

## КОРРЕКЦИЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ТЯЖЁЛЫМИ ФОРМАМИ РОЖИ

<sup>1</sup>Шапкин Ю.Г., <sup>1</sup>Омарова А.Р., <sup>1</sup>Стекольников Н.Ю., <sup>1</sup>Однокозова Ю.С.

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112), e-mail: nymph2008@yandex.ru

Представлены результаты изучения исследования дисфункции эндотелия (ЭД) у больных с тяжелыми формами рожи, сопровождающимися системной воспалительной реакцией (ССВР). В качестве маркеров эндотелиальной дисфункции изучено содержания свободных сосудистых молекул адгезии sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin. Отмечено, что с утяжелением тяжести ССВР возрастает содержание показателей эндотелиальной дисфункции, а при тяжелом сепсисе и септическом шоке уровень исследованных маркеров возрастает пятнадцатикратно. Данное наблюдение подчеркивает значимость дисфункции эндотелия в патогенезе системной воспалительной реакции, позволяя глубже взглянуть на проблему. Сохраняющаяся ЭД отдаленном периоде становится фоновым состоянием, в возникновении таких частых осложнений рожи, как лимфовенозная недостаточность, рецидивирующее течение болезни. Уровень маркеров эндотелиальной дисфункции достоверно снижается практически до нормальных значений при использовании в комплексном лечении эндотелиопротектора «Антистакс», определяя более благоприятные исходы заболевания.

Ключевые слова: сепсис, «Антистакс», эндотелиальная дисфункция, рожа.

## CORRECTION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH SEVERE ERYSIPELAS

<sup>1</sup>Shapkin Y.G., <sup>1</sup>Omarova A.R., <sup>1</sup>Stekolnikov N.Y., <sup>1</sup>Odnokozova Y.S.

<sup>1</sup>Saratov State Medical University. a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia (410012, Saratov, street B. Kazachya, 112), e-mail:nymph2008@yandex.ru

The results of the research study of endothelial dysfunction (ED) in patients with severe forms of erysipelas, accompanied by systemic inflammatory response (SIRS). As markers of endothelial dysfunction were measured soluble vascular adhesion molecules sICAM- 1, sVCAM- 1, sE-selectin. Noted that with worsening severity of SIRS content increases indicators of endothelial dysfunction and severe sepsis and septic shock level of the markers increased up to fifteen times. This observation underscores the importance of endothelial dysfunction in the pathogenesis of systemic inflammatory response, allowing a deeper look at the problem. ED distant period become background state in the event of such faces as frequent complications lymphovenousinsufficiency, relapsing course of the disease. Markers of endothelial dysfunction were significantly lower (near normal values) while using in complex treatment "Antistax ", defining a favorable outcome of the disease.

Keywords:sepsis, "Antistax ", endothelial dysfunction,erysipelas.

Проблема лечения больных тяжёлой рожей продолжает оставаться актуальной. Среди всех больных с гнойно-септической патологией, поступивших в специализированные стационары, свыше 20% приходится на больных с рожей, а в последнее время отмечается не уменьшение, а рост осложнённой формы рожи: от 7 до 14% в структуре гнойных хирургических заболеваний [2, 10, 11].

Манифестация рожи может быть вызвана местными факторами – трофические изменения кожи вследствие недостаточного венозного или артериального кровообращения, заболевания кожи, лимфатическая недостаточность, в том числе после перенесенной рожи, ожогов, отеки при сердечной недостаточности, кроме того, рожа является частым спутником сахарного диабета и различных состояний, ассоциированных с опухолями, перенесенной

ПХТ, лучевой терапией, наличием в организме хронического очага инфекции – тонзиллита, синусита, остеомиелита [2]. При обширных воспаленных процессах, сопровождающихся симптомами системной воспалительной реакции (ССВР), у соматически ослабленных больных выделить ведущее звено, определяющее тяжесть состояния, с целью оптимизации лечения не представляется возможным. Таким образом, в возникновении рожи, особенно тяжелых форм, играет роль множество взаимоотношающихся факторов, поэтому подход к лечению подобных больных сложен и зачастую кроме хирурга требует участия нескольких специалистов: анестезиолога-реаниматолога, терапевта, эндокринолога, сосудистого хирурга. Помимо хирургической операции и перевязок лечение таких больных включает множество направлений, в том числе при необходимости в условиях ПИТ.

