

О.Г. Малкова¹, И.Н. Лейдерман², А.Л. Левит¹, А.М. Алашеев¹

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ РАССТРОЙСТВ ЛИПИДНОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

¹ГБУЗ СО Первая областная клиническая больница № 1, 620109, Екатеринбург; ²ГБОУ ВПО УГМА МЗ РФ, 620028, Екатеринбург, Россия

Полиэтиологичность (гетерогенность) сепсиса является камнем преткновения во многих спорах относительно вариантов его течения и исхода, несмотря на общие закономерности развития патогенетических механизмов. Цель исследования — сравнить показатели системной воспалительной реакции (СРП, РСТ, IL-8, IL-6, IL-4, TNF α) и маркеры эндотелиальной дисфункции (NO, лактат, D-димеры), показатели липидного (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) и углеводного обмена между группами пациентов с тяжелой интраабдоминальной инфекцией ($n = 109$) и тяжелым течением сепсиса другой этиологии ($n = 53$). В результате исследования выявлена достоверная разница между группами по уровню СРП, IL-4 и ХС на всех этапах. Течение тяжелого абдоминального сепсиса сопровождалось достоверно более высоким потреблением ХС, ЛПНП, ЛПОНП и гликемии. Больные сепсисом другой этиологии демонстрировали достоверную положительную динамику в течение заболевания, достоверно более низкий уровень 28-суточной летальности.

Ключевые слова: тяжелый сепсис; липидный обмен.

CHANGES IN LIPID AND CARBOHYDRATE METABOLISM IN PATIENTS WITH SEVERE SEPSIS OF DIFFERENT ETIOLOGY

Malkova O.G.¹, Leiderman I.N.², Levit A.L.¹, Alasheev A.M.¹

¹Yekaterinburg Regional Clinical Hospital 1, 620102, Yekaterinburg, Russian Federation; ²Ural State Medical Academy, 620028, Yekaterinburg, Russian Federation

Different origin (heterogeneity) of sepsis is a key stone in many discussions regarding options for the course and outcome, despite the general rules of development of the pathogenic mechanisms. Purpose of the study: To compare data of systemic inflammation (CRP, PCT, IL-8, IL-6, IL-4, TNF- α) and markers of endothelial dysfunction (NO, lactate, D-dimers), also lipid (cholesterol, triglycerides, HDL, LDL, VLDL) and carbohydrate metabolism between the two groups of patients with severe intra-abdominal infection ($n = 109$) and severe sepsis of other etiologies ($n = 53$). Results: We found out a significant difference between the groups in serum levels of the CRP, IL-4 and cholesterol at all stages of the study. During severe abdominal sepsis was accompanied by a significantly higher level of cholesterol, LDL and VLDL, as well as higher values of glycaemia. Patients with sepsis other etiology showed a lighter and more dynamic course of the disease was significantly lower 28-day mortality.

Key words: severe sepsis, lipid metabolism

Введение. Сепсис с органной дисфункцией — одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Сепсис является основной причиной смерти у реанимационных больных в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и составляет 25—55%, а среди всех причин смерти сепсис занимает 11-е место и в настоящее время приводит к большему количеству смертей, чем рак толстой кишки, рак молочной железы и ВИЧ/СПИД [1—7, 33].

Центральную роль в патофизиологии сепсиса и микрососудистой дисфункции играет эндотелий, регулируя сосудистый тонус, клеточные перемещения, коагуляцию и местный баланс между про- и противовоспалительными медиаторами [8—17]. Эндотелиальные клетки окисляют жирные кислоты в митохондриях, активно взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и холестеринем (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). ХС является необходимой составляющей всех клеточных мембран. Внесосудистые триглицериды (ТГ) в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП), хиломикронах обрабатываются эндотелиальной липазой, обеспечивая энергетическим субстратом ткани [18, 19]. В последнее время вырос интерес относительно способности липопротеинов, особенно ЛПВП, участвовать в модуляции острой воспалительной реакции [20, 21], в частности в связывании и нейтрализации бактериальных токсинов,

ингибировании экспрессии молекул адгезии, стимуляции эндотелиальной синтазы окиси азота (E-NOS), защите ЛПНП от перекисидативного повреждения [22]. Резкое снижение уровня липопротеинов во время острофазового ответа может быть связано с тяжестью и летальностью при сепсисе [23, 24]. Тем не менее еще предстоит определить, является ли снижение плазменных уровней липопротеинов просто отражением тяжести воспалительной реакции или может рассматриваться как фактор риска развития сепсиса [23, 25]. Это важное различие, потому что в первом случае уровень ЛПВП может выступать в качестве прогностического маркера, а во втором предсказывать и контролировать течение сепсиса [26].

В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции, эндотоксемии и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля липопротеинов в крови имеют стереотипный защитный характер и способствуют выживанию организма. Это дало основание предположить возможно ведущую роль расстройств липидного обмена, в частности ХС, β -липопротеинов, фосфолипидов и НЭЖК в генерализации системного воспаления и развитии септических осложнений [27, 28].

Полиэтиологичность (гетерогенность) сепсиса является камнем преткновения во многих спорах относительно вариантов его течения и исхода, несмотря на общие закономерности развития патогенетических механизмов. Эта разнородность отражается в поразительно различающихся рисках смерти в разных исследованиях [1, 2, 4, 6, 29—31].

