

Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Малкова Ольга Геннадьевна

**КЛИНИЧЕСКАЯ, ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ И ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ
ЗНАЧИМОСТЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТЯЖЕЛОМ
СЕПСИСЕ И ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Лейдерман Илья Наумович

Екатеринбург – 2014

Оглавление диссертации

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ, ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ (Обзор литературы)	14
1.1. Эпидемиология тяжелого сепсиса.....	14
1.2. Эндотелиальное повреждение как одно из звеньев патогенеза тяжелого сепсиса. Связь эндотелиального повреждения с нарушениями липидного обмена.....	24
1.3. Нарушения липидного обмена при сепсисе.....	30
1.4. Связь липидного обмена с эндотелиальной дисфункцией и нарушениями углеводного обмена.....	42
1.5. Возможные пути терапевтической коррекции дислипидемии у пациентов с тяжелым сепсисом.....	47
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Клиническая характеристика больных.....	54
2.2. Стратегия интенсивной терапии.....	63
2.3. Характеристика методов исследования	66
2.3.1. Методы оценки гемодинамики.....	66
2.3.2. Методы исследования показателей липидного обмена и гликемии.....	68
2.3.3. Методы исследования биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции.....	69
2.3.4. Морфологическое исследование	71
2.4. Методы статистической обработки.....	72
Глава 3. ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА НА ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕПСИСОМ И СЕПТИЧЕСКИМ ШОКОМ... ..	74
3.1. Характеристика особенностей системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом	74
3.2. Сравнительный анализ маркеров системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, показателей липидного и белкового обменов, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.....	84
3.3. Сравнительный анализ маркеров системной	

воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, показателей липидного и белкового обменов, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исхода заболевания.....	97
3.4. Влияние показателей липидного обмена и гликемии на длительность пребывания в стационаре и ОРИТ, продолжительность ИВЛ и исход заболевания.....	105
3.5. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного уровня триглицеридов.....	109
3.6. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного уровня холестерина.....	117
3.7. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии.....	125
Глава 4. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА И ГЛИКЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ СЕПСИСОМ И РАЗЛИЧНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИЕЙ ПЕРВИЧНОГО ОЧАГА ИНФЕКЦИИ.....	135
Глава 5. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ, НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА, ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БЕЛКОВОГО ОБМЕНА И ГЛИКЕМИИ, ПАТОМОРФОЛОГИИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ И ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ.....	154
5.1. Характеристика пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания, сывороточных уровней триглицеридов, холестерина и гликемии.....	154
5.2. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с	

тяжелым абдоминальным сепсисом (инфицированным панкреатитом и распространенным перитонитом).....	179
5.3. Патоморфология сосудистой стенки и эндотелия у пациентов с абдоминальным сепсисом.....	187
Глава 6. ВЛИЯНИЕ СБАЛАНСИРОВАННЫХ ЖИРОВЫХ ЭМУЛЬСИЙ НА ТЕЧЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ И ПОКАЗАТЕЛИ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ.....	200
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	229
ВЫВОДЫ.....	238
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	240
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	241
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	243
ПРИЛОЖЕНИЕ.....	286

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования. Данные по распространенности сепсиса в различных странах значительно варьируют с постоянным ежегодным приростом от 8 до 13 % и стабильно высокими показателями летальности (Б.Р. Гельфанд с соавт., 2010; В.А. Руднов, 2011; J.L.Vincent et al., 2009, 2012; C.J.Czura, 2010; C.W. Seymour et al., 2010; S. Finfer, 2010; D.C. Angus, 2013). Анализ причин летальности в ОРИТ общего профиля показал, что сепсис является основной причиной смерти у реанимационных больных в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и составляет 25-55%, а среди всех причин смерти занимает 11-е место (С.М. Martin et al., 2009). Полиорганная недостаточность (ПОН) по результатам ретроспективного исследования, проведенного J. L. Vincent с соавт. (2011), является основной причиной смерти у пациентов с тяжелым сепсисом.

