

НЕКРОТИЗИРУЮЩАЯ ИНФЕКЦИЯ МЯГКИХ ТКАНЕЙ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**КУТЕПОВ Д.Е.,**

д.м.н., доцент, заведующий отделением экстракорпоральных методов лечения ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, профессор кафедры анесте-

зиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, kutepovde@gmail.com

**ФЕДОРОВА А.А.,**

к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики ФГБУ «Клиническая больница № 1» УД Президента России, доцент кафедры

лучевой диагностики ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, annyfed@mail.ru

**ПАСЕЧНИК И.Н.,**

д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по анестезиологии-реаниматологии Главного медицинского управления УД Президента России, заведующий кафедрой

анестезиологии и реаниматологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента России, pasigor@yandex.ru

Некротизирующая инфекция мягких тканей – потенциально опасная патология, нередко приводящая к инвалидизации или летальному исходу. Полиморфность клинической симптоматики часто затрудняет диагностику некротизирующей инфекции мягких тканей на ранних стадиях болезни. Лечебная тактика больных с некротизирующей инфекцией мягких тканей должна быть активной и включать раннее хирургическое вмешательство и антибактериальную терапию. Мультидисциплинарный подход является залогом успеха в лечении больных данной патологии.

Ключевые слова: некротизирующая инфекция мягких тканей, сепсис, органная дисфункция, ампутация.

NECROTIZING SOFT TISSUE INFECTION. LITERATURE REVIEW

Kutepov D., Fedorova A., Pasechnik I.

Necrotizing soft tissue infection is a potentially dangerous infection often resulting in disability and mortality. Polymorphism of clinical symptoms often makes it difficult to diagnose necrotizing soft tissue infection in the early stages of the disease. The treatment tactics in patients with necrotizing soft tissue infection shall be active and include early surgical intervention and antibiotic therapy. Multidisciplinary approach is a key to successful treatment of the patients with this pathology.

Key words: necrotizing soft tissue infection, sepsis, organ dysfunction, amputation.

Некротизирующая инфекция мягких тканей (НИМТ) – это патологический процесс, который развивается после нарушения целостности кожных покровов, распространяясь на кожу, подкожную клетчатку, фасции и мышцы и имеет вариабельное течение от поверхностной неосложнённой инфекции до тяжёлых некротических поражений.

НИМТ является редким заболеванием с частотой встречаемости до 4 случаев на 100 тыс. населения. Вместе с тем НИМТ часто осложняется развитием полиорганной недостаточности (ПОН) и сепсиса/септического шока, что ведет к развитию летального исхода.

Частота встречаемости НИМТ занижена, что обусловлено вариабельностью клинической симптоматики, затрудняющей своевременную диагностику. По данным K.F. Huang et al. (2011), только у 14% больных правильный диагноз был поставлен при поступлении в стационар [1]. Согласно данным научных публикаций летальность при НИМТ достигает 30%. Однако эту величину нельзя считать окончательной, так как показатель летальных исходов возрастает при развитии гнойно-септических осложнений [2, 3]. Необходимо отметить, что характер течения и исходы НИМТ во многом определяются сопутствующей коморбидной патологией.

Таблица 1

Микробиологическая классификация некротизирующих инфекций
мягких тканей [5]

Тип	Этиология	Микро- организмы	Патологи- ческий процесс	Леталь- ность
Тип I (70–80%)	Полимикробные / синергетические, часто полученные из кишечной флоры	Смешанные анаэробы и аэробы	Более ленивый, лучший прогноз, его легче распознать	Переменная, зависит от сопутствующих заболеваний
Тип II (20–30%)	Часто мономикробные, кожного или респираторного происхождения	Обычно β-гемолитический стрептококк (газообразующие), иногда <i>S. aureus</i>	Агрессивный, начало легко пропустить	>30%, зависит от сопутствующего миозита
Тип III (более распространён в Азии)	Грамотрицательные, часто связанные с морскими или океанскими обитателями	<i>Vibrio spp.</i>	Попадание морепродуктов в организм или загрязнённой воды в рану	30–40%
Тип IV (грибковый)	Травма	<i>Candida spp.</i> , больные с ослабленным иммунитетом. Зигомицеты у иммунокомпетентных больных	Агрессивен при быстром расширении, особенно при ослабленном иммунитете	>50%, выше, если ослаблен иммунитет

