подходы к комплексному лечению рожи в хирургической клинике: специальность 14.01.17 «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Ефремова Ольга Анатольевна; Башкирский государственный медицинский

университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - Уфа, 2010. - С. 22. - Место защиты: Башкирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. - Текст: непосредственный.

35. Загородских, Е.Б. Маркеры эндотелиальной дисфункции и их прогностическое значение при остром панкреатите тяжелого течения / Е.Б. Загородских, В.А. Черкасов, А.П. Щёктова. - Текст: непосредственный // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 9-3. - С. 355-361.

36. Земляной, А.Б. Значение MRSA в развитии тяжелых инфекций кожи и мягких тканей, осложненных сепсисом / А.Б. Земляной, В.Ф. Зубрицкий, С.В. Горюнов, А.В. Аксенов. - Текст: непосредственный // Инфекции в хирургии. - 2018. - Т. 16, № 1-2. - С. 72.

37. Земляной, А.Б. Качество жизни больных в отдаленном периоде после лечения тяжелых инфекций кожи и мягких тканей, осложненных сепсисом / А.Б. Земляной, В.Ф. Зубрицкий, С.В. Горюнов [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. - 2017. - Т. 12, № 4-2. - С. 87-89.

38. Золотовская, И.А. Дисфункция эндотелия как значимый маркер развития неблагоприятного клинического исхода у пациентов с фибрилляцией предсердий в течение года после перенесенного кардиоэмболического инсульта / И.А. Золотовская, И.Л. Давыдкин. - Текст: непосредственный // Терапевтический архив. - 2019. - Т. 91, № 1. - С. 53-59.

39. Ильина, Я.Ю. Сепсис-индуцированное повреждение эндотелиального гликокаликса (обзор литературы) / Я.Ю. Ильина, Е.В. Фот, В.В. Кузьков, М.Ю. Киров. - Текст: непосредственный // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. - 2019. - № 2. - С. 32-39.

40. 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.]. - Текст: непосредственный // Медицинский альманах. - 2019.- № 3-4 (60). - С. 89-91.

41. Калинин, Р.Е. Изучение молекулярных механизмов эндотелиальной дисфункции *invitro*/ Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, Н.В. Короткова, Н.Д. Мжаванадзе. - Текст: непосредственный // Гены и Клетки. - 2019. - Т. 14, № 1. - С. 22-32.
42. Кисляков, В.А. Хирургический сепсис - оценка результатов лечения / В.А. Кисляков, В.А. Зурнаджьянц. - Текст: непосредственный // Хирург. - 2014. - № 10. - С. 43-49.
43. Клычникова, Е.В. Взаимосвязь уровня эндогенных факторов сосудистой регуляции и показателей системы гемостаза у больных с сепсисом/ Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, С.И. Рей [и др.]. - Текст: непосредственный // Тромбоз, гемостаз и реология. - 2015. - № 1. - С. 69-75.
44. Комплексная оценка коррекции триметазидином морфофункциональных нарушений при АДМА-подобной преэклампсии/ О.Е. Анциферова, А.В. Юракова, Т.И. Локтева [и др.]. - Текст: непосредственный // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 103-108.
45. Королёв, М.П. Комплексное лечение больных с осложнёнными формами рожи / М.П. Королёв, Ю.А. Спесивцев, О.А. Толстов. - Текст: непосредственный // Вестник хирургии. - 2000. - № 4. - С. 64–69.
46. Косенков, А.И. Патогенез и основные принципы консервативного и хирургического лечения рецидивирующей рожи / А.И. Косенков, В.М. Наренков. - Текст: непосредственный // Хирургия. - 2005. - № 7. - С. 63-65.
47. Кузнецова, И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений/ И.В. Кузнецова. - Текст: непосредственный // Медицинский алфавит. - 2019. - Т. 1, № 1. - С. 53-58.
48. Кургинян Х.М. Современный взгляд на проблему фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами микронизированной очищенной флавоноидной фракции / Х.М. Кургинян, В.В. Раскин. - Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. - Т. 19, № 4. - С. 87-93.