Одним из ведущих звеньев в патогенезе полиорганной недостаточности при сепсисе является диффузное повреждение эндотелиальных клеток, сопровождающееся морфологическими изменениями эндотелия (W.C. Aird, 2008; N.I. Shapiro et al., 2010; H. Ait-Oufella et al., 2010) и ростом маркеров эндотелиальной дисфункции (L.T. van Eijk et al., 2008; D.C. Angus, 2013). Во многих исследованиях предпринимались попытки установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена, поскольку известно, что эндотелиальные клетки активно взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холестерин же является необходимой составляющей всех клеточных мембран. Было показано, что уровни липопротеинов резко падают во время острофазового ответа, и это может быть связано с тяжестью и летальностью при сепсисе (O. Murch et al., 2007; R. Shor et al., 2008; M. Gruber et al., 2009; C.M.C. Grion et al., 2010; C. Chiarla et al., 2010; S. Das et al., 2011; R. Franssen et al., 2012; M. Nassaji et al., 2012). Тем не менее, изменения липидного обмена при сепсисе и их возможная роль в патогенезе системного воспаления изучены на сегодняшний день менее всего из комплекса

универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих тяжелый сепсис. В условиях системного воспаления не только изменяется профиль липопротеинов крови, но и происходит их модификация (Б.Р. Гельфанд, 1986; М.И. Душкин с соавт., 2007; M. Wendel et al., 2007; C. Thiemermann, 2007; J. Ott et al., 2011).

Ряд публикаций свидетельствует о роли жирных кислот в регуляции СВР, в частности, в поддержании баланса между про- и противовоспалительными медиаторами (F. Grimminger et al., 2002; F. Hammarqvist, 2009; A.S. Andreassen et al., 2010; Y.K. Pittet, 2010). Известно, что ПНЖК обладают противоположными эффектами на процесс воспаления: ω -3 ПНЖК - противовоспалительным, тогда как ω -6 ПНЖК - провоспалительным действием. Модулирующее воздействие на процесс воспаления осуществляется посредством встраивания жирных кислот в структуру мембранных фосфолипидов. При этом инкорпорация ω -3 жирных кислот в состав фосфолипидов происходит гораздо легче, чем у их "конкурентов" (P.C. Calder, 2008, 2009, 2012; M.E. Surette, 2008; H. Sungurtekin et al., 2011; Y.Y. Han et al., 2012).

Другие публикации свидетельствуют о роли жирных кислот в повреждении эндотелия (Д.А. Рождественский, 2013; A. Heller et al., 2000; B. Burlingame, 2009; C.M.C. Grion, 2010; Q. Wang et al., 2012). Последнее представляет большой интерес, учитывая тот факт, что первичный липолиз происходит именно на поверхности эндотелия.

В целом, имеющиеся данные не исключают, что расстройства липидного обмена, в частности, холестерина, β -липопротеидов, фосфолипидов и ПНЖК, играют одну из ведущих ролей в генерализации системного воспаления, что усугубляет клиническое течение инфекционного процесса и способствует развитию септических осложнений. Пока нет достаточных оснований говорить о том, являются ли изменения в плазме уровней холестерина и липопротеинов просто отражением тяжести воспаления, являются ли они феноменом других регуляторных процессов, или же они являются непосредственной причиной в изменении ответной реакции на воспаление и оказывают прямое влияние на смертность при сепсисе (L. Pradelli et al., 2012).

Санация очага при хирургических инфекциях и антибактериальная терапия являются фундаментальными составляющими лечения сепсиса. Между тем современные представления о сепсисе как о генерализованной воспалительной реакции инфекционного генеза делают обоснованным анализ существующих и поиск новых подходов к терапии, в том числе и с позиций непосредственного воздействия на процесс системного воспаления (В.А. Руднов, 2007, 2010). Одним из новых подходов в интенсивной терапии тяжелой системной воспалительной реакции у больных с сепсисом является использование новых, так называемых, сбалансированных (с физиологическим соотношением ω -3 и ω -6 жирных кислот) жировых эмульсий (P. Vytoubal et al., 2008; S. Das et al., 2011; B. Chen et al., 2010; L. Pradelli et al., 2012; A.J. Palmer et al., 2013; G.S. Doing et al., 2013; J. Chen et al., 2013). Изменение соотношения ω -3 и ω -6 жирных кислот может приводить к нормализации соотношения про- и противовоспалительных эйкозаноидов – продуктов жирных кислот, таких как лейкотриены, простагландины, тромбоксаны и липоксины (И.Н. Лейдерман с соавт., 2011; V.M. Barbosa et al., 2010; H. Sungurtecin et al., 2011). При этом данных качественных (проспективных, рандомизированных, контролируемых) клинических исследований по оценке эффективности новых липидов у пациентов с тяжелым сепсисом недостаточно. Зачастую рассуждения о целесообразности их применения при сепсисе строятся на умозаключениях авторов или результатах экспериментальных работ (P.C. Calder, 2010; W.R. Manzanares et al., 2013, 2014).