На основании анализа публикаций можно констатировать, что у больных с НИМТ преобладает следующая коморбидная патология: сахарный диабет (22–59%), ожирение (17–31%), сердечно-сосудистые заболевания (9–45%), заболевания периферических сосудов (3–19%) и иммуносупрессия (4–30%). Кроме того, алкоголь (6–27%) и употребление наркотиков (2–80%) являются факторами развития и неблагоприятного течения НИМТ [4].

На основании микробиологических исследований и течения патологического процесса НИМТ подразделяется на 4 типа (табл. 1).

Важное значение для течения инфекции и прогноза играют такие характеристики, как входные ворота инфекции и факторы риска. В табл. 2 представлены основные параметры, определяющие течение заболевания.

Патогенез НИМТ не специфичен и не отличается от патогенеза при любых гнойно-септических процессах. Необходимым условием НИМТ является микроорганизм, входные ворота и предрасполагающие факторы. В случае совпадения всех трёх факторов развивается сепсис как реакция

Таблица 2

Характеристика входных ворот и факторов риска
некротизирующей инфекции мягких тканей [6]

Входные ворота	Частота	Причина	Факторы риска
Конечность	70%	- травма, - хронические язвы, - ожоги, - укусы насекомых, - внутривенное употребление наркотиков, - тупая травма, - ветряная оспа	- возраст >60 лет, - мужской пол, - иммуносупрессия, - сахарный диабет, - ожирение, - хроническая ишемия нижних конечностей
Промежность / половые органы (гангрена Фурнье)	15%	- кожа, - ЖКТ, - мочеполовые органы	- сахарный диабет, - ожирение
Шея	<5%	- флегмона, - миндалины, - зубы, - железы	глюкокортикоиды
Торako-брюшной	<5%	послеоперационный период	- сахарный диабет, - ожирение
Орбитальный	<5%	-	- сахарный диабет, - травма

макроорганизма на инвазию микроорганизма и его токсинов. Реакция макроорганизма начинается с распознавания аларминов. Алармины представляют собой массив лигандов для рецепторов распознавания (pattern recognition receptors – PRRs), которые обнаруживают экзогенные микробные компоненты. При сепсисе алармины образуются из микробных продуктов, как патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (pathogen-associate molecular patterns – PAMPs), или из повреждённых тканей ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны (damage-associated molecular patterns – DAMPs) [4, 7]. Повреждение клеток в результате действия эндотоксина стимулирует дальнейший выброс DAMPs и иммунологическую реакцию, которая приводит к нарушению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами. При развитии сепсиса наблюдается избыточная продукция провоспалительных цитокинов – таких, как факторы некроза опухоли- α (ФНО- α) и интерлейкинов (ИЛ-1- β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-12). Провоспалительные цитокины, в свою очередь, являются триггерами биологических реакций: гибели клеток (апоптоз, некроптоз и пироптоз), микроциркуляторных нарушений и митохондриальной дисфункции [7]. Исследования показали, что гибель клеток происходит в результате активации каспаз под действием эндотоксина. DAMPs и ФНО- α вызывают набухание клеток, коллапс в клеточной мембране и лизис мембран. Деструкция клеток вызывает высвобождение DAMPs, которые распознаются PRRs на поверхности макрофагов или внутри клеток. Это усиливает дальнейшую секрецию цитокинов [7, 8].

