

## ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ СТРЕПТОКОККОВОЙ ЭТИОЛОГИИ

Халеев И.А.<sup>1</sup>, Шапкин Ю.Г.<sup>1</sup>, Стекольников Н.Ю.<sup>1</sup>, Селиверстов П.А.<sup>1</sup>, Петрова Е.Ф.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: nimph2008@yandex.ru

Поиск предикторов развития органных дисфункций может стать эффективным методом доклинической диагностики сепсиса у больных с хирургической инфекцией, с учётом подходов концепции «Сепсис-3». Одним из таких предикторов является эндотелиальная дисфункция. Целью исследования явилась оценка степени повреждения эндотелия на основании определения уровня свободных сосудистых молекул адгезии в сопоставлении с тяжестью состояния больных тяжёлыми формами стрептококковой инфекции мягких тканей первого уровня. Изучено клиническое течение стрептококковой инфекции и уровень свободных сосудистых молекул адгезии (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) у 76 больных с рожей различной степени тяжести. 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, M - 722 нг/мл). При этом в группах больных, имевших органную дисфункцию, и в группе пациентов с ССВР показатели sICAM-1 выше примерно в 1,5 раза у больных с сепсисом,  $p < 0,01$ , M - 1270 нг/мл). Уровень sVCAM-1 повышается восьмикратно (M 2500 нг/мл), но достоверных различий показателя в группах системного воспалительного ответа и сепсиса нет. Значения sE-selectin достоверно выше в группе пациентов, имевших органные дисфункции (M 500 нг/мл против 700 нг/мл при сепсисе,  $p < 0,01$ ). По стабилизации состояния пациентов уровень sE-selectin нормализуется. Кроме того, при наличии клинического выздоровления регистрируются повышенные показатели sICAM-1 и sVCAM-1, что становится молекулярно-биологическим морфологическим субстратом для возникновения и прогрессирования воспалительных изменений в развитии и усугублении явлений лимфovenозной недостаточности нижних конечностей, повышает риски рецидива стрептококковой инфекции.

Ключевые слова: рожа, сепсис, эндотелиальная дисфункция, органная недостаточность, молекулы адгезии.

## ORGAN FAILURE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH STREPTOCOCCAL SURGICAL INFECTION OF SKIN

Haleev I.A.<sup>1</sup>, Shapkin Yu.G.<sup>1</sup>, Stekolnikov N.Yu.<sup>1</sup>, Seliverstov P.A.<sup>1</sup>, Petrova E.F.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FGBOU VO "Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky Ministry of Health of Russia", Saratov, e-mail: nimph2008@yandex.ru

Preclinical diagnostics of the organ failure is one of the ways to preclinical diagnosis of sepsis in patients with surgical infections, according to the approaches of the Sepsis-3 concept. Such markers are markers of endothelial dysfunction. The aim of the study was to assess the degree of endothelial damage based on the determination of the level of free vascular adhesion molecules in comparison with the severity of patients with severe of streptococcal soft tissue infection. The clinical course of streptococcal infection and the level of free vascular adhesion molecules (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) in 76 patients with erysipelas were studied. In patients with severe forms of streptococcal infection, at the time of admission, there is a significant increase in the plasma level of sICAM-1 (from 1.8 to 6 times higher than normal values, M - 722 ng / ml). At the same time, in the groups of patients with organ dysfunction and in the group of patients with SIRS, sICAM-1 values are approximately 1.5 times higher in patients with sepsis,  $p < 0.01$ , M - 1270 ng / ml). The level of sVCAM-1 increases eightfold (M 2500 ng / ml), but there are no significant differences in the indicator in the groups of systemic inflammatory response and sepsis. The sE-selectin values were significantly higher in the group of patients with organ failure (M 500 ng / ml versus 700 ng / ml in sepsis  $p < 0.01$ ). At the time of clinical recovery, the sE-selectin level normalizes though sICAM-1 and sVCAM-1 levels are still increased. That becomes a molecular morphological substrate for the onset and progression of inflammatory changes in the development and aggravation of the phenomena of lymphovenous insufficiency of the lower extremities, and increases the risk of recurrence of streptococcal infection.

Keywords: erysipelas, sepsis, endothelial dysfunction, organ failure, adhesion molecules.

Проблема лечения больных стрептококковой инфекцией кожи и мягких тканей продолжает оставаться актуальной, при этом наиболее многочисленную группу пациентов

данного профиля составляют больные с осложненными и некротическими формами рожи [1]. Течение заболевания в данной ситуации определяется не только местными изменениями, но и системными проявлениями, в том числе органной и полиорганной недостаточностью. Особую роль в усугублении состояния больных имеет фоновая и сопутствующая патология эндокринной и сердечно-сосудистой систем, а также расстройства регионарного кровообращения.