Цель исследования. На основании определения ключевых закономерностей формирования и прогрессирования расстройств липидного обмена и их роли в патогенезе системной воспалительной реакции разработать новые методы коррекции, направленные на улучшение клинического исхода у пациентов с тяжелым сепсисом.

Задачи исследования.

1. Провести клиническую оценку изменений показателей липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком.
2. Проанализировать прогностическую значимость и влияние расстройств липидного обмена на тяжесть течения системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции и показатели клинического исхода при тяжелом сепсисе с различной локализацией первичного очага инфекции.
3. Определить прогностическую значимость и влияние расстройств липидного обмена на тяжесть течения системной воспалительной реакции, полиорганной дисфункции и показатели клинического исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом.
4. Установить взаимосвязь расстройств липидного обмена со степенью повреждения эндотелия и сосудистой стенки у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.
5. Определить взаимосвязь между нарушениями углеводного и липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом и различной локализацией первичного очага.
6. Разработать и оценить клиническую эффективность оригинального метода коррекции расстройств липидного обмена и тяжести течения системной воспалительной реакции у больных с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Научная новизна.

1. Впервые показано, что снижение холестерина сыворотки крови менее 2 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов более 2.3 ммоль/л, снижение ЛПВП и ЛПНП, повышение ЛПОНП более 0.69 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом являются дополнительными маркерами тяжести состояния больных и системной воспалительной реакции.
2. На основании ROC-анализа и многофакторного анализа впервые показано, что снижение сывороточного уровня холестерина, рост триглицеридов, снижение

ЛПНП и повышение ЛПОНП обладают достоверной прогностической ценностью в отношении клинического исхода тяжелого сепсиса.

3. Установлено, что особенностями развития тяжелой системной воспалительной реакции при абдоминальном сепсисе являются значительное снижение холестерина, ЛПВП, ЛПНП и повышение ЛПОНП, сопровождающиеся увеличением тяжести состояния и уровня 28-суточной летальности.

4. Впервые выявлено, что стрессовая гипергликемия более 8.3 ммоль/л в сочетании с повышением триглицеридов более 2.3 ммоль/л, значительным снижением холестерина, повышением ЛПОНП у пациентов с абдоминальным сепсисом связана с увеличением сывороточного уровня С-реактивного белка, стабильно высокими уровнями провоспалительных цитокинов и сопровождается утяжелением состояния больных, прогрессированием синдрома полиорганной дисфункции и показателей клинического исхода.

5. Впервые показано, что нарушения липидного обмена (повышение триглицеридов и ЛПОНП, значительное снижение холестерина и ЛПВП) у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом сопровождались повреждением сосудистой стенки: отеком и набуханием эндотелиоцитов, истончением базальной мембраны, лейко- и эритродиapedезом, развитием периваскулярных инфильтратов, грубым повреждением эластичных структур сосудистой стенки.

6. Установлено, что отличительной особенностью пациентов с инфицированным панкреонекрозом, в отличие от пациентов с распространенным перитонитом, было наличие более высоких уровней триглицеридов, ЛПОНП и гликемии, что сопровождалось ростом С-реактивного белка, прокальцитонина, TNF- α и повышением показателя 28-суточной летальности.

7. Впервые были выявлены принципиальные различия в ответе на проводимую инфузионную терапию жировыми эмульсиями типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом, которые заключались в нормализации сывороточных уровней холестерина и ЛПВП, более быстрой динамикой снижения лактата, достоверном снижении тяжести состояния и проявлений синдрома полиорганной

недостаточности, отчетливой тенденцией к повышению выживаемости у пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

Практическая значимость.