49. Куркин, В.А. Флавоноиды как биологически активные соединения лекарственных растений / В.А. Куркин, А.В. Куркина, Е.В. Авдеева. - Текст: электронный // Фундаментальные исследования. - 2013. - № 11-9. - С. 1897-1901; URL: <https://fundamental-research.ru/ru/article/view?id=33478> (дата обращения: 22.08.2022).
50. Липатов, К.В. Этиопатогенетические особенности хирургических инфекций мягких тканей / К.В. Липатов, Е.А. Стан, О.В. Введенская [и др.]. - Текст: непосредственный // Хирург. - 2013. - № 5. - С. 48-54.
51. Лукьянова, Ю.С. Венотонизирующий, антиагрегантный и эндотелиопротективный эффекты препарата детралекс 1000 мг в условиях экспериментального моделирования эндотелиальной дисфункции / Ю.С. Лукьянова. - Текст: непосредственный // В сборнике: Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования Сборник статей по материалам XXII международной научно-практической конференции. - 2019. - С. 110.
52. Лусевич, А.И. Лечение трофических язв на фоне хронической венозной недостаточности / А.И. Лусевич, Е.С. Щербакова, О.Е. Никонова. - Текст: непосредственный // Образование и наука в России и за рубежом. - 2021. - № 4 (80). - С. 172-179.
53. Малкова, О.Г. Роль нарушений липидного обмена при тяжелом сепсисе (обзор литературы) / О.Г. Малкова. - Текст: непосредственный // Уральский медицинский журнал. - 2017. - № 3. - С. 157-163.
54. Мамедова, Ф.И. Влияние оксидативного стресса на состояние эндотелия у пациентов с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа / Ф.И. Мамедова. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. - 2020. - Т. 101, № 1. - С. 13-17.
55. Маркеры эндотелиальной дисфункции: патогенетическая роль и диагностическое значение (обзор литературы) / Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Н.Е. Терешкина [и др.]. - Текст: непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. - 2019. - Т. 64, № 1. - С. 34-41.

56. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии / Н.В. Гончаров, П.И. Попова, П.П. Авдонин [и др.]. - Текст: непосредственный // Биологические мембраны. - 2020. - Т. 37, № 1. - С. 3–21.
57. Мельников М.В. К механизму действия микронизированной очищенной фракции флавоноидов на гладкомышечный аппарат стенки вены при варикозной болезни / М.В. Мельников. - Текст: непосредственный // - Фундаментальные исследования. - 2014. - №7. - С. 119-123.
58. Мельникова, Ю.С., Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней/ Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. - 2015. - № 96.- С. 659-665.
59. Митичкин, А.Е. Современные принципы диагностики и лечения сепсиса у больных с анаэробной неклостридиальной инфекцией мягких тканей челюстно-лицевой области и шеи/ А.Е. Митичкин, О.А. Варнавин, О.Н. Лисная, Р.И. Ярема. - Текст: непосредственный // Хирург. - 2015. - № 3. - С. 14-23.
60. Молчанова, Л.В. Системный воспалительный ответ и молекулы адгезии/ Л.В. Молчанова. - Текст: электронный // Общая реаниматология. – 2005. – Т. 1, № 1. – С. 54-59. doi: 10.15360/1813-9779-2005-1-54-59.
61. Моррисон, В.В., Динамика показателей гемостаза и эндотелиальной дисфункции при термической травме/ В.В. Моррисон, А.Ю. Божедомов. - Текст: непосредственный// Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2019. - № 2. - С. 72-76.
62. Москалец, О.В. Диагностическое и прогностическое значение определения растворимых молекул адгезии sICAM-1 И sVCAM-1 у пациентов с сепсисом / О.В. Москалец. - Текст: непосредственный // Казанский медицинский журнал. - 2018. - Т. 99, № 4. - С. 645-650.
63. Москалец, О.В. Молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и VCAM-1 при инфекционной патологии / О.В. Москалец. - Текст: непосредственный // Тихоокеанский медицинский журнал. - 2018. - № 2 (72). - С. 21-25.

64. Мышенцев, П.Н. Возможности консервативного лечения пациентов с лимфедемой конечностей (обзор литературы)/ П.Н. Мышенцев, Г.В. Яровенко, С.Е. Каторкин. - Текст: непосредственный // Бюллетень сибирской медицины. - 2021. - Т. 20, № 4. - С. 162-170.
65. Мясникова, М.О. Эффективность лечения постмастэктомического отека конечности препаратом Антистакс / М.О.Мясникова. - Текст: непосредственный // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. - № 2. - С. 10-13.
66. Нимаев, В.В. Лимфатический эндотелий при некоторых патологических состояниях / В.В. Нимаев, М.С. Любарский, А.И. Шевела. - Текст: непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2013. - Т. 19, № 2. - С. 34-38.
67. Олжаев С.Т. Системные нарушения функции эндотелия и послеоперационные осложнения у оперированных онкологических больных/ С.Т. Олжаев. - Текст: непосредственный // Вестник "Биомедицина и социология". - 2019. - Т. 4, № 1. - С. 25-27.
68. Парахина, В.Ф. Ассоциация маркера эндотелиальной дисфункции plasminogen activator inhibitor-1 с с-реактивным белком, микроальбуминурией у пациентов с предиабетом/ В.Ф. Парахина, Е.М. Ларюшина, О.А. Понамарева, Л.Г. Тургунова. - Текст: непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2019. - Т. 18, № 1. - С. 119-120.
69. Перадзе, Х.Д. Рожистое воспаление в клинической практике врача-инфекциониста и хирурга / Х.Д. Перадзе, О.А. Петрова, Г.К. Церцвадзе. - Текст: непосредственный // Вестник ДГМА. - 2019. - Т 4, №33. - С. 16-21.
70. Пизов, А.В. Эндотелиальная функция в норме и при патологии/ А.В. Пизов, Н.А. Пизов, О.А. Скачкова, Н.В. Пизова. - Текст: непосредственный // Медицинский совет. - 2019. - № 6. - С. 154-159.
71. Плоткин, Л.Л. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом/ Л.Л. Плоткин, А.М. Беспалов, Д.М. Смирнов. -