Сепсис на современном этапе рассматривается как "кладбище" фармацевтических открытий, потому что

Информация для контакта

Малкова Ольга Геннадьевна (Malkova Olga Gennadievna); e-mail: olga.malkova@mail.ru

Характеристика пациентов с абдоминальным сепсисом и сепсисом другой этиологии по тяжести состояния

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис (медиана; границы межквартильного интервала)	Сепсис другой этиологии (медиана; границы межквартильного интервала)	<i>p</i>
Возраст, годы		44 (34; 57)	33,5 (23; 53)	0,008
Длительность госпитализации в ОРИТ, сут		10,5 (7; 15)	11,5 (7; 14,5)	0,996
Длительность госпитализации в стационаре, сут		22 (11,5; 31,5)	20,5 (14; 33,5)	0,765
Продолжительность ИВЛ, сут		7 (3; 12,5)	8 (3,5; 11,5)	0,917
APACHE II, баллы	1-е	16 (13; 20)	19,5 (15; 23)	0,018
	3-и	14 (12; 19)	15,5 (13,5; 19)	0,240
	5-е	14 (10,5; 18)	14 (11; 19)	0,788
	7-е	14 (10,5; 18,5)	12 (10; 18)	0,233
	10-е	15,5 (11,5; 20,5)	10 (6; 14)	0,000
SOFA, баллы	1-е	5 (3; 8)	7,5 (5; 9)	0,000
	3-и	6 (3; 8)	6,5 (5; 9)	0,022
	5-е	5 (3; 8)	5,5 (3,5; 9,5)	0,312
	7-е	5 (3; 8)	6 (2; 9)	0,828
	10-е	6 (2; 9)	3,5 (1; 7)	0,057
28-Суточная летальность, %		54,1 (<i>n</i> = 59)	30,2 (<i>n</i> = 16)	0,007

большинство препаратов, которые казались перспективными в исследованиях на животных и *in vitro*, оказались неэффективными у людей. Это доказывает недостаточное понимание сепсиса и необходимость поиска новых методов диагностики и лечения [32]. Таким образом, необходимо проведение дальнейших исследований для понимания роли нарушений липидного обмена, его взаимосвязей с гипергликемией и эндотелиальной дисфункцией при развитии и течении системного воспаления.

С этой целью была проведена сравнительная оценка тяжести состояния, показателей системной воспалительной реакции и маркеров эндотелиальной дисфункции, липидного и углеводного обменов между группами пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом (перитонит, панкреонекроз) и тяжелым течением сепсиса другой этиологии (деструктивная пневмония, инфекции мочевыводящих путей, инфекции мягких тканей, гнойный метроэндометрит) — "неабдоминальной" тяжелой инфекцией.

Материал и методы. В исследование включены 162 пациента с тяжелым сепсисом, который был диагностирован при поступлении либо в процессе лечения в ОРИТ. Все пациенты в зависимости от причины развития тяжелого сепсиса были разделены на 2 группы: в 1-ю вошли 109 больных с абдоминальным сепсисом и во 2-ю — 53 пациента с сепсисом другой этиологии. Интенсивная терапия пациентам с тяжелым сепсисом осуществлялась в соответствии с современными рекомендациями РАСХИ [33]. Тяжесть состояния пациентов и степень полиорганной недостаточности изучали с помощью общепринятых шкал APACHE II, SOFA. Для оценки тяжести течения системной воспалительной реакции (СВР) и дисфункции эндотелия были исследованы сывороточные уровни метаболитов оксида азота (NO), лактата, С-реактивного протеина (СРП), которые контролировались в 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки интенсивной терапии. Показатели цитокинов (IL-4, IL-8, IL-6, TNF α) и прокальцитонина (PCT) в сыворотке плазмы крови контролировались в 1, 3, 5, 7-е сутки. Из показателей липидного и углеводного обмена изучали плазменные уровни ХС, ТГ, β -липопротеинов (β -ЛП) и их фракций (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП), а также тощаковый уровень гликемии крови. Клиническая интерпретация уровня липидов сыворотки крови проводилась согласно рекомендациями Европейского общества атеросклероза (European Atherosclerosis Society, 1987) и в соответствии с Рекомендациями NCEP (National Cholesterol Education Program,

2001). Количественную оценку концентрации в плазме крови показателей липидного и углеводного обмена проводили гомогенным ферментативным колориметрическим методом (закрытая автоматическая система "COBAS Integra-800" фирмы DPC "Roche", Германия). Все указанные выше параметры контролировались в 1, 3, 5, 7 и 10-е сутки интенсивной терапии. Поскольку уровень ЛПОНП может иметь некорректные расчетные значения при ТГ > 4,5 ммоль/л, эти показатели ТГ были удалены из статистического анализа. В качестве статистической обработки использовался критерий Фишера—Питмана (при менее 30 наблюдений в наибольшей группе) или критерий Манна—Уитни (в остальных случаях). Данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала. Кроме того рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена и его 95% доверительный интервал: связь рассматривалась как прямая, если коэффициент корреляции Спирмена был положительным, и, наоборот, как связь обратная при отрицательном коэффициенте Спирмена и $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При сравнении двух групп пациентов выявлена достоверная разница по возрасту — пациенты с абдоминальным сепсисом были старше ($p = 0,008$). Достоверных отличий по длительности госпитализации в ОРИТ, стационар и продолжительности ИВЛ между группами мы не получили (табл. 1). При оценке исходной тяжести больных по шкале APACHE II выявлены достоверные значения между группами в 1-е (16 (13; 20) баллов против 19,5 (15; 23) балла, $p = 0,018$) и 10-е сутки (15,5 (11,5; 20,5) балла против 10 (6; 14) баллов, $p < 0,001$), причем если в группе с тяжелым абдоминальным сепсисом этот показатель от 1-х к 10-м суткам достоверно не изменялся, то в группе пациентов с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом показатель тяжести достоверно снижался от 1-х к 10-м суткам. Динамика достоверных изменений показателя полиорганной недостаточности по шкале SOFA также показала исходно более высокие значения в группе пациентов с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом (7,5 (5; 9) балла против 5 (3; 8) баллов, $p < 0,001$), которые достоверно снижались к 10-м суткам в отличие от группы с тяжелым абдоминальным сепсисом, где этот показатель достоверно между этапами исследования не различался.