1. Разработаны и внедрены дополнительные маркеры тяжести течения системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым сепсисом - повышение сывороточного уровня триглицеридов более 2.3 ммоль/л, снижение сывороточного уровня холестерина менее 2 ммоль/л, повышение ЛПОНП более 0.69 ммоль/л, а также снижение ЛПВП, ЛПНП.

2. Выявлено, что снижение сывороточного уровня холестерина менее 2 ммоль/л имеет прогностическую значимость для оценки неблагоприятного клинического исхода у пациентов с тяжелым сепсисом и «экстраабдоминальной» локализацией очага, а повышение плазменной концентрации ЛПОНП более 0.69 ммоль/л - для пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

3. Выявлено, что для пациентов с абдоминальным сепсисом рост сывороточного уровня триглицеридов сопряжен с повышением риска развития неблагоприятного клинического исхода тяжелого сепсиса.

4. Разработана новая технология коррекции нарушений липидного обмена и тяжести системной воспалительной реакции на основе применения сбалансированных жировых эмульсий как компонента парентерального питания в комплексной терапии тяжелого абдоминального сепсиса, использование которой у пациентов данной группы в течение не менее 7 суток, приводило к снижению тяжести состояния, снижению уровня СРБ, метаболитов оксида азота, концентрации артериального лактата и провоспалительного интерлейкина-8.

5. Применение сбалансированных жировых эмульсий на основе ω -3 жирных кислот наиболее эффективно у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и связано со снижением показателя тяжести APACHE II, уменьшением проявлений системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности в отличие от группы пациентов с распространенным перитонитом.

6. Полученные результаты о выявленных закономерностях развития и прогрессирования нарушений липидного и углеводного обмена, тесной взаимосвязи этих расстройств с патогенезом СВР и полиорганной дисфункции при тяжелом сепсисе с различной локализацией первичного очага инфекции могут быть использованы в работе отделений реанимации и интенсивной терапии в качестве дополнительных критериев оценки тяжести сепсиса, прогнозирования неблагоприятного исхода, а также для внесения изменений и коррекции программы интенсивной терапии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Нарушения липидного обмена - неотъемлемая часть метаболической составляющей патогенеза системной воспалительной реакции при сепсисе с различной локализацией первичного очага инфекции.

2. Принципиальные особенности развития нарушений липидного и углеводного обмена, клиническое течение критического состояния, прогрессирование проявлений системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции определяются различиями в локализации первичного очага инфекции.

3. Стрессовая гипергликемия у пациентов с тяжелым сепсисом независимо от локализации первичного очага инфекции тесно взаимосвязана с расстройствами липидного обмена, что сопровождается более тяжелым течением СВР, ПОН и ухудшает клинический исход заболевания.

4. Выявленные особенности нарушений липидного обмена при тяжелом сепсисе позволяют рассматривать сывороточные уровни ХС, ТГ и липидных фракций в качестве дополнительных критериев тяжести критического состояния и возможных предикторов неблагоприятного клинического исхода.

5. Прогрессирование синдрома полиорганной недостаточности у пациентов с абдоминальным сепсисом ассоциируется с грубыми нарушениями липидного обмена и выраженным повреждением эндотелия.

6. Длительная инфузия сбалансированных жировых эмульсий, обогащенных ω -3 жирными кислотами, при тяжелом абдоминальном сепсисе позволяет не только обеспечивать энергетическую потребность больного, подавлять избыточную воспалительную реакцию со снижением уровня провоспалительных цитокинов, но и способствует нормализации показателей липидного обмена, повышению холестерина и ЛПВП.

Внедрение результатов диссертации.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения реанимации и анестезиологии ГБУЗ СО «СОКБ № 1» г. Екатеринбурга, МАУ ГКБ № 14 г. Екатеринбурга, МБУ ЦГКБ № 1 г. Екатеринбурга, МБУ ЦГКБ № 23 г. Екатеринбурга, НУЗ «Дорожной больницы на станции Свердловск-Пассажирский ОАО «РЖД»» г. Екатеринбурга. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ.