Текст: непосредственный // Инфекции в хирургии. - 2012. - Т. 10, № 4. - С. 21-24.

72. Побочные эффекты статинов: механизмы развития, диагностика, профилактика и лечение / А.И. Дядык, Т.Е. Куглер, Ю.В. Сулиман [и др.]. - Текст: электронный// Архивъ внутренней медицины. – 2018.- Т.8, №4.- С. 266-276. DOI: 10.20514/2226-6704-2018-8-4-266-276

73. Порембская, О.Я. Микроциркуляторные нарушения при хронических заболеваниях вен и основы их системной фармакологической коррекции / О.Я. Порембская. - Текст: непосредственный // Флебология. - 2021. - Т. 15, № 2. - С. 110-116.

74. Руднов, В.А., Эволюция представлений о сепсисе. История продолжается / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов. - Текст: непосредственный // Инфекции в хирургии. – 2015. - №2. – С. 6-10.

75. Рябченко, А.Ю. Особенности когнитивных нарушений и изменения биохимических маркеров дисфункции эндотелия у пациентов в остром периоде ишемического инсульта/ А.Ю. Рябченко, А.М. Долгов, Е.Н. Денисов, Н.Р. Русанова. - Текст: непосредственный // Информационный архив (медицина, биология, образование). - 2019.- Т. 13, № 1-2. - С. 99-100.

76. Савельев, В.С. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство / Под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. - Москва: Литтерра, 2006. - 176 с. ISBN 5 98216 053 9. - Текст: непосредственный.

77. Савельев В.С. Хирургический сепсис: клинико-патологоанатомические аспекты / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, О.Д. Мишнев, А.И. Щеголев.- Текст: непосредственный // Архив патологии. – 2007.- Т.69, №4. - С 59-63.

78. Сажин, А.В. К вопросу о перитонеальной дисфункции при лапароскопической хирургии (сообщение 1)/ А.В. Сажин, Г.Б. Ивахов, Е.А. Страдымов, В.А. Петухов. - Текст: непосредственный// Эндоскопическая хирургия. - 2019. - Т. 25, № 1. - С. 61-67.

79. Самолук, М.О. Оценка эндотелиальной дисфункции и возможности ее коррекции на современном этапе у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / М.О. Самолук, Н.Ю. Григорьева. - Текст: непосредственный // Кардиология. - 2019. - Т. 59, № 3. - С. 4-9.
80. Серов В.В. Воспаление - Руководство для врачей / Под ред. В.В. Серова В.С. Паукова. - Москва: Медицина, 1995. -640 с. - ISBN: 5-225-02111-5. - Текст: непосредственный.
81. Синтетический аналог лей-энкефалина предотвращает развитие эндотелиальной дисфункции *invitro* / О.А. Гребенчиков, А.М. Овезов, Ю.В. Скрипкин [и др.]. - Текст: непосредственный // Общая реаниматология. - 2018. - Т. 14, № 2. - С. 60-68.
82. Состояние эндотелия сосудов при экспериментальном желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / О.А. Терещенко, А.А. Боташев, Ю.В. [и др.]. - Текст: непосредственный // Помещик Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2017. - Т. 61, № 1. - С. 78-81.
83. Степанова, Т.В. Молекулярные маркеры эндотелиальной дисфункции/ Т.В. Степанова, А.Н. Иванов, Э.Б. Попыхова, Д.Д. Лагутина. - Текст: непосредственный //Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 1. - С. 37.
84. Стойко, Ю.М. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции / Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, С.И. Трифанов [и др.]. - Текст: непосредственный // Новости хирургии. - 2010. - Т. 18, № 4. - С. 57-64.
85. Суковатых, Б.С. Механизмы развития абдоминального сепсиса / Б.С. Суковатых, А.И. Конопля, Ю.Ю. Блинков. - Текст: непосредственный // Анналы хирургии. - 2015. - № 2. - С. 5-10.
86. Тимербулатов, В.М. Хирургическое лечение при осложнённых формах рожи/ В.М. Тимербулатов, Р.Р. Фаязов, Д.И. Мехдиев. - Текст: непосредственный // Успехи современного естествознания. - 2009. - № 7 - С. 93-95.