Таким образом, исходно более тяжелые пациенты находились в группе с тяжелым сепсисом "неабдоминальной"

Оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с абдоминальным сепсисом и сепсисом другой этиологии

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис (медиана; границы межквартильного интервала)	Сепсис другой этиологии (медиана; границы межквартильного интервала)	<i>p</i>
CRP, мг/л (0—5 мг/л)	1-е	182 (131,5; 236,33)	150 (106,2; 248,4)	0,140
	3-и	180,01 (115,95; 216,6)	131 (66,88; 184,3)	0,004
	5-е	141,3 (82,74; 190,1)	105,7 (73,19; 151,55)	0,048
	7-е	112,7 (66,7; 162,45)	80,4 (45,8; 130)	0,031
	10-е	96,95 (63,2; 169,2)	76,94 (56,15; 119,2)	0,277
Метаболиты NO, мкмоль/л (< 5,6 мкмоль/л)	1-е	4,46 (3,6; 6,25)	6,8 (3,7; 9,1)	0,047
	3-и	4,8 (4; 5,95)	5,15 (3,7; 8,75)	0,490
	5-е	4,4 (3,8; 5,9)	6,6 (4,1; 8,8)	0,020
	7-е	4,8 (3,8; 6,7)	5,4 (4,15; 6,5)	0,453
	10-е	5 (4; 6,5)	4,1 (3,9; 6,2)	0,611
Лактат, ммоль/л (< 2 ммоль/л)	1-е	1,8 (1; 3)	2,45 (1,031; 5,03)	0,042
	3-и	1,9 (1; 3,23)	2,4 (1,03; 3,2)	0,277
	5-е	1,75 (1,1; 3)	1,765 (1,1; 3,5)	0,389
	7-е	1,7 (1,2; 3,2)	1,6 (,9; 3)	0,390
	10-е	2 (1,4; 3,7)	1,645 (1,05; 3,3)	0,451
Прокальцитонин, нг/мл (< 1 нг/мл)	1-е	1,985 (0,83; 4,74)	10 (6,705; 11,15)	0,000
	3-и	2,2 (0,72; 5,33)	19,8 (11,995; 30,44)	0,001
	5-е	1,78 (0,81; 3,69)	10 (4,1; 10,72)	0,061
	7-е	1,69 (0,663; 4)	8,46 (2,53; 41,11)	0,035
	10-е	5,9 (2; 12,46)	5,44 (1,22; 34,05)	0,669
D-димер, мкг/мл (0—0,5 мкг/мл)	1-е	5,65 (3,43; 8,3)	3,715 (2,77; 9,47)	0,199
	3-и	5,11 (3,2; 7,47)	3,49 (2,64; 6,65)	0,080
	5-е	3,98 (2,56; 6,52)	3,415 (2,18; 5,16)	0,307
	7-е	3,725 (2,08; 6,13)	3,1 (3; 4)	0,595
	10-е	3,38 (2,09; 7,16)	3,88 (3; 5,8)	0,658
IL-8, пг/мл (< 30 пг/мл)	1-е	78 (35; 183)	122 (33,8; 284)	0,492
	3-и	92,5 (28; 246)	94,95 (37,1; 235,3)	0,698
	5-е	91 (27; 245,6)	167,15 (21,8; 244)	0,836
	7-е	92 (26,5; 250)	70 (24,1; 229,2)	0,805
IL-6, пг/мл (< 30 пг/мл)	1-е	296 (235; 301)	301 (301; 301)	0,402
	3-и	301 (222; 301)	301 (301; 301)	0,459
	5-е	286 (160; 301)	185,5 (70; 301)	0,566
	7-е	246 (110; 301)	185,5 (70; 301)	0,677
IL-4, пг/мл (< 2,2 пг/мл)	1-е	1,2 (,2; 4,9)	4,9 (1,5; 11,8)	0,012
	3-и	1,2 (0; 4,9)	4,9 (1,2; 11,3)	0,029
	5-е	1,3 (0; 4,9)	4,9 (1,6; 11,8)	0,014
	7-е	1,3 (0; 6,4)	4,9 (1,2; 10,5)	0,065
TNF α , пг/мл (< 2,5 пг/мл)	1-е	3,5 (0; 5)	1,9 (0; 4)	0,432
	3-и	3 (0; 7)	2 (0; 4,1)	0,298
	5-е	2,5 (0; 6)	2 (0; 4)	0,584
	7-е	3 (0; 6)	3,8 (0; 4,1)	0,766

этиологии и имели достоверно положительную динамику по показателям тяжести и полиорганной дисфункции в отличие от пациентов группы с тяжелым абдоминальным сепсисом, что не влияло на продолжительность ИВЛ, а также длительность госпитализации этих больных в ОРИТ и стационар.

