

МЕТОД ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ

ХАЛИМОВ ЭДУАРД ВАГИЗОВИЧ, докт. мед. наук, профессор кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 231, тел. 8(912)451-82-80, e-mail: ob.hirurgiy@mail.ru

МИХАЙЛОВ АЛЕКСАНДР ЮРЬЕВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры общей хирургии ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 231, тел. 8(912)748-89-19, e-mail: dr.alexandrmich@gmail.com

ЖУЙКОВА АЛИНА АНДРЕЕВНА, студентка 318-й группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 231, тел. 8(982)995-64-52, e-mail: zhuikova_alina@mail.ru

ДАВТЯН МАРАТ БАРСЕГОВИЧ, студент 321-й группы лечебного факультета ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России, Россия, 426034, Ижевск, ул. Коммунаров, 231, 8(919)912-24-49, e-mail: ob.hirurgiy@mail.ru

Реферат. Цель исследования – изучить содержание плазменного нерасщепленного нативного фибронектина у хирургических больных при системной воспалительной реакции. **Материал и методы.** Проведен анализ клинко-лабораторных данных пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии Городской клинической больницы № 6 г. Ижевска в 2016 г. Пациенты были разделены на 2 группы: основную – с системной воспалительной реакцией и группу сравнения – с трофическими язвами нижних конечностей без явлений токсемии. Исследовались динамика и соответствие плазменного нерасщепленного нативного фибронектина клинко-лабораторным симптомам системной воспалительной реакции, гематологическим лейкоцитарным индексам при лечении обеих групп. **Результаты и их обсуждение.** Пациенты основной группы имели выраженные признаки системной воспалительной реакции: лейкоцитоз, лейкоцитарный индекс интоксикации до 4,0, сдвиг гематологических лейкоцитарных индексов в сторону показателей воспалительных изменений, лихорадку. У всех пациентов основной группы отмечено снижение плазменного нерасщепленного нативного фибронектина от (53,5±17,2) мкг/мл до (29,5±9,4) мкг/мл. При уменьшении клинко-лабораторных показателей системной воспалительной реакции, положительной динамики гематологических лейкоцитарных индексов в основной группе отмечен прирост плазменного нерасщепленного нативного фибронектина до (55,8±13,5) мкг/мл. Изменения плазменного нерасщепленного нативного фибронектина в группе сравнения при лечении не отмечено. **Выводы.** Хирургические заболевания с наличием признаков системной воспалительной реакции имеют депрессию уровня плазменного нерасщепленного нативного фибронектина. При улучшении состояния больных, клинко-лабораторных показателей, гематологических лейкоцитарных индексов возрастает содержание плазменного нерасщепленного нативного фибронектина. Изучение уровня плазменного нерасщепленного нативного фибронектина может являться надежным и доступным диагностическим маркером септического состояния.

Ключевые слова: плазменный нативный фибронектин, маркер, системная воспалительная реакция.

Для ссылки: Метод лабораторной диагностики системной воспалительной реакции / Э.В. Халимов, А.Ю. Михайлов, А.А. Жуйкова, М.Б. Давтян // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 6. – С. 72–76. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).72-76.

METHOD OF LABORATORY DIAGNOSTICS OF SYSTEMIC INFLAMMATORY REACTION

KHALIMOV EDUARD V., D. Med. Sci., professor of the Department of general surgery of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunar str., 231

MIKHAILOV ALEXANDER YU., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of general surgery of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunar str., 231

ZHUIKOVA ALINA A., student of group 318 of the Department of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunar str., 231

DAVTYAN MARAT B., student of group 321 of the Department of general medicine of Izhevsk State Medical Academy, Russia, 426034, Izhevsk, Kommunar str., 231, tel. +7(919)912-24-49, e-mail: ob.hirurgiy@mail.ru