Принятие концепции «Sepsis-3» в 2016 имело своей целью в первую очередь оптимизацию подходов к клинической диагностике сепсиса с формированием более четких критериев, без каких-либо изменений в воззрениях на патогенетические основы синдрома системного воспаления и органной недостаточности [2]. Ключевым звеном в развитии местного и системного воспалительного ответа является эндотелий (ЭТ). В настоящее время ЭТ рассматривают в качестве отдельной функциональной биологической системы [3]. Эндотелий принимает участие в поддержании целого ряда гомеостатических реакций, включая регуляцию вазомоторного тонуса, проницаемости, реологии крови, выработку цитокинов и реализацию их молекулярно-клеточного эффекта. Изменение структуры клеточной стенки ЭТ под воздействием цитокинов (TNF, IL-1) и бактериального эндотоксина ведет к его активации и появлению на поверхности селектинов и адгезинов [4; 5]. Активация эндотелия и изменение его функциональной активности становятся ведущим звеном в патогенезе воспалительных заболеваний, в том числе и инфекционной природы [6]. Появление или значительное увеличение содержания в системном кровотоке молекул адгезии рассматривается как эндотелиальная дисфункция, которая коррелирует с тяжестью клинических проявлений и рассматривается рядом авторов в качестве маркера тяжести заболевания. При этом существует мнение, что самостоятельное возрастание уровня молекул адгезии не является проявлением дисфункции эндотелия при воспалительном ответе, об эндотелиальной дисфункции речь идет лишь при формировании органной недостаточности [7].

Таким образом, изучение уровня молекул сосудистой адгезии при системном воспалительном ответе и органной дисфункции инфекционной природы может стать важным моментом в изучении характера повреждения ЭТ при сепсисе.

Целью исследования явилась оценка степени повреждения эндотелия на основании определения уровня свободных сосудистых молекул адгезии в сопоставлении с тяжестью состояния больных тяжелыми формами стрептококковой инфекции мягких тканей первого уровня.

**Материалы и методы исследования.** В исследование включены 96 человек: группы исследования пациентов и группы сопоставления (практически здоровые люди) из 20 человек

(10 мужчин и 10 женщин) той же возрастной категории. Изучено клиническое течение стрептококковой инфекции и уровень свободных сосудистых молекул адгезии (ССМА) (sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin) у 76 больных, находившихся на стационарном лечении в клинических базах общей хирургии Саратовского государственного медицинского университета с 2010 по 2019 год.

Сформированы критерии включения: выявление у больного рожи или некротизирующей стрептококковой инфекции первого уровня с локализацией на нижних конечностях, наличие у больного признаков системной воспалительной реакции или клинико-лабораторных критериев сепсиса – органических дисфункций, оцениваемых в баллах шкалы SOFA. При этом при итоговом анализе данных, с учётом изменившейся концепции постановки диагноза сепсис, пациента, находившегося на лечении до 2016 года, относили в ту или иную клиническую группу с учетом подходов, отраженных в концепции «Sepsis-3», 2016, ретроспективно.

Подобные больные являются самыми «проблемными», поскольку на течение заболевания оказывает влияние множество факторов, таких как сопутствующая и фоновая патология, в первую очередь сахарный диабет, и расстройства регионарного кровообращения и лимфооттока.

Сформированы критерии исключения: пациенты, имеющие стрептококковую инфекцию кожи и мягких тканей иной локализации, больные старше 80 лет, больные, у которых инфекция развилась на фоне злокачественного новообразования, больные с явлениями сердечной недостаточности III стадии и декомпенсированной артериальной недостаточностью нижних конечностей.

Исключение названной категории пациентов связано с тем, что, по данным литературы, указанная выше патология изначально характеризуется тяжёлой дисфункцией эндотелия.

Присутствие стрептококковой инфекции при эритематозной роже диагностировали клинически, при деструктивных формах проводили забор материала с последующим бактериологическим исследованием.

Оценку эндотелиальной дисфункции проводили путем определения sICAM-1, sVCAM-1, sE-selectin, методом твердотельного иммуноферментного анализа (ELISA) с использованием наборов реактивов (BMS201, BMS232, BMS205) фирмы BenderMedSystems (Австрия). Забор крови осуществляли в следующие сроки: при госпитализации; при регистрации утяжеления состояния с развитием органной недостаточности; в ряде случаев диагноз сепсис выставлялся сразу при поступлении, поэтому срок забора крови для определения молекул адгезии совпадал со сроком госпитализации. Кроме того, у больных, имевших только проявления системной воспалительной реакции (ССВР), проводили оценку

уровня молекул адгезии по купированию явлений системного воспаления. У всех пациентов с благоприятным исходом оценивали уровень молекул адгезии при выписке.