При оценке разницы 28-суточной летальности между группами методом χ^2 в группе с тяжелым абдоминальным сепсисом этот показатель был достоверно выше ($p = 0,007$).

Анализ изменений маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции представлен в табл. 2. Пациенты 1-й

Характеристика нарушений липидного, углеводного обменов у пациентов с абдоминальным сепсисом и сепсисом другой этиологии

Показатель	Сутки	Группа с абдоминальным сепсисом (медиана; границы межквартильного интервала)	Группа с сепсисом другой этиологии (медиана; границы межквартильного интервала)	<i>p</i>
Холестерин (3,8—5,2 ммоль/л)	1-е	1,83 (1,4; 2,4)	2,65 (1,9; 3,5)	0,000
	3-и	1,7 (1,4; 2,2)	2,7 (2; 3,5)	0,000
	5-е	1,7 (1,4; 2,2)	2,715 (1,95; 3,55)	0,000
	7-е	1,86 (1,42; 2,6)	3,25 (1,95; 3,65)	0,000
	10-е	2,2 (1,63; 2,56)	3,01 (2; 3,6)	0,001
Триглицериды (< 2,3 ммоль/л)	1-е	1,53 (1,08; 2,4)	1,995 (1,29; 2,91)	0,253
	3-и	1,65 (1,07; 2,44)	2,19 (1,35; 3,02)	0,092
	5-е	1,89 (1,17; 2,65)	1,81 (1,27; 2,83)	0,445
	7-е	1,97 (1,35; 3,07)	2,205 (1,275; 3,05)	0,905
	10-е	2,16 (1,67; 3,04)	2,385 (1,56; 3,01)	0,968
ЛПВП (> 1,5 ммоль/л)	1-е	0,37 (0,26; 0,5)	0,315 (0,185; 0,485)	0,401
	3-и	0,365 (0,25; 0,505)	0,38 (0,2; 0,48)	0,428
	5-е	0,395 (0,22; 0,51)	0,33 (0,2; 0,5)	0,458
	7-е	0,4 (0,2; 0,53)	0,35 (0,29; 0,48)	0,561
	10-е	0,4 (0,23; 0,58)	0,44 (0,295; 0,585)	0,619
ЛПНП (2,5—4,0 ммоль/л)	1-е	1,13 (0,75; 1,64)	1,385 (0,615; 1,9)	0,432
	3-и	1,08 (0,575; 1,495)	1,4 (0,63; 2,09)	0,113
	5-е	1 (0,4; 1,53)	1,25 (0,75; 2,2)	0,131
	7-е	1,1 (0,5; 1,79)	1,6 (1,03; 2,2)	0,056
	10-е	1,04 (0,6; 1,8)	1,67 (1,29; 2,16)	0,066
ЛПОНП (0,27—1,04 ммоль/л)	1-е	0,695 (0,477; 1,02)	0,83 (0,59; 1,24)	0,142
	3-и	0,73 (0,48; 1,01)	1 (0,619; 1,24)	0,036
	5-е	0,81 (0,53; 1,15)	0,808 (0,573; 1,22)	0,368
	7-е	0,875 (0,61; 1,27)	0,9545 (0,56; 1,234)	0,835
	10-е	0,94 (0,66; 1,235)	1,08 (0,72; 1,28)	0,658
Гликемия (4,5—6,5 ммоль/л)	1-е	8 (6,2; 10,1)	7,45 (6; 9)	0,229
	3-и	7,6 (6,3; 11,6)	7,25 (5,9; 8,65)	0,084
	5-е	7,8 (6; 11,2)	7,5 (5,8; 9,2)	0,239
	7-е	8 (6; 10)	7,05 (5,1; 8,6)	0,083
	10-е	7,5 (5,9; 11,9)	6,35 (4,85; 8,45)	0,022

группы демонстрировали достоверно более высокий сыровоточный уровень СРП в 3, 5 и 7-е сутки по сравнению со 2-й группой. Достоверной разницы уровня провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-8, IL-6) и D-димеров в группах не выявлено. Тем не менее в обеих группах отмечено значительное повышение сыровоточных концентраций провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6 по сравнению с нормальными показателями и незначительное повышение уровня TNF α . Группа пациентов с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом характеризовалась достоверно более высокими значениями уровня противовоспалительного цитокина IL-4 на всех этапах исследования. Уровень PCT также был достоверно выше в группе с тяжелого "неабдоминального" сепсиса в 1—7-е сутки и сопровождался достоверно более высокими значениями концентрации артериального лактата в 1-е сутки (2,5 (1,03; 5,03) ммоль против 1,8 (1; 3) ммоль/л, $p = 0,042$) и метаболитов NO в 1-е (6,8 (3,7; 9,1) мкмоль против 4,5 (3,6; 6,3) мкмоль/л, $p = 0,05$) и 5-е сутки (6,6 (4,1; 8,8) мкмоль против 4,4 (3,8; 5,9) мкмоль/л, $p = 0,02$), что свидетельствует о более вы-

раженных проявлениях тканевой гипоксии на этом этапе. Уровень лактата соответствовал исходной тяжести пациентов с "неабдоминальным" сепсисом и достоверно снижался в сравнении с 1-ми сутками к 7-м и 10-м суткам ($p < 0,001$) на фоне достоверной положительной динамики тяжести состояния больных по шкалам APACHE II и SOFA. Исходно низкий уровень артериального лактата в группе пациентов с абдоминальным сепсисом коррелировал с исходно меньшей степенью тяжести, достоверно не изменялся на этапах исследования, демонстрируя тенденцию к повышению на 10-е сутки на фоне стабильно тяжелого состояния больных без динамики по APACHE II и SOFA.