Abstract. The aim of the study was to study the plasma level of non-cleaved native fibronectin (PNNF) in surgical patients with systemic inflammatory reaction (SIR). **Materials and methods.** The analysis of clinical and laboratory data of patients treated in the Department of purulent surgery of City clinical hospital № 6 in 2016 was performed. Patients were divided into 2 groups: the main group with SIR and the comparison group with trophic ulcers of the lower extremities, without the phenomenon of toxemia. The dynamics and compliance of PNNF with clinical and laboratory symptoms of SIR, hematological leukocyte indices (HLI) in the treatment of both groups were analyzed. **Results and discussion.** The main group of patients had pronounced signs of SIR: leukocytosis, LII to 4,0, shift of HLI towards the indicators of inflammatory changes, fever. All patients of the main group showed a decrease in PNNF from (53,5±17,2) µg/ml to (29,5±9,4) µg/ml. With a decrease in clinical and laboratory parameters of SIR, positive dynamics of HLI, in the main group, an increase in PNNF to (55,8±13,5) µg/ml was noted. There were no changes in PNNF in the comparison group during the treatment. **Conclusion.** Surgical diseases with signs of SIR have the diminishing of PNNF level. When improving the condition of patients, clinical and laboratory parameters, HLI increases the content of PNNF. The study of the level of PNNF can be a reliable and affordable diagnostic marker of septicemic condition.

Key words: plasma native fibronectin, marker, systemic inflammatory reaction.

For reference: Khalimov EV, Mikhailov AYu, Zhuikova AA, Davtyan MB. Method of laboratory diagnostics of systemic inflammatory reaction. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (6): 72-76. DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(6).72-76.

Введение. В настоящее время большое количество хирургических заболеваний, связанных с микробной контаминацией, сопровождается симптомами системной воспалительной реакции (СВР) [1, 2]. Диагностика септических состояний, интегральный анализ иммунной системы больного представляют большую сложность для большинства клиницистов. Основная проблема сепсиса заключается в ранней идентификации. Золотые стандарты для валидации сепсиса отсутствуют [2, 3, 4, 5, 6]. В настоящее время известно около 200 биомаркеров сепсиса, однако немногие из них находят клиническое применение [7].

Определение по R. Bone (1992) системной воспалительной реакции по следующим признакам: температура тела более 38°C или менее 36°C, тахикардия более 90 уд/мин, тахипноэ более 20 в 1 мин; лейкопения менее $4 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитоз более $12 \times 10^9/\text{л}$, либо больше 10,0% незрелых форм лейкоцитов не отражают разнообразия форм септических состояний [8]. Несмотря на большое количество работ, посвященных диагностике и лечению сепсиса, многие вопросы остаются открытыми [9, 10].

Свое патологическое действие эндотоксин реализует в комплексе с липополисахаридсвязывающим белком сыворотки, взаимодействуя со специфическими рецепторами макрофагов, снижая активность РЭС [1, 3, 8, 11]. Одним из продуктов иммунофизиологической деятельности РЭС является фибронектин плазмы крови. Нормальная концентрация общего фибронектина в плазме составляет (330 ± 80) мкг/мл, нативного нерасщепленного фибронектина – 70–148 мкг/м [12, 13].

У больных сепсисом или диссеминированным внутрисосудистым свертыванием эластаза лейкоцитов или плазмин действуют на интактную молекулу, в результате чего происходит снижение его уровня. Уровень нативного нерасщепленного фибронектина отражает степень задействованности общего плазменного фибронектина в иммунологических реакциях, напряжение ретикулоэндотелиальной системы. Динамика уровня плазменного фибронектина отражает тяжесть многих заболеваний брюшной полости, в том числе острого панкреатита [11], является показателем динамики ульцерогенеза при язвенной болезни 12-перстной кишки и желудка. Снижение плазменного фибронектина было максимально выражено в стадии обострения заболевания, но в процессе рубцевания его уровень повышался [14]. Отмечено снижение уровня плазменного фибронектина у больных с хроническим активным гепатитом и циррозом печени (на фоне проводимого лечения и при улучшении функционального состояния печени происходит нормализация плазменного фибронектина) [15]. Работы по количественному определению фибронектина в образцах плазмы у пациентов с травматическим (ожоговым) шоком, сепсисом, коагулопатиями ведутся, но широкого применения в

практической медицине пока не получили [16, 17, 14, 18, 4, 19, 20].