В патогенезе сепсиса особое значение имеет повышенная проницаемость эндотелия сосудов. В результате развиваются интерстициальный отёк и нарушение тканевого обмена кислорода. Причиной этого патологического процесса является повреж-

дение гликокаликса. Нарушение целостности гликокаликса связано с действием провоспалительных цитокинов и апоптозом эндотелия, что приводит к увеличению его проницаемости для белков и жидкостей, вызывая интерстициальную утечку [7, 8]. Следствием повреждения гликокаликса и повышения проницаемости эндотелия сосудов являются тромбоз микрососудов, ДВС-синдром, гипотензия, тканевая гипоксия, что, в конечном итоге, – органная дисфункция. ПОН может включать повреждение лёгких, острое повреждение почек, ассоциированные с сепсисом, сердечную дисфункцию и энцефалопатию [7, 8].

Клиническая картина НИМТ характеризуется широким диапазоном симптомов – от незначительных и малоинформативных до выраженных, которые не вызывают сомнений в правильности постановки диагноза. Считается, что для НИМТ характерна триада симптомов: отёк, эритема и непропорционально выраженный болевой синдром [3]. Все клинические симптомы и синдромы можно разделить на две группы: *местные* и *общие*. Характеристика проявлений НИМТ представлена в табл. 3.

Частота встречаемости перечисленных в табл. 3 клинических симптомов вариабельна, однако, согласно данным литературы, отёк встречается в 81% случаев НИМТ, боль – в 79%, эритема – в 71%, лихорадка – в 44%, буллы – в 26%, некроз кожи – в 24%, гипотония – в 21%, крепитация – в 20% [3, 9].

Интересным, с точки зрения практической медицины, является вопрос: насколько чувствительны и специфичны клинические симптомы НИМТ? S.M. Fernando et al. (2019) представили результаты метаанализа 23 исследований, посвящённых данной патологии. Было установлено, что лихорадка как симптом имеет следующие показатели чувствительности и специфичности: соответственно, 46% и 77%, буллы – 25,2% и 95,8%, гипотония – 21% и 97,7% [10].

Таблица 3

Клинические симптомы и синдромы, характерные для некротизирующей инфекции мягких тканей [3]

Местные	Общие
Отёк	Высокая температура до фебрильных значений
Эритема	Тахикардия
Сильная и непропорциональная боль	Гипотония
Буллы или некроз (на более поздней стадии)	Шок
Отёк	-
Крепитация	-



Рис. 1: а) внешний вид правой нижней конечности больного: видны отёк, гиперемия, наличие булл и нарушение целостности эпидермиса по передней и латеральной поверхностям правой голени; б) внешний вид правой верхней конечности: видны отёк, гиперемия, участки дефекта кожи.

На рис. 1 представлен внешний вид конечностей у больных с НИМТ.

При дальнейшем прогрессировании патологического процесса на первое место выходят клинические проявления ПОН и сепсиса/септического шока.

Диагностика НИМТ включает клинический осмотр, лабораторные тесты, лучевую диагностику, применение шкал для определения НИМТ и хирургическую ревизию.

Первичный осмотр не всегда позволяет поставить правильный диагноз. В этом случае рекомендуется проводить повторные осмотры с целью оценки состояния больного и с отметкой распространения инфекции. Для оценки прогрессирования НИМТ можно использовать маркер, с помощью которого обводится граница отёка. Прогрессирование заболевания отслеживают с помощью часто повторяющихся измерений (рис. 1 а) [7].

Лабораторные тесты не обладают индивидуальной специфичностью для данной патологии. Их результаты будут указывать на наличие маркёров воспаления и сепсиса. Верификация возбудителя осуществляется на основании результатов посева крови и содержимого раны [7].