Апробация результатов диссертации.

Материалы диссертации доложены на конференции РАСХИ (выездное заседание, Екатеринбург, 2007), на 21stESICM Annual Congress (21-24.09.2008 – Portugal, Lissabon), на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2010. Европа-Азия» (Екатеринбург, 20-21.04.2010), на 32ndESPEN Congress (05 - 08.09.2010 – France, Nice), на XII Российской конференции «Современные проблемы антимикробной терапии» (Москва, 5-6.10.2010), на XIII Всероссийской конференции «Жизнеобеспечение при критических состояниях» и I Всероссийской конференции молодых ученых «Инновации в анестезиологии-реаниматологии», посвященные 75-летию НИИ Общей Реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, 28-30 марта, 2011), на 24thAnnual ESICM Congress (01.10 – 05.10. 2011 – Germany, Berlin), на VIII Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной

терапии» (Москва, 31.05 – 01.06.2012), на научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум 2014. Европа-Азия» (Екатеринбург, 25-26.04.2014).

Публикации.

По теме диссертации имеется 33 публикации, из них: 12 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 3 – в зарубежной печати; соавторство в Руководстве для врачей под ред. Б.Р. Гельфанда «Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине (Глава 14. «Особенности парентерального питания у больных с тяжелой хирургической инфекцией»); соавторство в Национальном руководстве «Интенсивная терапия» под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова (Глава 1. «Организационные, этические и правовые вопросы интенсивной терапии»: 1.3. «Вопросы фармакоэкономики в интенсивной терапии»); соавторство в Медицинской технологии «Способ прогноза сохранения репродуктивной функции у женщин с полиорганной недостаточностью после осложненных родов».

Структура и объем диссертации.

Диссертация изложена на 287 страницах, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, приложения, списка литературы, включающего работы 59 отечественных и 316 зарубежных авторов. Иллюстративный материал представлен 73 таблицами и 66 рисунками.

ГЛАВА 1

РОЛЬ НАРУШЕНИЙ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ, ВОЗМОЖНЫЕ ВАРИАНТЫ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ

1.1. Эпидемиология тяжелого сепсиса

Пандемия полиомиелита, которая распространилась по всей Европе, Северной Америке, Австралии и Новой Зеландии в первой половине 20-го века привела к ежегодной гибели около полумиллиона человек. Впервые были предприняты объединенные и согласованные усилия врачей, исследователей, пациентов и общественных деятелей для разработки эффективных вакцин, которые привели к почти полному искоренению полиомиелита спустя полвека. Сегодня отделения интенсивной терапии борются с другим заболеванием, достигшего масштабов эпидемии и являющегося одной из актуальных проблем современного здравоохранения - это сепсис [91; 128; 173; 252; 324; 343; 344; 360].

По заявлению Global Sepsis Alliance ежегодно сепсисом заболевают более 26 миллионов человек во всем мире, треть из них умирает. Сепсис является болезнью более смертоносной, чем инсульт и инфаркт миокарда, имеет ежегодный прирост на 8-13 % и «поражает своей разрушительной свирепостью», являясь одной из основных причин материнской, детской и младенческой смертности, не считаясь ни с возрастом, ни с расой, ни с полом, ни с экономическим статусом [http://globalsepsisalliance.com/gsa-news-and-info/11/03/2014; 360].

Анализ причин летальности в ОРИТ общего профиля показал, что сепсис является основной причиной смерти у реанимационных больных в ОРИТ некоронарного профиля и составляет 25-55%. Среди всех причин смерти сепсис занимает 11-е место и приводит к большему количеству смертей, чем рак толстой

кишки и молочной железы, ВИЧ/СПИД [159; 162; 178; 189; 203; 221; 284; 290; 301; 307; 319].