Актуальность данной работы связана с поиском нового, надежного и доступного метода диагностики и клинического контроля септических состояний.

Цель исследования – изучить содержание плазменного нерасщепленного нативного фибронектина (ПННФ) у больных с хирургической патологией, имеющих признаки системной воспалительной реакции, и пациентов без явлений эндотоксикоза и оценить соответствие показателей шкалы R. Bone, лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) В.К. Островского ($N 1,6 \pm 0,05$), лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса ИЛГ ($N 4,56 \pm 0,37$) как индекса активности воспаления, индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов ИСЛМ ($N 5,15 \pm 0,3$), отражающего неспецифическую реактивность организма, С-реактивного белка (СРБ), уровню ПННФ при комплексном лечении в общехирургическом стационаре пациентов с СВР.

Материал и методы. Проанализированы данные результатов лечения пациентов, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии в ГКБ № 6 МЗ УР г. Ижевска в январе – мае 2016 г. Пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили лица, имеющие признаки СВР, группу сравнения – без клинико-лабораторных данных сепсиса (полиэтиологические трофические язвы нижних конечностей). Основную группу (21 человек) составили пациенты с перитонитом, обширными гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей, гангренами нижних конечностей, разделенные на 3 подгруппы. Все пациенты получили оперативное пособие в течение первых суток. В исследуемой группе было 12 (57%) женщин, 9 (43%) мужчин. Средний возраст – ($63,0 \pm 17,2$) года. Группа сравнения была представлена 35 пациентами: из них с трофическими язвами нижних конечностей при хронической венозной недостаточности (ХВН) – 14 (39,9%) пациентов и синдромом диабетической стопы, преимущественно нейропатической формы (Wagner 2–3), – 21 (60,1%) пациент. Средний возраст составил ($58,7 \pm 10,6$) года. Гендерный состав – 22 (62,8%) женщины и 13 (37,2%) мужчин.

Для анализа были взяты данные лейкоцитоза ($10^9/\text{л}$), ЛИИ по В.К. Островскому, лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс, индекс соотношения лимфоцитов и моноцитов, СРБ (мг/мл), ПННФ (мкг/мл). Исследование ПННФ проведено методом твердофазного иммуноферментного анализа тестовым набором TC Fibronectin компании «БиоХимМак» на базе биохимической лаборатории БУЗ УР 1 РКБ МЗ УР г. Ижевска, на многопараметромном автоматическом анализаторе CHORUS. Показатели оценивались дважды: первый раз на 2–3-е сут, второй раз на 10–14-й день госпитализации. Статистическая обработка проведена с помощью компьютерных средств (Statistica, MS Office Excel). Оценка достоверности

проводилась с использованием непараметрического показателя Колмогорова – Смирнова. Статистически значимое различие определялось при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждения. Полученные данные представлены в табл. 1, 2.

Во всех подгруппах основной группы отмечено снижение ПННФ при поступлении в хирургический стационар: от $(53,5 \pm 17,2)$ мкг/мл при гангренозном процессе до $(29,5 \pm 9,4)$ мкг/мл у пациентов с абдоминальным сепсисом. У всех пациентов с перитонитом основной группы имелся лейкоцитоз до $(18,0 \pm 4,2 \times 10^9)$ г/л. Отмечено повышение ЛИИ

во всех подгруппах до $(3,9 \pm 1,2)\%$ у пациентов с перитонитом, гнойными процессами мягких тканей. Показатели СРБ в ходе данного исследования отличались большим диапазоном, поэтому имели малую достоверность ($p \geq 0,05$) и максимальное значение $(9,5 \pm 3,5)$ мг/мл при гнойно-некротических процессах мягких тканей. На момент второго исследования ПННФ было отмечено 2 летальных исхода среди пациентов с абдоминальным сепсисом, 2 летальных исхода с синдромом диабетической стопы. Во всех подгруппах отмечено уверенное повышение ПННФ от $(78 \pm 15,6)$ мкг/мл при перито-

Таблица 1

Динамика лабораторно-функциональных показателей в период исследования (основная группа)