Статистический анализ результатов проводили в группе больных с сепсисом и без него. В группе септических больных сравнительный анализ проводили, ранжировав пациентов по тяжести состояния на основании шкалы SOFA. Необходимо отметить, что все больные, состояние которых оценивалось в 8 и более баллов по шкале SOFA, имели нестабильную гемодинамику и требовали симпатомиметической поддержки, а в 28% (12 больных) органная дисфункция прогрессировала и регистрировалась клинико-лабораторно уже в стационаре (максимально в течение 4 суток с момента госпитализации).

Анализ полученных данных проводили в программе Medcalc 11.5. При анализе данных применялись методы непараметрической статистики, в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p;75p]). Сравнительный анализ динамики исследуемых показателей в группе проводили на основе анализа U-критерия Манна-Уитни и дисперсионного анализа повторных измерений. Различия считали достоверными при уровне  $p < 0,05$ .

Распределение больных по форме заболевания и тяжести состояния представлено в таблице 1.

Таблица 1

Тяжесть состояния больного в зависимости от формы стрептококковой инфекции

Форма заболевания	Тяжесть состояния больных, n		
	ССВР	SOFA 2 и более баллов без гипотонии	SOFA более 8 баллов, гипотензия
Эритематозная	14	3	-
Буллезная	15	11	3
Некротическая	23	20	7

Из данных таблицы 1 видно, что проявления системного воспалительного ответа имели все пациенты, а тяжесть ССВР определяется преимущественно 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.

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ССМА в группах в зависимости от тяжести ССВР представлен в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня ССМА при различной степени выраженности ССВР в группах

Тяжесть инфекции,	Показатель Me [25p;75p], нг/мл		
	sICAM-1, n	sVCAM-1, n	sE-selectin, n

(п в каждый момент измерений )									
	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] (p < 0,01)	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] (p < 0,05)	663 [572; 920]	790 [748; 965]	264 [242; 300]	110 ** [96; 128] (p < 0,05 )
(нормальн ые показатели , 20	302 [270;330]			324 [290;370]			70 [52;90]		

Примечания: 1 – при госпитализации у всех больных (или регистрации явлений органной дисфункции в стационаре у больных с сепсисом), 2 – при купировании явлений ССВР (или органной дисфункции), 3 – при выписке; \* – различия достоверны в подгруппе по отношению к предшествующему измерению; \*\* – различия достоверны по отношению к данным в других подгруппах.

Анализ уровня ССМА, представленный данными таблицы 2, показывает, что у больных с тяжёлыми формами стрептококковой инфекции в момент госпитализации отмечалось значительное повышение плазменного уровня sICAM-1 (от 1,8 до 6 раз превышающее нормальные значения). При этом в группах больных, имевших органную дисфункцию, и в группе пациентов с ССВР показатели sICAM-1 также достоверно различаются (выше примерно в 1,5 раза у больных с сепсисом,  $p < 0,01$ ). У больных, не имевших явлений органной дисфункции, при выписке мы не регистрировали достоверных различий уровня sICAM-1 по отношению к условной норме, однако в группе пациентов, имевших органную дисфункцию, сохранялся достоверно высокий уровень sICAM-1 при выписке по отношению к нормальным показателям.

При оценке динамики sVCAM-1 отмечено, что при поступлении у больных отмечалось достоверное по отношению к нормальным значениям повышение уровня ССМА данной категории. Наблюдалось восьмикратное повышение уровня sVCAM-1, достоверно не различающееся в группах системного воспалительного ответа и сепсиса. Кроме того, у

больных, 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 больных. При этом также сохраняются достоверно высокие значения sVCAM-1 при выписке пациентов независимо от тяжести перенесенной стрептококковой инфекции.