87. Уратков, Е. Ф. Интегральная количественная характеристика отека конечностей с вычислением динамического показателя отека (ДПО) / Е.Ф. Уратков. - Текст: непосредственный // Москва : ЦИТО. - 1983. – С.5.
88. Участие биохимических систем в патогенезе эндотелиальной дисфункции / С.Г. Дзугкоев, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева [и др.]. - Текст: непосредственный // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 2. - С. 143.
89. Фролов, А.П. Этиопатогенетические особенности развития некротической рожи, её прогнозирования и принцип комплексного лечения: специальность 14.00.27 «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук/ Фролов Александр Петрович; Иркутский государственный медицинский университет. - Иркутск, 2003. - 23 с. - Место защиты: Иркутский государственный медицинский университет. - Текст: непосредственный.
90. Халеев, И.А. Маркеры дисфункции эндотелия в прогнозе развития органной недостаточности у больных с тяжёлыми формами рожи / И.А. Халеев, Ю.Г. Шапкин, Н.Ю. Стекольников, П.А. Селиверстов. - Текст: непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2021. -№ 11. - С. 215-221.
91. Халеев, И.А. Органная недостаточность и эндотелиальная дисфункция у больных с хирургической инфекцией кожи стрептококковой этиологии / Халеев И.А., Ю.Г. Шапкин, Н.Ю. Стекольников [и др.]. - Текст: непосредственный // Современные проблемы науки и образования. - 2021. - № 3. - С. 148.
92. Хасанов, А.Г. Клинико-морфологические особенности некротической формы рожистого воспаления / А.Г. Хасанов, Д.Г. Шайбаков. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. - Т. 9, № 5. - 2014. - С. 64-67.

93. Цорин, И.Б. Изучение противоишемической активности фабомотизола гидрохлорида в условиях эндотелиальной дисфункции/ И.Б. Цорин, В.В. Барчуков, М.Б. Вититнова [и др.]. - Текст: непосредственный // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2019. - Т. 167, № 5. - С. 573-576.
94. Черкасов, В.Л. Рожа: книга/ В.Л. Черкасов - Ленинград: Медицина, 1986. - 199 с. - Текст: непосредственный.
95. Черкасов, В.Л., Рожа: клиника, диагностика, лечение / В.Л. Черкасов, А.А. Еровиченков. - Текст: непосредственный // РМЖ. -1999. - Т. 7, № 8. - С. 5-8.
96. Шапкин, Ю.Г. Концепция Сепсис-3 в группе больных тяжёлыми формами рожи - что изменилось в практическом аспекте? / Ю.Г. Шапкин, И.А. Халеев, Н.Ю. Стекольников, И.Р. Мухаев. - Текст: непосредственный // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. - 2019. - № 1. - С. 140-143.
97. Шапкин, Ю.Г. Новое направление в коррекции нарушений микроциркуляции при глубоком отморожении / Ю.Г. Шапкин, Н.Ю. Стекольников, С.В. Капралов. - Текст: непосредственный // Естественные и технические науки. - 2011. - № 6. - С. 209–212.
98. Шевченко, Ю.Л. Эндотелиальная дисфункция в развитии варикозной болезни вен нижних конечностей и возможности ее коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, А.М. Никитина. - Текст: непосредственный // Медицинский вестник Юга России. - 2014. - № 4. - С. 112-119.
99. Эндотелиальная дисфункция и нарушение лимфатического дренажа сердца в патогенезе кардиоваскулярных осложнений сахарного диабета / М.Х. Алиев., А.Я.Г. Мамедзаде, У.Д. Агамалыева [и др.]. - Текст: непосредственный //Казанский медицинский журнал. - 2020. - Т. 101, № 1. - С. 47-52.
100. Эндотелиальная дисфункция у пациентов урологического профиля / И.С. Шорманов, С.В. Куликов, А.С. Соловьев [и др.]. - Текст:

непосредственный // Урологические ведомости. - 2019. - Т. 9, Специальный выпуск. - С. 117-118.