Таким образом, особенностями течения СВР у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом является достоверно более высокий уровень СРП и достоверно более низкий уровень противовоспалительного цитокина IL-4 в отличие от группы пациентов с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом, где имелся достоверно более высокий уровень PCT, лактата и метаболитов NO. Концентрация

Корреляционный анализ влияния сывороточных уровней ТГ, ХС и гликемии на исход тяжелого сепсиса

Группа	Сутки	Холестерин		Триглицериды		Гликемия	
		коэффициент Спирмена (медиана; 95% доверительный интервал)	<i>p</i>	коэффициент Спирмена (медиана; 95% доверительный интервал)	<i>p</i>	коэффициент Спирмена (медиана; 95% доверительный интервал)	<i>p</i>
Абдоминальный сепсис	1-е	0,11 (-0,11; 0,33)	0,333	-0,095 (-0,32; 0,13)	0,402	-0,07 (-0,3; 0,16)	0,559
	3-и	0,17 (-0,05; 0,39)	0,139	-0,149 (-0,38; 0,08)	0,193	-0,18 (-0,4; 0,05)	0,122
	5-е	0,232 (0,01; 0,45)	0,041	-0,209 (-0,44; 0,02)	0,071	-0,3 (-0,52; -0,08)	0,009
	7-е	0,21 (0,04; 0,46)	0,093	-0,263 (-0,51; -0,02)	0,034	-0,32 (-0,55; -0,08)	0,008
	10-е	0,278 (0,004; 0,55)	0,046	-0,488 (-0,73; -0,24)	0,000	-0,26 (-0,53; 0,02)	0,069
Сепсис другой этиологии	1-е	0,26 (-0,09; 0,6)	0,150	-0,5 (-0,5; -0,5)	0,001	-0,39 (-0,71; -0,08)	0,013
	3-и	0,12 (-0,28; 0,51)	0,562	-0,04 (-0,43; 0,34)	0,828	-0,19 (-0,51; 0,12)	0,232
	5-е	-0,01 (-0,39; 0,38)	0,974	-0,11 (-0,5; 0,29)	0,593	-0,28 (-0,62; 0,05)	0,090
	7-е	0,11 (-0,29; 0,51)	0,590	0,19 (-0,12; 0,58)	0,307	-0,37 (-0,71; -0,03)	0,031
	10-е	0,22 (-0,22; 0,66)	0,336	-0,39 (-0,05; -0,84)	0,083	-0,43 (-0,77; -0,09)	0,012
	14-е	0,08 (-0,47; 0,62)	0,775	0,18 (-0,34; 0,7)	0,494	-0,45 (-0,92; 0,01)	0,054
	14-е	0,22 (-0,43; 0,34)	0,527	0,2 (-0,42; 0,82)	0,530	-0,02 (-0,69; 0,65)	0,951

провоспалительных цитокинов (IL-6, IL-8) в обеих группах значительно превышала нормальные значения и достоверно между группами не отличалась.

Изменения показателей липидного и углеводного обмена представлены в табл. 3. Концентрация ХС в сыворотке крови была ниже нормы в обеих группах, при этом в группе тяжелого абдоминального сепсиса этот показатель был достоверно ниже на всех этапах исследования. Более высокий уровень ХС можно рассматривать как защитный механизм при развитии СВР в группе больных с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом. По уровню ТГ, который в обеих группах был в пределах нормальных величин, группы друг от друга не отличались. Концентрация ЛПВП и ЛПНП была снижена относительно нормальных показателей: ЛПВП более чем в 3 раза в обеих группах и достоверно между собой не различалась; ЛПНП более чем в 2—4 раза, причем в группе с абдоминальным сепсисом она достоверно ниже на 7-е и 10-е сутки. Показатель ЛПОНП находился в пределах нормальных значений в обеих группах, но имел достоверные различия между группами на 3-и сутки — 0,73 (0,48; 1,01) ммоль/л в группе с абдоминальным сепсисом против 1 (0,62; 1,24) ммоль/л в группе с тяжелым сепсисом другой этиологии ($p = 0,036$). Уровень гликемии достоверно различался лишь к 10-м суткам: 7,5 (5,9; 11,9) ммоль/л в группе с абдоминальным сепсисом против 6,4 (4,8; 8,5) ммоль/л ($p = 0,022$). Таким образом, группа с абдоминальным сепсисом характеризовалась достоверно более низким уровнем ХС с достоверно более высоким потреблением ЛПНП и ЛПОНП, а также повышенным уровнем гликемии с достоверной разницей на 10-е сутки.