Для подтверждения диагноза НИМТ применяются лучевые методы диагностики – такие, как рентгенография, компьютерная томография (КТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и ультразвуковое исследование (УЗИ). Рентгенография может ука-

зать на наличие пузырьков газа вдоль фасций или в межмышечных промежутках. Чувствительность рентгенографии не превышает 25,0–48,9%, специфичность – 94,0%. КТ имеет высокую чувствительность и позволяет выявлять НИМТ на ранних стадиях. Основными признаками НИМТ, по данным КТ, являются скопление жира, жидкости и пузырьков газа, которые распределяются вдоль фасций, или наличие пузырьков газа в пораженных мягких тканях. Утолщение фасций или их отсутствие указывает на некротизирующий фасциит (НФ). КТ имеет чувствительность 80,0–88,5% и специфичность 93,3%. МРТ является методом выбора в диагностике НФ. Обнаружение пузырьков газа в мягких тканях и вовлечение в патологический процесс межмышечных фасций позволяет выявить НФ с чувствительностью 93,0–100% и специфичностью 86,0–100%. Данный метод диагностики трудновыполним у пациента в критическом состоянии. УЗИ, по сравнению с двумя первыми методами, обладает неоспоримыми преимуществами – мобильностью, возможностью проводить исследование у постели больного в ОРИТ и не зависеть от его состояния. Основные признаки НИМТ при УЗ-диагностике – неровность и утолщение фасций, отек подкожно-жировой клетчатки по типу «бульжной мостовой» (рис. 2 а), накопление жидкости в глубоких слоях фасций (гипоэхогенные зоны), наличие пузырьков газа в подкожно-жировой клетчатке и мышцах (рис. 2 б).

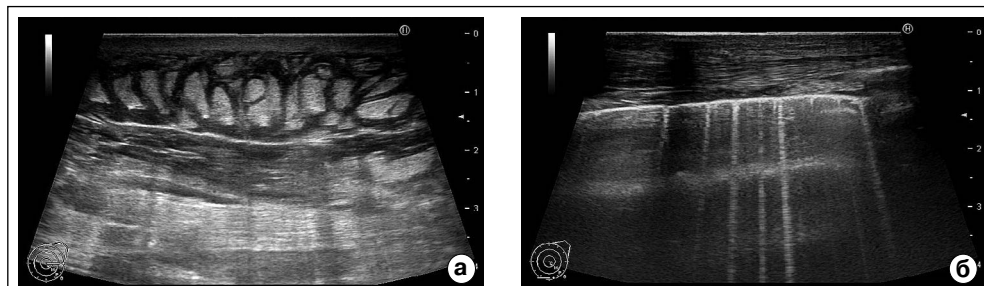


Рис. 2. Типичные эхографические изменения пораженных мягких тканей при НФ: а) слоистый отёк подкожно-жировой клетчатки по типу «бульжной мостовой»; б) гиперэхогенные пузырьки газа с артефактами по типу «хвоста кометы», расположенные по ходу фасций мышц.

Чувствительность и специфичность УЗ-диагностики составляет 88,0% и 93,0% соответственно [3, 7, 10].

С целью прогнозирования и оценки степени риска развития НИМТ в 2004 г. была предложена шкала, состоящая из 6 лабораторных параметров: лейкоцитов, гемоглобина, натрия, глюкозы, креатинина и С-реактивного белка (laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis – LRINEC). Шкала LRINEC построена на балльной оценке результатов, при которых сумма баллов >6 может указывать на наличие НИМТ (табл. 4) [11].

Шкала LRINEC предназначена в первую очередь для выявления больных с подозрением на НИМТ и определения тактики проведения дальнейшего диагностического поиска или выполнения экстренного хирургического вмешательства. В настоящее время считается, что при наличии конкурирующего воспалительного процесса возможно появление схожих лабораторных показателей. Если вернуться к результатам метаанализа S.M. Fernando et al. (2019), то можно отметить, что шкала LRINEC имеет невысокие показатели чувствительности. При сумме баллов >6 чувствительность составляет 68,2%, специфичность – 84,4%, а при сумме баллов >8 – 40,8% и 94,9% соответственно [10].