Показатель	Основная группа (подгруппы)			Среднее значение
	1. Перитонит	2. Гнойно-некротические процессы мягких тканей	3. Гангрена нижних конечностей	
ПННФ, мкг/мл				
1*	29,5±9,4	46,8±16,7	53,5±17,2	44,6±14,4
2*	78,0±15,6	82,5±20,9	105,0±20,6	88,5±19,0
p_1	≤0,05	≥0,05	≤0,05	≤0,01
p_2	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
Лейкоцитоз, $\times 10^9/л$				
1*	18,0±4,2	13,7±3,9	16,7±3,2	16,1±3,9
2*	10,5±1,6	8,5±1,8	13,4±3,3	10,8±2,2
p_1	≥0,05	≤0,01	≤0,01	≤0,01
p_2	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,01
ЛИИ по В.К Островскому				
1*	3,9±1,7	3,5±0,9	4,0±1,2	3,7±1,3
2*	1,8±0,5	2,1±0,3	1,7±0,4	1,9±0,3
p_1	≥0,05	≤0,05	≤0,05	≤0,05
p_2	≤0,01	≤0,01	≤0,01	≤0,05
СРБ, мм/л				
1*	7,3±3,2	5,4±2,4	9,5±3,5	7,4±3,0
2*	4,8±1,5	4,4±1,0	7,0±2,5	5,4±1,7
p_1	≥0,05	≥0,05	≥0,01	≥0,05
p_2	≤0,05	≤0,05	≤0,05	≥0,01
ИЛГ				
1*	2,2±0,8	2,8±0,5	2,7±0,5	2,6±0,6
2*	3,1±0,9	3,9±0,5	4,1±0,9	3,7±0,8
p_1	≥0,05	$p \leq 0,01$	≤0,05	≤0,01
p_2	≤0,05	$p \leq 0,01$	≤0,05	≤0,01
ИСЛМ				
1*	8,1±2,3	7,3±2,4	7,8±1,6	7,7±2,1
2*	7,5±3,5	6,5±2,2	6,1±2,0	6,7±2,8
p_1	≤0,01	≤0,05	≤0,01	≤0,05
p_2	≥0,05	≤0,05	≥0,01	≥0,1

Примечание: 1* – оценка показателей на 2–3-е сут госпитализации, второй раз на 10–14-й день госпитализации; 2* – оценка показателей на 10–14-й день госпитализации; p_1 – достоверность на 2–3-е сут; p_2 – достоверность на 10–14-й день.

Таблица 2

Динамика уровня нативного плазменного фибронектина в основной группе и группе сравнения

Показатель	Основная группа				Среднее значение	Группа сравнения
	1-я подгруппа	2-я подгруппа	3-я подгруппа			
Уровень нативного плазменного фибронектина (мкг/мл); начало	29,5±9,4, $p \leq 0,1$	46,8±16,7, $p \geq 0,05$	55,8±13,5, $p \leq 0,01$	44,0±13,2, $p \leq 0,01$	81,1±10,2, $p \leq 0,01$	
Отношение к нижней границе физиологической нормы, %; начало	42,0±10,8, $p \leq 0,01$	66,8±28,3, $p \leq 0,01$	81,8±21,2, $p \leq 0,01$	63,5±20,1, $p \leq 0,05$	115,9±14,5, $p \leq 0,01$	
Уровень нативного плазменного фибронектина (мкг/мл); окончание	56,3±12,3, $p \leq 0,05$	67,0±22,8, $p \leq 0,01$	67,5±18,9, $p \leq 0,01$	63,6±18,0, $p \leq 0,01$	82,6±9,5, $p \leq 0,01$	
Отношение к нижней границе физиологической нормы, %; окончание	56,3±12,3, $p \leq 0,05$	91,7±31,6, $p \leq 0,01$	96,4±26,8, $p \leq 0,01$	89,5±25,1, $p \leq 0,01$	118,2±13,9, $p \leq 0,01$	
Уровень прироста нативного плазменного фибронектина, в разы	1,9	1,4	1,7	1,7	1,01	