Для выявления возможного влияния показателей липидного и углеводного обмена на исход тяжелого сепсиса был проведен корреляционный анализ, который показал наличие слабых корреляционных связей между уровнем ХС, гликемии и исходом заболевания ($p = 0,04$), а также отрицательной корреляционной связи средней силы между ТГ и исходом заболевания, возрастающей к 10—14-м суткам ($p = 0,001$) в группе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом (табл. 4). В группе с тяжелым "неабдоминальным" сепсисом корреляционных связей между показателями липидного обмена (ХС, ТГ) и исходом не прослеживалось, но выявлена отрицательная корреляционная зависимость

средней силы между уровнем гликемии и исходом заболевания ($p = 0,054$).

Заключение

Исследование выявило разницу в течении системной воспалительной реакции и изменениях показателей липидного обмена и гликемии. Несмотря на достоверно более высокие исходные значения по шкалам, оценивающим тяжесть и степень полиорганной недостаточности, пациенты группы тяжелого сепсиса "неабдоминальной" этиологии демонстрировали положительную динамику, которая проявлялась в достоверном снижении этих показателей от этапа к этапу исследования, достоверно более низкими значениями сывороточного уровня СРП и достоверно более высокими значениями концентрации противовоспалительного IL-4 и ХС на всех этапах исследования. Более высокие концентрации артериального лактата и NO сопровождалась более высокими показателями ЛПОНП и ЛПНП, которые многими рассматриваются как провоспалительные фракции липопротеинов, обладающие прямым повреждающим действием на эндотелий сосудов. Течение тяжелого абдоминального сепсиса сопровождалось достоверно более высоким потреблением ХС, ЛПНП и ЛПОНП, а также более высокими значениями гликемии на фоне достоверно более высоких значений СРП. По уровню провоспалительных цитокинов группы между собой не различались. Разнородность в динамике показателей системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и липидного обмена подтверждает возможное влияние этиологии сепсиса на его течение и исход. Корреляционный анализ показал, что для исхода в группе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, вероятно, имеет значение уровень ХС и в большей степени ТГ, сывороточная концентрация которых возрастает к 10-м суткам. Для течения тяжелого сепсиса "неабдоминальной" этиологии и его исхода показатели липидного обмена не имеют решающего значения, а уровень гликемии достоверно больше влияет на исход по сравнению с группой пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом. В дальнейшем, на наш взгляд, следует провести субпопуляционный анализ в каждой группе больных для более полного понимания взаимосвязей течения системного воспаления, изменений углеводного и особенно липидного обмена и исхода заболевания с этиологическим фактором.

ЛИТЕРАТУРА

- Harrison D.A., Welch C.A., Eddleston J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care*. 2006; 10 (2): R42.
- Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Peñuelas O., Lorente J.A., Gordo F. et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (5): 1284—89.
- Martin C.M., Priestap F., Fisher H., Fowler R.A., Heyland D.K., Keenan S.P. et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (1): 81—8.
- Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Ala-Kokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. for the Finnsepsis Study Group. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435—43.
- Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (5): 1244—50.
- Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (4): 606—18.
- Russell J.A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (16): 1699—713.
- Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003; 101 (10): 3765—77.
- Wang L., Bastarache J.A., Ware L.B. The coagulation cascade in sepsis. *Curr. Pharm. Des*. 2008; 14 (19): 1860—9.
- Hae-Sook Shin, Fengyun Xu, Bagchi A., Herrup E., Prakash A., Valentine C. et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J. Immunol*. 2011; 186 (2): 1119—30.
- Schildberger A., Rossmannith E., Weber V., Falkenhagen D. Monitoring of endothelial cell activation in experimental sepsis with a two-step cell culture model. *Innate Immunity*. 2010; 16(5): 278—87.
- Brooks A.C., Mensies-Gow N., Wheeler-Jones C. Endothoxin-induced activation of equine digital vein endothelial cells[^] Role of h38MARK. *J. Cardiovasc. Pharm*. 2008; 1 (1): 157—69.
- Bone R.C. Sepsis syndrome, I: the diagnostic challenge. *J. Crit. Illn*. 1991; 6: 526—7, 9.
- Луницкая З.А., Зарифьян А.Г., Гурович Т.Ц., Шлейфер С.Г. Эндотелий. Функция и дисфункция. Б.: КРСУ; 2008.
- Максименко А.В., Турашев А.Д. Гликокаликс и его фрагменты в функционировании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2009; 8(3): 4—13.
- Плоткин Л.Л., Беспалов А.М., Смирнов Д.М. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом. *Инфекции в хирургии*. 2012; 10(14): 21—5.
- Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., Guidet B., Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010; 36 (8): 1286—98.
- Lee W.L., Slutsky A.S. Sepsis and endothelial permeability. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363 (7): 689—91.
- Laroia S.T., Ganti A.K., Laroia A.T., Tendulkar K.K. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding. *Int. J. Cardiol*. 2003; 8 (1): 1—9.
- Wu A., Hinds C.J., Thiernemann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. *Shock*. 2004; 21 (3): 210—21.
- van Leeuwen H.J., van Beek A.P., Dallinga-Thie G.M., van Strijp J.A.G., Verhoef J., van Kessel K.P.M. The role of high density lipoprotein in sepsis. *Neth. J. Med*. 2001; 59 (3): 102—10.
- Murch O., Collin M., Hinds C.J., Thiernemann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (1): 13—24.
- van Leeuwen H.J., Heezius E.C.J.M., Dallinga G.M., van Strijp J.A.G., Verhoef J., van Kessel K.P.M. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2003; 31 (5): 1359—66.
- Chien J.Y., Jerng J.S., Yu C.J., Yang P.C. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. *Crit. Care Med*. 2005; 33 (8): 1688—93.
- Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; 173 (3): 256—63.
- Grión C.M.C., Cardoso L.T.Q., Perazolo T.F.F., Garcia A.S., Barbosa De'cio S., Morimoto H.K. et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. *Eur. J. Clin. Invest*. 2010; 40 (4): 330—8.
- Гельфанд Б.П. Инфекционно-токсический шок при перитоните: Дисс. М; 1986.
- Щербакова Л.Н., Молчанова Л.В., Малахова С.В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология*. 2008; IV(1): 36—40.
- Cheng B., Xie G., Yao S., Wu X., Guo Q., Gu M. et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (11): 2538—46.
- Damas P., Ledoux D., Nys M., Monchi M., Wiesen P., Beauve B., Preiser J.C. Intensive care unit acquired infection and organ failure. *Intensive Care Med*. 2008; 34 (5): 856—64.
- Blanco J., Muriel-Bombin A., Sagredo V., Taboada F., Gandua F., Tamayo L. et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit. Care*. 2008; 12 (6): R158.
- Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis. *J. Clin. Invest*. 2003; 112 (4): 460—7.
- Савельев В.С., Гельфанд Б.П., ред. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство. 2-е изд. М.: ООО "Медицинское информационное агентство"; 2010.