Хирургические методы диагностики позволяют определять степень поражения тканей и осуществлять контроль источника инфекции. Одним из вариантов хирургического метода диагностики является пальцевая про-

ба, при которой делается небольшой надрез до фасции, и палец используется для зондирования ткани. Отсутствие кровотечения, наличие дурно пахнущей жидкости и минимальная резистентность тканей к пальцевой диссекции свидетельствуют о положительном тесте [3, 12].

Лечение больных с верифицированным диагнозом или подозрением на НИМТ должно начинаться как можно раньше. Постановка ошибочного диагноза при первичном осмотре, выжидательная консервативная тактика могут привести к достаточно быстрому переходу больного в состояния септического шока и развития ПОН. По данным литературы, в 71,4% случаев НИМТ не диагностируется при первичном осмотре [4, 12].

Таким образом, хирургическое вмешательство является первоочередным методом лечения НИМТ. Необходимо максимально сократить время от момента поступления больного в стационар до операционного стола. Временные рамки от принятия решения до операционного вмешательства напрямую влияют на конечный исход заболевания – выживаемость больного. Операционное вмешательство, выполненное в течение первых 24 час. от момента госпитализации, увеличивает шансы пациента на выздоровление. Кроме этого, более позднее оперативное вмешательство увеличивает количество последующих операций, необходимых для борьбы с инфекцией. Раннее хирургическое вмешательство с полным удалением некротической

Таблица 4

Шкала лабораторных показателей риска развития некротизирующей инфекции мягких тканей [11]

Показатели	Оценка (балл)
С-реактивный белок (мг/л):	
150	4
Лейкоциты (10⁹/л):	
15–25	1
>25	2
Гемоглобин (г/л):	
110–135	1
<110	2
Натрий (ммоль/л):	
<135	2
Креатинин (мкмоль/л):	
>141	2
Глюкоза (ммоль/л):	
>10	1
Оценка результатов	Степень риска
≤5	Низкий риск (вероятность 50%)
6–7	Промежуточный риск (вероятность 50–75%)
>8	Высокий риск (вероятность >75%)

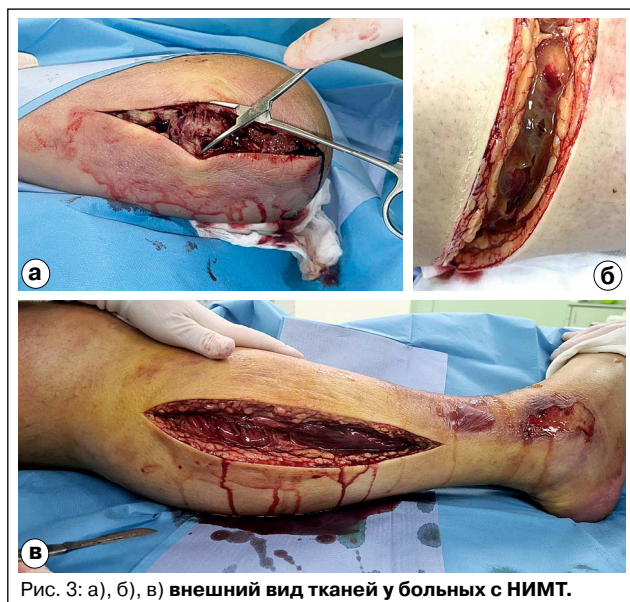


Рис. 3: а), б), в) внешний вид тканей у больных с НИМТ.

ткани, включая ампутацию, в случае массивного и необратимого поражения тканей имеет важное значение для предупреждения развития тяжёлых осложнений и снижения летальности [7, 12]. На рис. 3 представлены интраоперационные снимки состояния тканей у больных с НИМТ.

Через 12–24 час. должна быть выполнена повторная хирургическая обработка для оценки динамики распространения инфекции и выявления некротизированных тканей, а также при наличии клинических, лабораторных или местных признаков прогрессирования или рецидива заболевания [3, 7].