101. Яковлев, А.Б. Рож и рожеподобные целлюлиты / А.Б. Яковлев, Е.В. Липова, И.И. Глазко. - Текст: непосредственный // Terra medica. - Т. 2, №76.- 2014 - С. 22-29.

102. A microphysiological System to Study Leukocyte-Endothelial Cell Interaction during Inflammation / Q. Yang, JC. Langston, Y. Tang [et al.] // J Vis Exp.- 2021 Dec 9. - №178.

103. Adhesion molecules: master controllers of the circulatory system / E.P. Schmidt, W.M. Kuiebler, W.L. Lee [et al.] // Compr. Physiol. – 2016.- Vol. 6, №2. - P. 945-973.

104. Aird W.C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium / W.C. Aird // J. Thromb. Haemost. - 2005. - Vol. 3. - P. 1392-1406.

105. Aird, W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome / W.C. Aird // Blood. - 2003. - Vol. 101 (10). - P. 3765-3777.

106. Beeson, WT. Group A streptococcal Fasciitis After Submental Tumescence Liposuction / WT. Beeson // Arch facial Plast Surg. – 200.- № 3. – P. 277-279.

107. Biomarker combinations in predicting sepsis in hospitalized children with fever / L. Rautiainen , A. Cirko , J. Pavare [et al.] // BMC Pediatr - 2022 May 12.- Vol. 22, №1.- P.272.

108. Biomarkers of endothelial activation are associated with poor outcome of critical illness / C Mikacenic., W.O. Hahn, B.L. Price [et al.] // PLoS One. – 2015.- Vol. 10, №10. - P. e0141251.

109. Bone? R.C. Toward an epidemiology and natural history of SIRS (systemic inflammatory response syndrome) / R.C. Bone // JAMA. - 1992 Dec 23-30.-Vol. 268, №24. - P.3452-3455.

110. Camicia, G. / Neutrophil extracellular traps in sepsis / G. Camicia, R. Pozner, G. de Larrañaga [et al.] // Shock. -2014.- №42. - P. 286-294.

111. Changes in the sublingual microcirculation and endothelial adhesion molecules during the course of severe meningococcal disease treated in the

paediatric intensive care unit / F. Paise, R Sargison., N. Makwana [et al.] Intensive. Care Med. – 2012. – Vol. 38, №5. – P. 863-871.

112. Circulating sICAM-1 and sE-selectin as biomarkers of infection and prognosis in patients with systemic inflammatory response syndrome / R. De Pablo, J. Monserrat, E. Reyes [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 24, №2. – P. 132-138.

113. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis - a systematic review / K. Xing, S. Murthy, W.C. Liles [et al.]// Crit. Care. – 2012.- Vol. 6, №1.- P. 7.

114. Corredoira, JC. Fulminant streptococcus infection of soft tissue / JC. Corredoira // Enferm. Infect Microbiol Clin.- 2000.- Vol.18, №1. - P. 6-18.

115. Darwish, I. Emerging therapeutic strategies to prevent infection-related microvascular endothelial activation and dysfunction / I. Darwish, WC. Liles // Virulence. - 2013. - Vol. 4, №6. - P. 572-582.

116. Devia, Jaramillo G. Quick Sequential Organ Failure Assessment, Sequential Organ Failure Assessment, and Procalcitonin for Early Diagnosis and Prediction of Death in Elderly Patients with Suspicion of Sepsis in the Emergency Department, Based on Sepsis-3 Definition / G. Devia Jaramillo, M. Ibáñez Pinilla // Gerontology.- 2022.- Vol.68, №2. - P.171-180.

117. DiNubile, M.J. Complicated infections of skin and skin structures: When the infection is more than skin deep / M.J. DiNubile, B.A. Lipsky // AntimicrobChemother. -2004. - № 53 (Suppl. S2). - P. 37-50.

118. Document, C., 2020 The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2020 consensus document of the international society of lymphology// Lymphology.- Vol.53, №1. - P. 3-19.

119. Doerler M. Impact on wound healing and efficacy of various leg ulcer debridement techniques / M. Doerler, S. Reich-Schupke, P. Altmeyer, M. Stücker // JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. - 2012. - Vol. 10, №1. - P. 624–631.