Рассматривая изменения уровня sE-selectin, необходимо отметить, что имеются достоверные отличия содержания sE-selectin в группах септических больных и пациентов с ССВР. Также отмечается достоверное, практически 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 больных не наблюдается, а при выздоровлении уровень sE-selectin 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. Изучение в динамике плазменного уровня свободных сосудистых молекул адгезии у больных со стрептококковой инфекцией мягких тканей регистрирует стадийность развития воспалительного процесса – переход нестойкой лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии в стойкую. Так, у больных, поступление которых совпадало с манифестом разгара заболевания, наиболее достоверным критерием тяжести системного воспалительного ответа становится уровень sE-selectin. Являясь высокочувствительным маркером воспалительной активации эндотелия, молекула E-selectin активно экспрессируется и становится пусковым моментом взаимодействия лейкоцитов с сосудистой стенкой микроциркуляторного русла. При этом, как известно, лейкоцитарное взаимодействие с E-selectin не стойкое, что и наблюдается в исследуемой группе. Как при прогрессе воспалительной реакции с формированием органных дисфункций, так и при купировании патологического процесса мы не наблюдаем достоверных изменений уровня sE-selectin.

Именно стойкая лейкоцитарно-эндотелиальная адгезия становится механизмом как локального воспалительного процесса, так и системного воспалительного ответа с возможным формированием органных дисфункций. «Открытие» барьера сосудистое русло-ткань с поддержкой постоянного притока лейкоцитов к активированному эндотелию посредством взаимодействия с молекулами стойкой адгезии sICAM-1 и sVCAM-1 приводит к повреждению отдаленных органов и развитию ССВР и органной недостаточности и септического шока. При этом мы регистрируем достоверное возрастание тяжести состояния больного в зависимости от

уровня sICAM-1, т.е. стойкой активации эндотелия. Именно возрастание уровня sICAM-1 в динамике становится неблагоприятным прогностическим признаком формирования органной недостаточности и развития сепсиса. Благоприятный исход заболевания лабораторно сопровождается снижением уровня sICAM-1 до условной нормы.

Несколько отличается динамика уровня sVCAM-1. Тяжёлая системная воспалительная реакция приводит к резкому, практически десятикратному, возрастанию уровня sVCAM-1. При этом его значения сохраняются на высоком уровне, не завися от тяжести состояния больного. При этом при нормализации уровня sVCAM-1 по купированию клинических признаков воспаления не происходит. Воспалительный процесс в сосудистой стенке продолжается, и сохраняющаяся воспалительная активация эндотелия с экспрессией молекул стойкой лейкоцитарной адгезии у пациентов, имеющих клиническое выздоровление, становится молекулярно-биологическим морфологическим субстратом для возникновения и прогрессирования воспалительных изменений в сосудистой стенке больного, развитию и усугублению явлений лимфовенозной недостаточности нижних конечностей, повышает риски рецидива стрептококковой инфекции.

#### **Выводы**

1. Определение свободных сосудистых молекул адгезии у больных тяжёлой стрептококковой инфекцией кожи и мягких тканей является высокочувствительным методом оценки как тяжести эндотелиальной дисфункции, так и тяжести воспалительного процесса.

2. Возрастание в динамике уровня sICAM-1 свидетельствует о формировании у больного органических дисфункций и может в дальнейшем изучаться в качестве доклинического диагностического критерия сепсиса.

3. Эндотелиальная дисфункция у больных со стрептококковой инфекцией кожи и мягких тканей регистрируется как в течение клинических проявлений заболевания, так и при выписке больного, что диктует необходимость её коррекции непосредственно и в стационаре, и в дальнейшем на амбулаторном этапе.

#### **Список литературы**

1. Гостищев В.К., Липатов К.В., Комарова Е.А. Стрептококковая инфекция в хирургии // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2015. № 12. С. 14-17.
2. Singer M., Deutschman C.S., Warren S.C., Shankar-Hari M., Djillali A., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R., Chiche J.D., Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S., Mitchell M. Levy, Marshall J.C., Greg S. Martin, M. Opal S., Gordon D. Rubenfeld, Van der Poll T., Vincent J.L.,

Angus D.C. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. Vol. 315. № 8. P. 801-810.

3. Colbert J.F., Schmidt E.P. Endothelial and microcirculatory function and dysfunction in sepsis. *Clin. Chest. Med.* 2016. Vol. 37. P. 263-275. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.009.

4. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.

5. Sousa A., Raposo F., Fonseca S., Valente L., Duarte F., Gonçalves M., Tuna D., Paiva J.A. Measurement of cytokines and adhesion molecules in the first 72 hours after severe trauma: association with severity and outcome. *Dis Markers*. 2015. P. 747036. DOI: 10.1155/2015/747036.

6. Bui T.M., Wiesolek H.L., Sumagin R. ICAM-1: A master regulator of cellular responses in inflammation, injury resolution, and tumorigenesis. *J. Leukoc Biol.* 2020. Vol. 108 (3). P. 787-799. DOI: 10.1002/JLB.2MR0220-549R.

7. Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003. Vol. 101 (10). P. 3765–3777.