Принятие и выполнение решений Согласительной конференции пульмонологов и специалистов по интенсивной терапии (АССР/SCCM), состоявшейся в 1991 году в Чикаго, а затем на пленуме РАСХИ в Калуге (2004) привело к унификации терминологии и упрощению клинической диагностики сепсиса [4]. Однако до настоящего времени предметом дискуссий, в первую очередь с морфологами, является отнесение тех или иных клинических признаков к проявлениям сепсиса. В этом отношении тяжелая рожа представляет собой «идеальную» клиническую модель инфекционного воспаления. Помимо местных проявлений воспаления: боли, отека, покраснения, локальной гипертермии и нарушения функции в зоне воспаления, течение рожи всегда сопровождается элементами ССВР, которые с современных патогенетических воззрений можно рассматривать как сепсис [4]. Кроме того, наружная локализация патологического процесса, чаще всего на нижних конечностях, дает возможность быстрой объективной оценки динамики проводимого лечения (в отличие, например, от внутриполостных процессов), эффективности применения каких-либо новых направлений лечения. На основе большого объема накопленных экспериментальных и клинических данных возрастает интерес к изучению роли эндотелия в воспалительном ответе [3]. Общий биологический смысл инфекционного воспаления заключается в подготовке активного фагоцитоза. 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: он участвует и регулирует постоянный обмен субстанций, растворенных в плазме крови, и клеточных структур между просветом сосудистого русла и межклеточным пространством. Данное взаимодействие происходит вследствие изменения цитоскелета эндотелиоцитов и, как результат, усиливается плазморрагия, развивается стаз крови [14]. 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) [12, 13]. В физиологических условиях эндотелиальная клетка человека (за исключением лимфоидной ткани) не экспрессирует молекулы адгезии. Повышение содержания свободных сосудистых молекул адгезии (ССМА) у больных с различными воспалительными процессами отражает тяжесть течения заболевания, эффективность проводимого лечения [8, 9]. В гнойной хирургии с исследованиями в этом направлении мы не встречались, хотя возможная прогностическая значимость определения ССМА при различной патологии является, на наш взгляд, очевидной. Изучение содержания ССМА у больных с проявлениями системного воспаления поможет привнести дополнительные знания в формирование современной концепции сепсиса. Кроме того, работы последних лет показывают высокую эффективность коррекции эндотелиальной дисфункции (ЭД) в улучшении результатов лечения больных различного профиля [1, 5, 6, 7].

Учитывая вышеизложенное, оценить клиническую значимость направления коррекции ЭД при гнойно-воспалительных заболеваниях при роже можно максимально объективно.

**Целью исследования** явилось определение тяжести ЭД у больных с тяжелыми формами рожи в различные сроки заболевания, а также клиническая оценка эффективности применения препарата «Антистакс» при этом состоянии.

**Материалы и методы.** В исследование включены 120 человек, составивших две группы больных и группу сопоставления (практически здоровые люди) из 20 человек (10 мужчин и 10 женщин) той же возрастной группы. Изучено клиническое течение рожи и уровень свободных сосудистых молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) у 100 больных, находившихся на стационарном лечении в клинике общей хирургии СГМУ на базе отделения гнойной хирургии МУЗ ГКБ №6 г. Саратова с 2005 года по 2013 годы. 50 больных составили основную группу, в комплексном лечении которых использован эндотелиопротектор «Антистакс», препарат применяли в дозировке 4 капсул в сутки в течение всего времени госпитализации. 50 человек составили группу сравнения, получавшие лечение по общепринятым схемам.

Сформированы критерии включения: распространенная рожа с локализацией на нижних конечностях, возраст больного старше 50 лет, наличие в анамнезе или при поступлении признаков системной воспалительной реакции.