120. Dolmatova, E.V. The effects of sepsis on endothelium and clinical implications / E.V. Dolmatova, K. Wang, R Mandavilli., K. K. Griendling // *Cardiovasc Res.* 2021 Jan 1.- Vol.117, №1.- P. 60-73.
121. Endothelial adhesion molecules and multiple organ failure in patients with severe sepsis / B. Amalakuhan, S.A. Habib, M. Mangat [et al.]// *Cytokine.* – 2016.- №88. - P. 267-273.
122. Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension / P. Schuelz, A.E. Jones, W. Aird [et al.] // *Shock.* - 2011.- Vol. 36, №2. - P. 104-108.
123. Endothelium dependent vasomotion and in vitro markers of endothelial repair in patients with severe sepsis: an observational study / SH. van Ierssel, EM. van Craenenbroeck, VY. Hoymans [et al.] // *PLoS One.* – 2013.- Vol.8,№8. – e69499.
124. Expression of endothelin-1 system in a pig model of endotoxic shock / M. Forni, S. Mazzola, LA. Ribeiro [et al.] // *Regul Pept.* - 2005.- №131. P. 89-96.
125. Glass GE. Necrotising soft tissue infection in a UK metropolitan population / GE. Glass, F. Sheil, JC., PE. Butler // *Ann R Coll Surg Engl.*- 2015. - Vol.97, №1. - P. 46-51.
126. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability / C. Chelazzi, G. Villa, P. Mancinelli [et al.] // *C.Crit Care.* - 2015 Jan 28.- Vol.19, №1. P. 26.
127. Hernandez, G. Microcirculation in sepsis: new perspectives / G. Hernandez, A. Bruhn, C. Ince // *Curr Vasc Pharmacol.* - 2013.- №11. P.161–169.
128. Huang, N. Multi-marker approach using C-reactive protein, procalcitonin, neutrophil CD64 index for the prognosis of sepsis in intensive care unit: a retrospective cohort study / N. Huang, J. Chen, Y. Wei [et al.] // *BMC Infect Dis.* 2022 Jul 3.- Vol. 22, №1.- P. 662.
129. Intercellular adhesion molecule-1 and vascular adhesion molecule-1 are increased in plasma of children with sepsis-induced multiple organ failure / M.J. Whalen, L.A. Doughty, T.M. Carlos [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2000. – Vol. 28, №2. - P. 2600-2607.

130. Joffre J. Endothelial Responses in Sepsis / J., Joffre, J. Hellman, C. Ince, H. Ait-Oufella // *Am J Respir Crit Care Med* . 2020 Aug 1.- Vol. 202, №3.- P. 361-370.
131. Lai, W.K.C. Homocysteine-induced endothelial dysfunction/ W.K.C. Lai, M.Y. Kan// *Ann. Nutr. Metab.* – 2015. - №67. P. 1-12.
132. Lee C.C. Is qSOFA Suitable for Early Diagnosis of Sepsis Among Bacteremia Patients in Emergency Departments? Time for a Reappraisal of Sepsis-3 Criteria. Is qSOFA Suitable for Early Diagnosis of Sepsis Among Bacteremia Patients in Emergency Departments? Time for a Reappraisal of Sepsis-3 Criteria / C.C. Lee, C.Y. Ho, P.L. Chen [et al.] // *Frontiers in Medicine*. 2021. - №8. - P. 743822.
133. Lee, WL. Sepsis and endothelial permeability / WL. Lee, AS. Slutsky // *N Engl J Med*. - 2010. - 7. P. 689–691.
134. Less-invasive Treatment for Group A Streptococcal Fasciitis with Rapid Antigen Detection Test and Collagen/Gelatin Sponge / I. Tsuge, M. Matsui, T.Takeda [et al.] // *Plast Reconstr Surg Glob Open* .2021 Sep 13. – Vol. 9, №9.- P.e3793.
135. Li S.R. Consensus Current Procedural Terminology Code Definition of Source Control for Sepsis / S.R. Li, R.M. Handzel, D. Tonetti // *J Surg Res.* – 2022 Jul.- №275. - P. 327-335.
136. Long, B. Diagnosis and Management of Cellulitis and Abscess in the Emergency Department Setting: An Evidence-Based Review / Бю Long, M. Gottlieb // *J Emerg Med*. - 2022 Jan.- Vol.62, №1.-P.16-27.
137. Madushani RW.MA. Early Biomarker Signatures in Surgical Sepsis / RW.MA. Madushani, V. Patel, T. Loftus [et al.] // *J Surg Res*. 2022 Sep.- №277. – P. 372-383.
138. Malaviqe, G.,N. Pathogenesis of vascular leak in dengue virus infection // G.N.Malaviqe, G.S. *Ogg Immunology* // 2017.- Vol. 151, №3, P. 261-269.
139. Page, A.V. Biomarkers of endothelial activation dysfunction in infectious diseases/ A.V. Page, W.C.Liles // *Virulence*. - 2013.- Vol. 4, №6. – P. 507-516.

140. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (cvi) - a pilot study/ M. Budzyń, M. Iskra , W. Turkiewicz [et al.] // PLoS One.- 2018.- Vol.13,№1. – P. e0191902.
141. Polverino, F., Celli B.R., Owen C.A. COPD as an endothelial disorder: endothelial injury linking lesions in the lungs and other organs? / F.Polverino , B.R. Celli, C.A. Owen //Pulmonary Circulation. – 2018.- Vol. 8, №1. – P. 1-18.
142. Pool R. Mechanisms of organ dysfunction in sepsis / R.Pool, H.Gomez, J.A Kellum.// Crit. Care Clin. 2017; 34 (1): 63-80.
143. Relationship of mottling score, skin microcirculatory perfusion indices and biomarkers of endothelial dysfunction in patients with septic shock: an observational study / S. Kazune, A. Caica, C. Volceka [et al.] // Crit Care. - 2019 Sep 11.-Vol.23, №1. -P.311.
144. Şahin A. Clinical and Laboratory Features of Invasive Group A Streptococcal Infections: 8 Years Experience / A. Şahin, N. Can Yüksel, E. Karadağ Öncel [et al.] //Turk Arch Pediatr. - 2022 Jan. - Vol. 57, №1. - P. 75-80.
145. Sanz Codina M. Biomarkers Predicting Tissue Pharmacokinetics of Antimicrobials in Sepsis: A Review / M. Sanz Codina, M. Zeitlinger // Clin.Pharmacokinet. - 2022 May. - Vol. 61, №5. - P. 593-617.
146. Schmoch T. SEPSIS-3.0-Is intensive care medicine ready for ICD-11? / T. Schmoch, M. Bernhard, A. Becker-Pennrich [et al.] // Anaesthesist. - 2022 Feb. - Vol. 71, №2. - P. 104-109.
147. Schwartz B. Changing epidemiology of group A streptococcal infection in the USA / B. Schwartz, R.R. Facklam, R.F Breiman // Lancet. 1990 Nov 10.- Vol. 336, №8724. - P.1167-1171.
148. Serum soluble ICAM-1, VCAM-1, L-selectin, and P-selectin levels as markers of infection and their relation to clinical severity in neonatal sepsis / J. Figueras-Aloy, L. Gómez-López, JM. Rodríguez-Miguélez //Am J Perinatol. - 2007 Jun.- Vol. 24, №6. – P. 331-338.

149. Shared Features of Endothelial Dysfunction between Sepsis and Its Preceding Risk Factors (Aging and Chronic Disease) / F. B-M. Jesus, M. Martín-Fernandez, C. López-Mestanza [et al.]// *J Clin Med*. 2018 Nov.- Vol. 7, №11. - P. 400.
150. Skibsted S. Biomarkers of endothelial cell activation in early sepsis / S. Skibsted, A.E., Jones M.A. Puskarich [et al.] // *Shock*. – 2013.- Vol. 39, №5. – P. 427-432.
151. Soluble adhesion molecules correlate with surface expression in an invitro model of endothelial activation / A.G. Kjaergaard, A. Dige, J. Krog [et al.] // *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* - 2013. – Vol. 113, №4. - P. 273-279.
152. Soluble cell adhesion molecules and parameters of lipoprotein metabolism in patients with severe burns / F Rassoul., V. Richter, C. Kistner [et al.] *West Indian Med. J.* 2009.- Vol. 58, №5. – P. 417-421.
153. Steyers, C. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases/ C. M. Steyers, F. J. Miller, Jr.// *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. - №15. – P. 11324-11349.
154. Storch, A.S. Methods of endothelial function assessment: description and applications/ A.S. Storch, J.D. de Mattos, R. Alves// *Int. J. Cardiovasc. Sci.*- 2017.- Vol. 30, №3. - P. 262-273.
155. Streptococcus in regional hospital of Talca, Chile / S. Hasbun, H. Arias, R. Tapia // *Rev Med Chil.* – 2000. – Vol. 128, №11.- P. 1215-1219.
156. Taher A. A pilot study on the melatonin treatment in patients with early septic shock: results of a single-center randomized controlled trial / A. Taher, F. Shokoohmand, E. Abdoli, Y. Mohammadi // *Ir J Med Sci.* - 2022 Aug. – Vol. 191, №4. - P.1913-1924.
157. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis / H. Ait-Oufella, E. Maury, S.Lehoux// *Intensive Care Med.* - 2010.- №36. - P.1286–1298.
158. The pulmonary endothelial glycocalyx regulates neutrophil adhesion and lung injury during experimental sepsis / EP. Schmidt, Y. Yang, J W. Janssen [et al.] // *Nat Med.* – 2012.- №18.- P.1217–1223.