REFERENCES

- Harrison D.A., Welch C.A., Eddleston J.M. The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit. Care*. 2006; 10 (2): R42.
- Esteban A., Frutos-Vivar F., Ferguson N.D., Peñuelas O., Lorente J.A., Gordo F. et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (5): 1284—89.
- Martin C.M., Priestap F., Fisher H., Fowler R.A., Heyland D.K., Keenan S.P. et al. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit. Care Med*. 2009; 37 (1): 81—8.
- Karlsson S., Varpula M., Ruokonen E., Pettilä V., Parviainen I., Ala-Kokko T.I., Kolho E., Rintala E.M. for the Finnsepsis Study Group. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (3): 435—43.
- Dombrovskiy V.Y., Martin A.A., Sunderram J., Paz H.L. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit. Care Med*. 2007; 35 (5): 1244—50.
- Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., Brunkhorst R., Gerlach H., Grond S. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*. 2007; 33 (4): 606—18.
- Russell J.A. Management of sepsis. *N. Engl. J. Med*. 2006; 355 (16): 1699—713.
- Aird W.C. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003; 101 (10): 3765—77.
- Wang L., Bastarache J.A., Ware L.B. The coagulation cascade in sepsis. *Curr. Pharm. Des*. 2008; 14 (19): 1860—9.
- Hae-Sook Shin, Fengyun Xu, Bagchi A., Herrup E., Prakash A., Valentine C. et al. Bacterial lipoprotein TLR2 agonists broadly modulate endothelial function and coagulation pathways in vitro and in vivo. *J. Immunol*. 2011; 186 (2): 1119—30.
- Schildberger A., Rossmannith E., Weber V., Falkenhagen D. Monitoring of endothelial cell activation in experimental sepsis with a two-step cell culture model. *Innate Immunity*. 2010; 16(5): 278—87.
- Brooks A.C., Mensies-Gow N., Wheeler-Jones C. Endothoxin-induced activation of equine digital vein endothelial cells[^] Role of h38MARK. *J. Cardiovasc. Pharm*. 2008; 1 (1): 157—69.
- Bone R.C. Sepsis syndrome, I: the diagnostic challenge. *J. Crit. Illn*. 1991; 6: 526—7, 9.

14. Lupinskaya Z.A., Zarifyan A.G., Gurovich T.T., Shleifer S.G. Endothelium. Function and Dysfunction. B.: KRSU 2008 (in Russian).
15. Maksimenko A.V., Turashev A.D. Glycocalyx and its fragments in the functioning of the microcirculation. Regional circulation and microcirculation. 2009; 8(3): 4—13 (in Russian).
16. Plotkin L.L., Bepalov A.M., Smirnov D.M. Endothelial dysfunction in patients with ... 2012; 10(14): 21—5 (in Russian).
17. Ait-Oufella H., Maury E., Lehoux S., Guidet B., Offenstadt G. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis. Intensive Care Med. 2010; 36 (8): 1286—98.
18. Lee W.L., Slutsky A.S. Sepsis and endothelial permeability. N. Engl. J. Med. 2010; 363 (7): 689—91.
19. Laroia S.T., Ganti A.K., Laroia A.T., Tendulkar K.K. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding. Int. J. Cardiol. 2003; 8 (1): 1—9.
20. Wu A., Hinds C.J., Thiemeermann C. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications. Shock. 2004; 21 (3): 210—21.
21. van Leeuwen H.J., van Beek A.P., Dallinga-Thie G.M., van Strijp J.A.G., Verhoef J., van Kessel K.P.M. The role of high density lipoprotein in sepsis. Neth. J. Med. 2001; 59 (3): 102—10.
22. Murch O., Collin M., Hinds C.J., Thiemeermann C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. Intensive Care Med. 2007; 33 (1): 13—24.
23. van Leeuwen H.J., Heezius E.C.J.M., Dallinga G.M., van Strijp J.A.G., Verhoef J., van Kessel K.P.M. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. Crit. Care Med. 2003; 31 (5): 1359—66.
24. Chien J.Y., Jerng J.S., Yu C.J., Yang P.C. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis. Crit. Care Med. 2005; 33 (8): 1688—93.
25. Vincent J.L., Abraham E. The last 100 years of sepsis. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006; 173 (3): 256—63.
26. Grion C.M.C., Cardoso L.T.Q., Perazolo T.F., Garcia A.S., Barbosa De'cio S., Morimoto H.K. et al. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients. Eur. J. Clin. Invest. 2010; 40 (4): 330—8.
27. Gelfand B.R. Infectious and toxic shock in peritonitis: Diss. M.; 1986 (in Russian).
28. Shcherbakova L.N., Molchanov L.V., Malakhov S.V. Dyslipidemia in critical states of various etiologies. General Intensive Care. 2008; IV(1): 36—40 (in Russian).
29. Cheng B., Xie G., Yao S., Wu X., Guo Q., Gu M. et al. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China. Crit. Care Med. 2007; 35 (11): 2538—46.
30. Damas P., Ledoux D., Nys M., Monchi M., Wiesen P., Beauve B., Preiser J.C. Intensive care unit acquired infection and organ failure. Intensive Care Med. 2008; 34 (5): 856—64.
31. Blanco J., Muriel-Bombin A., Sagredo V., Taboada F., Gandna F., Tamayo L. et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit. Care. 2008; 12 (6): R158.
32. Riedemann N.C., Guo R.F., Ward P.A. The enigma of sepsis. J. Clin. Invest. 2003; 112 (4): 460—7.
33. Savelev V.S., Gelfand B.R., ed. Sepsis in the beginning of the XXI century. Classification, clinical, diagnostic and treatment concept. Necropsy diagnosis. 2nd ed., Ext. and break. Moscow: OOO "Medical Information Agency"; 2010 (in Russian).