ните до $(105,0 \pm 20,6)$ мкг/мл при гнойных процессах мягких тканей. Отмечено снижение лейкоцитоза до нормальных цифр, кроме подгруппы 3. Сохраняется умеренное повышение ЛИИ до 2,1 при гангренозном поражении нижних конечностей. Во всех подгруппах отмечена нормализация показателей ЧСС и термометрии. Отмечено повышение ИЛГ до $4,1 \pm 0,9$ при флегмонах мягких тканей. ИСЛМ в ходе исследования снизился до $6,1 \pm 2,0$. Таким образом, одним из лабораторных показателей системной воспалительной реакции является уровень ПННФ, который соответствует другим критериям, отражающим динамику эндотоксикоза, тяжесть полиорганной недостаточности.

По данным табл. 2, наибольшее снижение ПННФ по отношению к физиологическим нормам отмечено среди подгруппы с абдоминальным сепсисом – до $(29,5 \pm 9,4)\%$, и у пациентов с гнойно-некротическими заболеваниями мягких тканей – до $(46,8 \pm 16,7)\%$, что свидетельствует об угнетении иммунокомпетентной функции РЭС, значимым количеством эндотоксина, блокирующим плазменный фибронектин. Наименьшее снижение ПННФ при гнойно-некротических заболеваниях мягких тканей составило $(55,8 \pm 13,5)\%$. При повторном анализе на 10–14-е сут лечения наблюдался прирост ПННФ по отношению к исходным показателям. Наибольший прирост отмечен у больных с острыми воспалительными заболеваниями брюшной полости. В случае благоприятных исходов в основной группе данный феномен свидетельствует об эффективности лечения как косвенный фактор компенсации функции РЭС. Наименьшая динамика прироста у пациентов с гнойно-некротическим поражением мягких тканей составила 1,4, что может свидетельствовать об определенной компенсации иммунной реакции. Динамика уровня ПННФ среди пациентов с хроническими ранами не отмечена, прирост – 1,01 раза.

Выводы:

1. Хирургические заболевания с наличием СВР имеют выраженную депрессию уровня ПННФ (по отношению к физиологическим нормам) со снижением от $(81,8 \pm 21,2)\%$ при ряде гнойно-воспалительных заболеваний до $(29,5 \pm 9,4)\%$ при абдоминальном сепсисе.

2. Снижение ПННФ ниже физиологической нормы соответствует показателям СВР, ГЛИ и является одним из признаков эндотоксикоза.

3. При санации гнойного очага, улучшении общего состояния пациента, нормализации клинико-лабораторных показателей отмечен прирост ПННФ во всех подгруппах основной группы до 1,9 раза при абдоминальном сепсисе. Хронический раневой процесс значимого изменения ПННФ в динамике лечения не имеет.