159. The role of biomarkers of endothelial activation in predicting morbidity and mortality in patients with severe sepsis and septic shock in intensive care: A prospective observational study / Y. Fang, C. Li, R. Shao [et al.] // *Thromb Res.* - 2018 Nov.- №171. - P. 149-154.
160. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer, CS. Deutschman, CW. Seymour [et al.] // *JAMA.* 2016 Feb 23. - Vol. 315, №8. - P. 801-810.
161. The use of the soluble adhesion molecules sE-selectin, sICAM-1, sVCAM-1, sPCAM-1 and their ligands CD11a and CD49d as diagnostic and prognostic biomarkers in septic and critically ill non-septic ICU patients / A.G. Kjaergaard, A Dige., J.S. Nielsen [et al.] // *APMIS.* – 2016. – Vol. 124, №10. – P. 846-855.
162. The vascular endothelium and human diseases/ P. Rajendran , T. Rengarajan, J. Thangavel [et al.] // *Int. J. Biol. Sci.* - 2013. - Vol. 9, №10. - P.1057-1069.
163. TN- α inhibition dampens endotoxin-induced endothelial glycocalyx perturbation and inflammatory effects *in vivo*/ M. Nieuwdorp, MC. Meuwese, MHP. vLieshout [et al.] // *Atherosclerosis.* – 2009. - №202. - P. 296–303.
164. Uchimido, R. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis / R. Uchimido, EP. Schmidt, NI. Shapiro // *Crit Care.* 2019 Jan 17. – Vol. 23, №1. - P.16.
165. Vandroux D. Necrotizing Skin and Soft Tissue Infections Admitted to Intensive Care Unit in Reunion Island: A Retrospective Cohort Study / D. Vandroux, AM. Nkusu, BA. Gauzere, O. Martinet // *Am J Trop Med Hyg.* - 2021 Jul 19.- Vol.105, №3. - P. 596-599.
166. Vincent J. Sepsis definitions: time for change. / J. Vincent, S. Opal, J., Tracey K. // *Lancet.* - 2013. - №381. - P. 774-775.
167. Weinbaum, S. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. / S. Weinbaum, JM. Tarbell, ER Damiano // *Annu Rev Biomed Eng.* – 2007.- № 9. - P. 121-167.

168. Wysolmerski, RB. Involvement of myosin light-chain kinase in endothelial cell retraction / RB. Wysolmerski, D. Lagunoff // Proc Natl Acad Sci U S A. - 1990 Jan. - Vol. 87, №1. - P. 16-20.
169. Xing. K. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis: a systematic review/ K. Xing, S. Murthy, WC. Liles, JM. Singh // Crit Care. -2012. – Vol.16, № R7.- P 72-82.
170. Yang. X. Endothelial dysfunction and inflammation: immunity in rhemathoid arthritis / X. Yang, Y. Chang, W. Wei // Mediators Inflamm. - 2016.- 2016. 681317.

Список опубликованных автором работ по теме 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.

Приложение 1.

УТВЕРЖДАЮ

Главный врач

ГУЗ СГКБ №6 им. Академика

В.Н. Кошелева

В.А. Шульдяков



16 » 11 2022 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НИР В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационного исследования Халева Ивана Александровича на тему: «Пути коррекции эндотелиальной дисфункции при роже с сепсисом», а именно оптимизация хирургической тактики (выполнение некрэтомий «по требованию»), а также способ коррекции эндотелиальной дисфункции при тяжелых формах рожи внедрены в работу гнойного хирургического отделения ГУЗ СГКБ №6 г. Саратова.

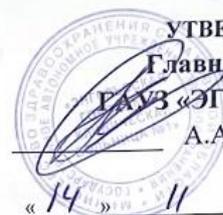
Заведующий гнойным
хирургическим отделением

А.Т. Степанян

Заместитель главного врача
по хирургии

Ю.В. Чалык

Приложение 2.


 УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГАУЗ «ЭГКБ №1»
 А.А. Юанов
 «14» 11 2022 г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ НИР В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

Результаты диссертационного исследования Халеева Ивана Александровича на тему: «Пути коррекции эндотелиальной дисфункции при роже с сепсисом», а именно оптимизация хирургической тактики (выполнение некрэктомий «по требованию»), а также способ коррекции эндотелиальной дисфункции при тяжелых формах рожи внедрены в работу гнойного хирургического отделения ГАУЗ ЭГКБ №1 г. Энгельса.

Заведующий гнойным
хирургическим отделением



М.К. Исаков

Заместитель главного врача
по хирургии



А.Е. Кательников