Подобные больные являются самими «проблемными», поскольку на течение заболевания оказывает влияние множество факторов, таких как сопутствующая патология,

обширность поражения тканей, резистентность микроорганизмов ввиду рецидивного течения.

Сформированы критерии исключения: больные рожей другой локализации, исключены летальные случаи, больные старше 80 лет, больные, требовавшие ИВЛ, больные, у которых рожа развилась при наличии злокачественного новообразования любой локализации, больные с явлениями сердечной недостаточности III стадии и декомпенсированной артериальной недостаточностью нижних конечностей, больные с единственной нижней конечностью.

Данные критерии приняты нами с целью формирования однородных групп. В целом по локализации процесса и возрасту группа сопоставима с генеральной совокупностью (общим числом больных за данный период 1814 человек) на 91,4%. Больные, включённые в группы, были полностью сопоставимы по полу, возрасту и объёму стандартной медикаментозной терапии.

Оценку эндотелиальной дисфункции проводили путем определения sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, sP-selectin методом твердотельного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов (BMS201, BMS232, BMS205) фирмы BenderMedsystems (Австрия). Забор крови осуществляли всем пострадавшим в определенные сроки: при поступлении после купирования фебрильной лихорадки (3-7 сутки с момента начала лечения), перед выпиской.

Распределение больных рожей в зависимости от формы заболевания представлено в табл. 1

Таблица 1

Распределение больных изучаемых групп в зависимости от формы заболевания

Форма заболевания	Группа больных, n					
	основная, n=50		сравнения, n=50		всего, n=100	
	абс	%	абс	%	абс	%
эритематозная	9	18	11	22	20	20
буллезная	31	62	33	66	64	64
буллезно-некротическая	6	12	3	6	9	9
некротическая	4	8	3	6	7	7

Из данных таблицы видно, что преобладающей формой течения заболевания в обеих группах является буллезная рожа, которая в целом составила 64%, эритематозная рожа 20%, на некротические формы пришлось 15%.

Тяжесть больного определялась в первую очередь проявлениями ССВР, распределение больных в группах показано в табл. 2.

Таблица 2

Проявления тяжести ССВР в сравниваемых группах больных в зависимости от формы рожи

Форма заболевания	Группа больных, n							
	основная, n=50				сравнения, n=50			
	ССВР 1	ССВР 2-4 (сепсис)	Тяжелый сепсис	Септический шок	ССВР 1	ССВР 2-4 (сепсис)	Тяжелый сепсис	Септический шок
эритематозная	3	6	-	-	4	7	-	-
буллезная	-	22	9	-	-	27	6	-
буллезно-некротическая	-	5	1	2	-	3	-	1
некротическая	-	2	1	1	-	1	-	2

Из данных таблицы видно, что проявления системного воспалительного ответа имели все больные. При этом тяжесть ССВР определяется формой рожи. Так, при деструктивных формах рожи 2-4 признака ССВР имели все больные, при некротической форме рожи 50% больных поступали с явлениями тяжелого сепсиса и септического шока.

Ввиду сформулированных задач сравнение уровня ССМА в группах проводили по степени выраженности ССВР, клинические результаты сравнивали по объёму проведенных хирургических вмешательств в группах. Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием компьютерных программы «Биостат» (1999) и приложения AttestatforWindows. Для определения значимости различий между исследуемыми признаками в выборке с нормальным распределением использовали параметрические методы статистики (парный критерий Стьюдента, Хи-квадрат).

**Результаты и обсуждение.** Уровень ССМА в группах в зависимости от тяжести ССВР представлен в табл. 3

Таблица 3

Динамика уровня ССМА при различной степени выраженности ССВР в группах больных

Тяжесть проявления ССВР, группа больных, n		Показатель, нг/мл, дата исследования								
		sICAM-1,			sVCAM-1			sE-selectin		
		1*	2*	3*	1*	2*	3*	1*	2*	3*
ССВР 2-4 (сепсис)	сравнения, 38	1075±89,6	562±57,3	408±46,3**	206±4,3 28	675±71,4	521±45,6* *	501±54,9	186±65	102±18
	основная,	978±	445±	340±	216	552	368±	546	141±	78±