Следующим этапом хирургического лечения ран является терапия отрицательным давлением (vacuum assisted closure – VAC). VAC-терапия позволяет извлечь раневой экссудат, уменьшить поверхность раны, отёк, стимулирует грануляцию тканей и увеличивает кровоснабжение в ране [3, 7].

Антибактериальная терапия (АБТ) должна проводиться одновременно с диагностикой и хирургическим лечением. Так как на начальном этапе невозможно установить возбудитель, то проводится эмпирическая АБТ, которая должна охватывать широкий спектр полимикробных инфекций – грамположительные, грамотрицательные и анаэробные. АБТ должна включать антибиотики (АБ) против метициллинрезистентных штаммов – такие, как ванкомицин, даптомицин, линезолид или цефтаролин, а также АБ широкого спектра действия против грамотрицательных микроорганизмов. К данной группе АБ следует отнести пиперациллин-тазобактам, ампициллин-сульбактам, тикарцилин-

клавуланат, цефалоспорины широкого спектра или карбапенемы. Если АБ не обладает анаэробной активностью, необходимо добавить метронидазол или клиндамицин. После верификации микроорганизма АБТ может быть скорректирована дополнительно по результатам чувствительности [3, 7, 12].

В качестве дополнительных методов лечения НИМТ, направленных на улучшение результатов лечения, может быть использовано внутривенное введение иммуноглобулина класса G (IgG).

Внутривенное введение IgG было предложено в качестве лечения синдрома токсического шока, вызванного стрептококком. Механизм действия за-

ключается в том, что IgG связывает и инактивирует циркулирующие суперантигены, тем самым снижая разрушительный каскад цитокинов [3, 7]. Результаты эффективности IgG у больных НФ были представлены S.S. Kadri et al. (2017) на основании анализа административных данных из 130 больниц США. Из 4127 случаев НФ, которые сопровождались шоком в 121 центре, только 164 больных (4%) в 61 центре получили IgG. Внутрибольничная летальность не отличалась между сопоставимыми группами с внутривенным введением IgG и без введения IgG (общая летальность 27,3% vs 23,6%; скорректированное отношение шансов 1,00 (95% ДИ, 0,55–1,83); $p=0,99$) [13].

В настоящее время появились публикации, посвящённые применению релтецимода для лечения НИМТ. Релтецимод, ранее известный как АВ 103, или р2ТА, – это пептид, полученный из Т-клеточного рецептора CD28. Релтецимод действует на костимулирующий путь индукции провоспалительных цитокинов и тем самым модулирует иммунный ответ макроорганизма. В 2020 г. были представлены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по однократному применению релтецимода (0,5 мг/кг) в течение 6 час. после постановки диагноза НИМТ. Авторы исследования отметили улучшение клинического течения заболевания. Однако требуются дополнительные исследования, чтобы оценить эффективность препарата [14].

Необходимо помнить, что около 50% больных с НИМТ будут находиться в критическом состоянии, связанным с ПОН

и сепсисом/септическим шоком. Соответственно, их лечение будет проходить в ОРИТ и включать комплекс мероприятий, направленных на протезирование временно утраченных функций органов и систем.

Заключение

Несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи НИМТ остаётся заболеванием с высоким риском развития фатальных осложнений. Симптомы заболевания очень вариабельны, что требует особой настороженности и диктует необходимость динамического наблюдения и тщательного осмотра. Даже при наличии других дополнительных средств диагностики, включая лучевые методы, НИМТ по-прежнему является клиническим диагнозом, и необходи-

мы клиническая проницательность и анализ.

За последние несколько десятилетий понимание процесса этого заболевания улучшилось настолько, что уже известно, что для эффективного лечения НИМТ необходима ранняя диагностика наряду с быстрым агрессивным лечением при использовании АБ широкого спектра действия и ранним хирургическим вмешательством, включая ампутацию конечности.