Поступила 12.10.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 616.24-008.64-08:615.816]-04

А.И. Ярошецкий^{1,2}, Д.Н. Проценко^{1,2}, Е.С. Ларин², Б.Р. Гельфанд¹

РОЛЬ ОЦЕНКИ СТАТИЧЕСКОЙ ПЕТЛИ ДАВЛЕНИЕ—ОБЪЕМ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ И ОПТИМИЗАЦИИ ПАРАМЕТРОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПРИ ПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова;

²Городская клиническая больница № 7, Москва

Цель исследования. Оценка прогностической значимости статической петли давление—объем для диагностики паренхиматозной дыхательной недостаточности, настройки положительного давления конца выдоха (PEEP) и оценки реkrутируемости альвеол.

Материал и методы. В исследование включили 76 больных (52 мужчин) в возрасте $50 \pm 17,8$ года с паренхиматозной дыхательной недостаточностью (снижение индекса оксигенации менее 250 мм рт.ст., инфильтраты на рентгенограмме или компьютерной томограмме органов грудной клетки, отсутствие анамнестических и клинических данных за левожелудочковую недостаточность), которым проводили ИВЛ менее 48 ч. Всем больным в условиях ИВЛ, седации и миоплегии строили статическую петлю давление—объем методом малого потока в диапазоне давлений от 0 до 40 мбар, при этом фиксировали величины нижней точки перегиба (LIP), линейной подательности (C_{lin}), верхней точки перегиба (UIP), точки экспираторного перегиба (EIP), гистерезис (Hyst) и экспираторную подательность (C_{exp}), а также объем реkrутируемой за счет PEEP легочной ткани (V_{peep}). Затем повторно строили статическую петлю давление—объем одновременно с выполнением маневра реkrутирования альвеол "40 мбар на 30 с" и оценивали изменение объема легких при поддержании давления в 40 мбар за 30 с и динамику индекса оксигенации через 10 мин после выполнения маневра. Оценивали соответствие LIP величине PEEP, настроенной эмпирически, прогностическую значимость параметров петли для диагностики паренхиматозной дыхательной недостаточности, настройки положительного давления конца выдоха (PEEP) и оценки реkrутируемости альвеол.

Результаты. Величина LIP позволяет дифференцировать диффузное и локальное повреждение альвеол, при ее значении выше 10 мбар с чувствительностью 76% и специфичностью 85% можно прогнозировать диффузное повреждение альвеол (AUROC 0,81). Величина LIP не позволяет прогнозировать объем PEEP-индуцированного открытия альвеол во время построения петли ($p > 0,05$) и изменение величины индекса оксигенации при реkrутировании альвеол (маневр 40 мбар на 30 с) ($p > 0,05$). Эмпирический PEEP значительно выше величины LIP ($p < 0,0001$), но при гомогенном повреждении альвеол между этими величинами существует корреляционная связь ($rho = 0,642$, $p = 0,003$). C_{lin} не позволяет дифференцировать диффузное и локальное повреждение альвеол ($p > 0,05$), но прогнозирует объем PEEP-индуцированного открытия альвеол во время построения петли ($rho = 0,493$, $p < 0,0001$). Не выявлено прогностической ценности величин UIP и EIP ($p > 0,05$). Величина Hyst не может прогнозировать влияние маневров реkrутирования альвеол и настройки PEEP на индекс оксигенации и объем реkrутируемой легочной ткани ($p > 0,05$). При проведении маневра "40 мбар на 30 с" одновременно с построением статической петли давление—объем объем реkrутированных альвеол составил 350 (240—450) мл. Реkrутируемость легочной ткани у больных с диффузным и