4. Метод может быть рекомендован для улучшения лабораторной диагностики сепсиса в практическом здравоохранении.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение: практическое руководство/ под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Медицинское информационное агентство, 2010. – 352 с.
2. Светухин, А.М. Клиника, диагностика и лечение хирургического сепсиса: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Светухин Алексей Михайлович. – Москва, 1988. – 36 с.
3. Белобородов, В.Б. Сепсис: что делать? / В.Б. Белобородов // Медицина для всех. – 1998. – № 5. – С.10–11.
4. Шабалов, Н.П. Неонатальный сепсис: клиника, диагностика, лечение / Н.П. Шабалов, Д.С. Иванов // Академический медицинский журнал. – 2001. – № 3. – С.81–88.
5. Руднов, В.А. Сепсис-3. Обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги / В.А. Руднов, В.В. Кулабухов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 4. – С.4–10.
6. Кавайон, Ж.М. Новые методы лечения при сепсисе: модели на животных «не работают» / Ж.М. Кавайон // General Reanimatology. – 2018. – Т. 14, № 3. – С.46–52.
7. Болотских, В.М. Содержание плазменного фибронектина и С-реактивного белка при проведении активно-выжидательной тактики у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод / В.М. Болотских // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С.56–62.
8. Савельев, В.С. Перитонит и эндотоксическая агрессия / В.С. Савельев. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 243 с.
9. Современные методы лабораторной диагностики сепсиса / В.Н. Чеботкевич [и др.] // Лабораторная диагностика. – 2013. – Т. 15, № 4. – С.295–300.
10. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-септических осложнений в хирургии / Б.Р. Гельфанд [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 1. – С.12–16.
11. Качалов, С.Н. Фибронектин плазмы как показатель блокады ретикуло-эндотелиальной системы – эффективность ее коррекции у больных с острыми панкреатитами: автореф. дис. ... канд. мед. наук / С.Н. Качалов. – Хабаровск, 1990. – 21 с.
12. Fibrontin in severe sepsis / L. Stevens [et al.] // Surg. Gynec. Obstet. – 1986. – № 162. – P.222–228.
13. Hogstrom, H. Plasma fibronectin in relation to surgical trauma / H. Hogstrom, A. Borgstrom, U. Haglund // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 1985. – № 45. – P.87–90.
14. Плазменный фибронектин при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки / Б.Н. Левитан [и др.] // Клиническая медицина. – 1999. – № 9. – С.31–33.
15. Левитан, Б.Н. Диагностическое и прогностическое значение плазменного фибронектина при хронических диффузных заболеваниях печени / Б.Н. Левитан, А.В. Астахин // Российский гастроэнтерологический журнал. – 2012. – № 3. – С.1–6.
16. Плазменный гепариновый преципитат как источник фибронектина для лечения больных с трофическими поражениями кожи / С.А. Васильев [и др.] // Терапевтический архив. – 1987. – № 6. – С.127–130.
17. Содержание плазменного фибронектина у новорожденных детей с гнойно-воспалительными заболеваниями /

Г.А. Ермолин [и др.] // Терапевтический архив. – 1986. – № 3. – С.102–104.

18. Литвинов, Р.И. Перспективы лечебного применения препаратов фибронектина / Р.И. Литвинов // Казанский медицинский журнал. – 1986. – № 5. – С.391–396.
19. Белоусов, Ю.Б. Фибронектин и его клиническое значение / Ю.Б. Белоусов, А.В. Шишкин, Е.П. Панченко // Кардиология. – 1987. – № 15. – С.100–104.
20. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation / L. Forner [et al.] // J. Clin. Periodontol. – 2006. – Vol. 33 (6). – P.401–407.

REFERENCES

1. Savel'eva VS, Gel'fanda BR, ed. Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya koncepciya i lechenie [Sepsis: classification, clinical diagnostic concept and treatment]. Moskva: Medicinskoe informacionnoe agentstvo [Moscow: Medical Information Agency]. 2010; 2: 352 p.
2. Svetuhin AM. Klinika, diagnostika i lechenie hirurgicheskogo sepsisa [Clinic, diagnosis and treatment of surgical sepsis]. Moskva: AMN SSSR, Institut khirurgii imeni AV Vishnevskogo [Moscow AMN of the USSR, Institute of Surgery named after AV Vishnevskogo]. 1988; 36 p.
3. Beloborodov VB. Sepsis: chto delat'? [Sepsis: what to do?]. Medicina dlya vsekh [Medicine for all]. 1998; 5: 10-11.
4. Shabalov NP, Ivanov DS. Neonatal'nyj sepsis; klinika, diagnostika, lechenie [Neonatal sepsis; clinic, diagnosis, treatment]. Akademicheskij medicinskij zhurnal [Academy Medical Journal]. 2001; 3: 81-88.
5. Rudnov VA, Kulabuhov VV. Sepsis-3; Obnovlennye klyucheveye polozheniya, potencial'nye problemy i dal'nejshie prakticheskie shagi [Sepsis -3; Updated key points, potential problems and further practical steps]. Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of anesthesiology and resuscitation]. 2016; 13 (4): 4-10.
6. Jean-Marc Cavaillon. New Approaches to Treat Sepsis: Animal Models «Do Not Work». General Reanimatology. 2018; 14 (3): 46-52.
7. Bolotskih VM. Soderzhanie plazmennogo fibronektina i S-reaktivnogo belka pri provedenii aktivno- vyzhidatel'noj taktiki u beremennyh s prezhdevremennym izlitiem okoloplodnyh vod [The content of plasma fibronectin and C-reactive protein when conducting active-waiting tactics in pregnant women with premature rupture of amniotic fluid]. Zhurnal Akusherstva i zhenskikh boleznej [Journal of Obstetrics and Women's Diseases]. 2011; LX (3): 56-62.
8. Savel'ev VS. Peritonit i endotoksicheskaya agressiya [Peritonitis and endotoxic aggression]. Moskva: GEOTAR-Media [Moscow: GEOTAR-Media]. 2012; 243 p.
9. Chebotkevich VN, Kajtanzhan EI, Burylev VV, Shchetinkina EE. Sovremennye metody laboratornoj diagnostiki sepsisa [Modern methods of laboratory diagnosis of sep-