	34	104	48,8	32,2	1±2 42	±35, 3	61,3	± 71,7	32,8	22,6
тяжелый сепсис	сравнения, 6	1290± 112	664± 97,6	530± 58,6	256 4±4 99	810 ± 47,6	578± 56	701 ± 72	223± 30,4	106± 21,8
	основная, 11	1302± 94	448±74,2	364± 28,7	249 6±2 84	674 ± 54	384± 68,2	646 ± 51,8	168± 24,2	96± 17,6
септический шок	сравнения, 3	1565± 148	887± 214	615± 103,4	286 4±3 57	1254 ±21 3	592± 74	825 ± 54,9	284± 42,9	121± 14,2
	основная, 3	1484± 182	698±184	375± 94,6	306 1±4 22	1198 ±11 8	413± 64,6	798 ± 71,7	241± 36	90,6± 22,4
сопоставления (нормальные показатели), 20		302±47,1			356±64,2			75±20,6		

\* - примечание 1 – при поступлении больного, 2- в момент купирования фебрильной лихорадки, 3 – выписке

\*\* - примечание (p<0,05) по отношению к основной группе и нормальным значениям

Из данных таблицы видно, что в момент поступления уровень ССМА в группах достоверно не различался, на фоне проводимого лечения к моменту купирования фебрильной температуры отмечается положительная динамика в виде снижения концентрации всех ССМА практически вдвое. Кроме того, очевидна тенденция увеличения концентрации ССМА с утяжелением ССВР. Показатели возрастают при септическом шоке: sICAM-1 пятикратно, sVCAM-1 в 8-9 раз, sE-selectin до 14,5. Ввиду относительной немногочисленности клинических случаев септического шока в группах мы наблюдаем лишь выраженную тенденцию. Однако при расчёте показателей тяжелого сепсиса и септического шока интегрально различия становятся достоверными (p<0,05). Другой выраженной тенденцией становится появление уже к 5 суткам различий содержания ССМА в группах на фоне применения препарата «Антистакс». При этом уже к моменту фактического выздоровления различия становятся достоверными. Так уровень sE-selectin нормализуется при купировании воспалительного процесса, в то время как при полном клиническом благополучии уровень sICAM-1, sVCAM-1 остается достоверно выше в группе сравнения. Полученные результаты ещё раз свидетельствуют о тяжёлой дисфункции эндотелия при синдроме системной воспалительной реакции. По купировании ССВР уровень sE-selectin нормализуется, что свидетельствует об уменьшении стимуляции провоспалительными цитокинами эндотелия и уменьшении нестойкой адгезии лейкоцитов. В то время как воспалительный процесс в самой сосудистой стенке остаётся не купированным, о чем свидетельствует сохраняющаяся высокая концентрация sICAM-1, sVCAM-1 у больных группы сравнения. Применение препарата «Антистакс» позволяет положительно

воздействовать на сосудистую стенку, активно участвовать в подавлении механизмов системного воспаления.

Клиническим выражением эффективности направления коррекции эндотелиальной дисфункции явились различия в течении раневого процесса и необходимости проведения дополнительных хирургических вмешательств. Основным проявлением развивающегося повреждения сосудистой стенки служит развитие отека, преимущественно локального. Длительное сохранение отека конечности как благоприятной среды для прогрессирования инфекционного процесса у больных группы сравнения отразилось на частоте хирургических вмешательств в группах. В основной группе хирургическое лечение – вскрытие гнойных затеков и некрэктомия – потребовалось 8 больным (4 из них госпитализированы с гнойниками), т.е. дополнительно вмешательство потребовалось 4 больным с буллезно-некротической рожей, в одном случае гнойник имел локальный процесс и был вскрыт под местным обезболиванием. В группе сравнения хирургическое лечение проведено 18 больным (3 из них госпитализированы с гнойниками), 12 больным с буллезной и буллезно-некротической формой рожи и 3 больным на фоне длительного существования отёка при эритематозной роже потребовалось дополнительно хирургическое лечение, при этом лишь в одном случае отмечена четкая локализация и гнойник вскрыт под местным обезболиванием. В основной группе удалось добиться выздоровления без дополнительного хирургического вмешательства у 42 (84%) больных, в группе сравнения у 32 (64%) больных ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, изменения содержания ССМА у больных с ССВР, сепсисом говорят о ведущей роли повреждения эндотелия в прогрессировании этих состояний. Используемый стандартный арсенал хирургических и медикаментозных методов лечения даже при полном клиническом выздоровлении не позволяют полностью корригировать ЭД. Сохраняющийся «эндотелиит», в том числе лимфатических сосудов, является субстратом для изменения нормальной анатомии и физиологии сосудистой стенки, вероятнее всего, создавая предпосылки для возникновения лимфедемы и рецидивирующего течения заболевания. Применение препарата «Антистакс» в комплексном лечении больных с тяжелыми формами рожи позволяет достоверно снизить клинические и лабораторные проявления ЭД. Учитывая положительные эффекты препарата и универсальность механизма ЭД при воспалении, считаем обоснованным его использование в лечении заболеваний, сопровождающихся явлениями ССВР, в первую очередь инфекционной природы.