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в 2003 году в Европе (EPISEPSIS) и в Австралии (ANZICS), частота сепсиса в данных географических регионах колеблется от 50 до 100 случаев на 100000 населения в год: во Франции – 50 случаев на 100000 населения, в Германии – 85 случаев на 100 000 населения, в Финляндии – 38 на 100000 населения, в Австралии и Новой Зеландии – 77 на 100000 населения [48; 64; 74; 158; 159; 162-164]. В США, где этот показатель составляет 300 случаев на 100000 населения, за последние 20 лет частота развития сепсиса возросла с 92,7 до 240,1 на 100000 населения. При этом тяжелый сепсис диагностируется у 2000 пациентов ежедневно или у 700000 больных в год, а частота септического шока достигает 58% [169; 221].

Многоцентровое когортное проспективное эпидемиологическое исследование, проведенное в 28 ОРИТ Европы, Канады и Израиля, показало, что септические пациенты составили 17,4% от всех 14364 больных, находившихся в ОРИТ. В 62,3% случаев сепсис являлся осложнением госпитальных инфекций [158].

В ходе европейского эпидемиологического проспективного исследования (SOAP-study, 2006) установлено, что на пациентов с сепсисом приходилось 37,4% (сепсис, тяжелый сепсис, септический шок) от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения. В 24,7% случаев сепсис регистрировался сразу при поступлении в ОРИТ [311].

Результаты изучения случаев тяжелого сепсиса, охватывающего Англию, Уэльс и Северную Ирландию за последние 10 лет, показали, что пациенты с данной патологией занимают более четверти реанимационных коек, а смертность от нее достигает 50% [160], что подтверждается данными других исследователей [74; 160; 164; 169; 186; 189; 203; 213; 303; 307; 310; 334].

Распространенность сепсиса значительно варьирует в разных странах, имеет постоянный ежегодный прирост от 1,5 до 13 % и стабильно высокие показатели летальности (таблица 1) [21; 47; 76; 178; 203; 213; 237; 284; 308; 360].

К сожалению, аналогичных масштабных исследований в России проводится крайне мало. Необходимо принимать во внимание различия в уровне жизни, причинах смерти населения и системах оказания медицинской помощи. И хотя обобщенные результаты исследования ЕРІСІІ в целом соответствуют таковым по России, частота инфекций в нашей стране несколько выше [26; 48]. По официальным сообщениям Минздравсоцразвития РФ, в 1999 г. в России зарегистрировано 1731 умерших от септицемии, или 1,2 случая на 100 тыс. населения, в 2000 и 2001 гг. - более 1880 умерших или 1,3 случаев на 100 тыс. населения. В 2002 и 2003 гг. количество летальных исходов несколько снизилось, не превысив 1500 случаев, а показатель составил 1,0 на 100 тыс. населения. Очевидно, что масштабы истинной распространенности сепсиса в России в несколько раз превышают данные официальной статистики.

Реальная распространенность сепсиса в многопрофильных стационарах России составляет около 10-30% от общего числа госпитализированных пациентов с инфекциями, что сопоставимо с результатами международных исследований. По данным Рожкова А.С. с соавт. [36], проведенный анализ септических осложнений у пациентов хирургических отделений клиник Российской военно-медицинской академии продемонстрировал, что приводимые в отечественной литературе данные по эпидемиологии госпитальных инфекций сильно занижены. Брюсов П.Г. и Костюченко А.Л. отметили наличие признаков сепсиса у 22,6% пациентов с раневыми инфекциями, находившихся на лечении в Главном военном клиническом госпитале им. Н.Н. Бурденко, и указали, что если раньше основным источником сепсиса была брюшная полость, то теперь все чаще источником инфекции являются легкие. Пневмония становится причиной сепсиса приблизительно в 40 % случаев, брюшная полость – около 20%, катетер-ассоциированная инфекция – в 15%, и уросепсис отмечается в 10 % случаев [46]. Частота развития септического шока составила от 5,3% у пациентов терапевтического профиля до 50% у гнойных хирургических больных [5].