sis]. Laboratornaya diagnostika [Laboratory diagnostics]. 2013; 15 (4): 295-300.

10. Gel'fand BR, Filimonov MI, Brazhnik TB, Sergeeva NA, Burnevich SZ. Prokal'citonin: novyj laboratornyj diagnosticheskiy marker sepsisa i gnojno-septicheskikh oslozhenenij v hirurgii [Procalcitonin: a new laboratory diagnostic marker for sepsis and septic complications in surgery]. Vestnik intensivnoj terapii [Intensive Care Bulletin]. 2003; 1: 12-16.
11. Kachalov SN. Fibronektin plazmy kak pokazatel' blokady retikulo – endotelial'noj sistemy – effektivnost' eyo korektsii u bol'nyh s ostrymi pankreatitami [Plasma fibronectin as an indicator of reticulo – endothelial system blockade – its effectiveness in patients with acute pancreatitis]. Khabarovsk. 1990; 21 p.
12. Stevens L, Clemmer T, Laub R, Miya F, Robbins L. Fibrentin in severe sepsis. Surg Gynec Obstet. 1986; 162: 222-228.
13. Hogstrom H, Borgstrom A, Haglund U. Plasma fibronectin in relation to surgical trauma. Scand J Clin Lab Invest. 1985; 45: 87-90.
14. Levitan BN, Perova NYu, Astahin AV, Trubnikov GA. Plazmennyy fibronektin pri yazvennoj bolezni zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki [Plasma fibronectin in gastric ulcer and duodenal ulcer]. Klinicheskaya medicina [Clinical medicine]. 1999; 9: 31-33.
15. Levitan BN, Astahin AV. Diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie plazmennogo fibronektina pri hronicheskikh diffuznyh zabolevaniyah pecheni [Diagnostic and prognostic value of plasma fibronectin in chronic diffuse liver diseases]. Rossijskij Gastroenterologicheskij zhurnal [Russian Gastroenterological Journal]. 2012; 3: 1-6.
16. Vasil'ev SA, Dzhumabaeva BT. Plazmennyy heparinovyj precipitat kak istochnik fibronektina dlya lecheniya bol'nyh s troficheskimi porazheniyami kozhi [Plasma heparin precipitate is as a source of fibronectin for the treatment of patients with trophic skin lesions]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 1987; 6: 127-130.
17. Ermolin GA, Azova EA, et al. Soderzhanie plamennogo fibronektina u novorozhdennyh detej s gnojno – vospalitel'nymi zabolevaniyami [Content of plasma fibronectin in newborns with purulent – inflammatory diseases]. Terapevticheskij arhiv [Therapeutic archive]. 1986; 3: 102-104.
18. Litvinov RI. Perspektivy lechnogo primeneniya preparatov fibronektina [Prospects for the therapeutic use of drugs fibronectin]. Kazanskij medicinskij zhurnal [Kazan Medical Journal]. 1986; 5: 391-396.
19. Belousov YuB, Shishkin AV, Panchenko EP. Fibronektin i ego klinicheskoe znachenie [Fibronectin and its clinical significance]. Kardiologiya [Cardiology]. 1987; 15: 100-104.
20. Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. J Clin Periodontol. 2006; 33 (6): 401-407.