### **Список литературы**

1. Горбунов В.В и др. Повреждение эндотелия у больных пневмонией во время пандемии гриппа а (H1N1) и возможность его коррекции // Забайкальский медицинский вестник. – 2011. - № 2. – С. 104-111.
2. Косенков А.И., Наренков В.М. Патогенез и основные принципы консервативного и хирургического лечения рецидивирующей рожи // Хирургия. – 2005. - № 7. – С. 63-65.
3. Петрищев Н.Н. Типовые формы дисфункции эндотелия. // Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции; под ред. Н.Н. Петрищева, Т.Д. Власов. – СПб: ИИЦВМА, 2007. – 296 с.
4. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р. // Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика: Практическое руководство; под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда. – М.: Литтерра, 2006. – 176 с.
5. Сидорова И.С., Зарубенко Н.Б., Гурина О.И. Клинико-диагностическое значение определения маркеров дисфункции эндотелия при лечении беременных с гестозом// Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. - № 6. – С. 9-13.
6. Стойко Ю.М. и др. Дисфункция эндотелия у больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей и возможности её коррекции // Новости хирургии. – 2010. – Т. – 18. - № 4. – С. 57-64.
7. Шапкин Ю.Г., Стекольников Н.Ю., Капралов С.В. Новое направление в коррекции нарушений микроциркуляции при глубоком отморожении // Естественные и технические науки. – 2011. - № 6. – С. 209-212.
8. Baines PB et al., Endothelial cell adhesion molecules in meningococcal disease // Arch Dis Child. – 1999. – Vol. – 80(1). – P. 74-6.
9. Figueras-Aloy J. et al. 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 // Am J Perinatol. – 2007. – Vol. – 24(6). – P. 331-8.
10. Gathse, A., H. ObenguiNtsiba Retrospective study of 53 erysipelas cases in Brazzaville University Hospital, Congo // Bull. Soc. Patholog. Exotique. – 2006. – Vol. – 99. - № 1. – P. 3-4.
11. Goettsch W.G., BouwesBavinck J.N., Herings R.M. Burden of illness of bacterial cellulitis and erysipelas of the leg in the Netherlands // J. Europ. Acad. Dermatol. Venereol. – 2006. – Vol. – 20. - № 7. – P. 834-9.
12. Henrich M., Gruss M, Weigand MA. Sepsis-induced degradation of endothelial glycocalix // ScientificWorldJournal. – 2010. – Vol. – 10. – P. 917-23.
13. Schuetz P.; Jones AE; Aird WC; Shapiro NI Endothelial cell activation in emergency department patients with sepsis-related and non-sepsis-related hypotension // Shock.–2011. –Vol. – 36(2). – P. 104-8.

14. Wysolmerski RB, Lagunoff D. Involvement of myosin light-chain kinase in endothelial cell retraction //ProcNatlAcadSci U S A. – 1990. – Vol. 87(1). – P. 16-20.

**Рецензенты:**

Чалык Ю.В., д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.

Капралов С.В., д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней Саратовского филиала НОУ ВПО «Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ», г. Саратов.