Дальнейшая интенсивная терапия должна продолжаться в ОРИТ, где возможно протезирование временно утраченных функций органов и систем. Наблюдение за состоянием больного должно осуществляться коллегиально с участием хирурга, анестезиолога-реаниматолога, клинического фармаколога и специалистов смежных специальностей.

Литература

1. Huang K.F., Hung M.H., Lin Y.S. et al. Independent predictors of mortality for necrotizing fasciitis: a retrospective analysis in a single institution. *J Trauma*. – 2011. – 71(2): 467–473. doi: 10.1097/TA.0b013e318220d7fa
2. Gundersen I.M., Bruun T., Almeland S.K. et al. Necrotising soft tissue infections. *Tidsskr Nor Laegeforen*. – 2024. – 144(3). doi: 10.4045/tidsskr.23.0720
3. Sartelli M., Coccolini F., Kluger Y. et al. WSES/GAIS/WSIS/SIS-E/AAST global clinical pathways for patients with skin and soft tissue infections. *World J Emerg Surg*. – 2022. – 17(1): 3. doi: 10.1186/s13017-022-00406-2
4. Nawijn F., Hietbrink F., Peitzman A.B. et al. Necrotizing Soft Tissue Infections, the Challenge Remains. *Front Surg*. – 2021; 8: 721214. doi: 10.3389/fsurg.2021.721214
5. Bonne S.L., Kadri S.S. Evaluation and Management of Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infect Dis Clin North Am*. – 2017; 31(3): 497–511. doi: 10.1016/j.idc.2017.05.011
6. Peetermans M., de Prost N., Eckmann C. et al. Necrotizing skin and soft-tissue infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect*. – 2020; 26(1): 8–17. doi: 10.1016/j.cmi.2019.06.031
7. Муопатии в практике клинициста: руководство для врачей / под ред. И.Н. Пасечника, С.А. Бернс, В.В. Бояринцева. – Москва: ГЭОТАР-Медиа. – 2023. – 448 с. doi: 10.33029/9704-7648-2-МПК-2023-1-448.
8. Moriyama K., Nishida O. Targeting Cytokines, Pathogen-Associated Molecular Patterns, and Damage-Associated Molecular Patterns in Sepsis via Blood Purification. *Int J Mol Sci*. – 2021; 22(16): 8882. doi: 10.3390/ijms22168882.
9. Goh T., Goh L.G., Ang C.H. et al. Early diagnosis of necrotizing fasciitis. *Br J Surg*. – 2014; 101(1): e119–125. doi: 10.1002/bjs.9371
10. Fernando S.M., Tran A., Cheng W. et al. Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Accuracy of Physical Examination, Imaging, and LRINEC Score: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Surg*. – 2019; 269(1): 58–65. doi: 10.1097/SLA.0000000000002774
11. Wong C.H., Khin L.W., Heng K.S. et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections. *Crit Care Med*. – 2004; 32(7): 1535–1541. doi: 10.1097/01.ccm.0000129486.35458.7d
12. Cui Z., Lu S., Bai Y., Sun X. et al. Necrotizing soft tissue infection: clinical characteristics, diagnosis, and management of 32 cases in Beijing. *J Int Med Res*. – 2021; 49(5). doi: 10.1177/03000605211018442
13. Kadri S.S., Swihart B.J., Bonne S.L. et al. Impact of Intravenous Immunoglobulin on Survival in Necrotizing Fasciitis With Vasopressor-Dependent Shock: A Propensity Score-Matched Analysis From 130 US Hospitals. *Clin Infect Dis*. – 2017; 64(7): 877–885. doi: 10.1093/cid/ciw871
14. Bulger E.M., May A.K., Robinson B.R.H. et al. ACCUTE Study Investigators. A Novel Immune Modulator for Patients With Necrotizing Soft Tissue Infections (NSTI): Results of a Multicenter, Phase 3 Randomized Controlled Trial of Reltecimod (AB 103). *Ann Surg*. – 2020; 272(3): 469–478. doi: 10.1097/SLA.0000000000004102