Анализ данных Программы МЗ и ТФОМС Свердловской области «Интенсивная терапия», действовавшей на территории Свердловской области с

2001 по 2010 гг., показал, что на пациентов с сепсисом приходилось 15,5% всех госпитализированных в ОРИТ. Из них 25,4% относились к категории «сепсис», 58,1% - «тяжелый сепсис», 16,5% - «септический шок» [37]. По данным двухэтапного однодневного исследования РИОРИТа (15.10.2008, 15.10.2009), проведенного в 62 центрах 29 городов РФ доля больных с инфекцией составила 34,1% (от 0 до 83,3%), из которых у 20,2% развился септический шок. В 53,4% случаев инфекция развивалась вне стационара, в 46,6% - в госпитальных условиях. Наиболее частой локализацией инфекционного процесса были легкие и брюшная полость, а среди возбудителей доминировали грам-отрицательные микроорганизмы [44].

Увеличивающаяся заболеваемость и высокая летальность, длительное пребывание больного в ОРИТ и стационаре, необходимость применения высокотехнологичных и дорогостоящих средств диагностики, лечения, органо-заместительных процедур наносят немалый экономический ущерб [46; 353]. В таблице 2 приведены сравнительные данные стоимости лечения пациентов различного профиля в ОРИТ. По оценкам прямых затрат на одного пациента диапазон этот составляет от 26450 долларов в США до 39100 долларов в развитых странах [102], в развивающихся странах он сравнительно ниже - 9,600-11,300 долларов США [125; 161; 353]. К сожалению, подобных данных по расходам на лечение сепсиса в РФ мы не встретили.

Таблица 1. – Эпидемиология тяжелого сепсиса [203; 237].

Ссылка	Страна	Критерии включения	Кол-во пациентов	Исследуемая популяция	Кол-во пациентов с сепсисом	Частота сепсиса	Средний возраст, лет; % муж
Salvo et al., 1995	Италия	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	1101	Все пациенты, 99 ОРИТ	128	Нет данных	Нет данных
Rangel-Frausto et al., 1995	США	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	3708	Пациенты >16 лет с SIRS, 3 ОРИТ	467 -позитивная культура, 527 – негативная культура	Нет данных	55; 60%
Brun-Buisson et al., 1995	Франция	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992) +критерии ПОН	11828	Все взрослые, 170 ОРИТ	1052 пациента, 1064 эпизода сепсиса	Нет данных	61; 63%
Sands et al., 1997	США	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	12759	Все ОРИТ, все позитивные культуры крови в 8 госпиталях	1166 пациентов, 1342 эпизода сепсиса	2,8/1000 пациент/ день	59; 56%
Angus et al., 2001	США	МКБ-9	6621559	Данные выписки из стационара, все взрослые	192980	3/1000 населения	59; 53%
Alberti et al., 2002	8 стран Европы, Канада, Израиль	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992) +критерии ПОН	14364	Все взрослые (>18 лет), 28 ОРИТ	8353 (госпитализация в ОРИТ> 24 час)	Нет данных	Нет данных
Martin et al., 2003	США	МКБ-9	750000000	Данные выписки из стационара, все взрослые	10319418 пациентов с сепсисом (16,6%-33,6%)	0,83/1000-2,4/ 1000 населения	57-61; 50-48%

Продолжение таблицы 1.

Ссылка	Страна	Критерии включения	Кол-во пациентов	Исследуемая популяция	Кол-во пациентов с сепсисом	Частота сепсиса	Средний возраст, лет; % муж
Padkin et al., 2003	Англия, Уэльс и Северная Ирландия	Prowess-критерии	56673	Все взрослые (>16 лет) в первые 24 часа, 91 ОРИТ	15362	0,51/1000 населения	65; 54%
Flaatten et al., 2004	Норвегия	МКБ-9	700107	Все госпитальные больные за 1 год	2121	1,49/1000 – 3/1000 госпитализаций	58; 52% (сепсис)
Finfer et al., 2004	Австралия	Prowess-критерии	33543	Все взрослые, госпитализированные в ОРИТ (>15 лет), 23 ОРИТ	691 пациентов, 752 эпизода сепсиса	0,77/1000 населения	61; 57%
Brun-Buisson et al., 2004	Франция	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	3738	206ОРИТ	546	0,95/1000 населения	61; 67%
Van Gestel et al., 2004	Голландия	Prowess-критерии	455	Все взрослые пациенты, 47 ОРИТ	134	0,54/1000 населения	64; 63%
Silva et al., 2004	Бразилия	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	1383	Все взрослые, 5 ОРИТ	241	35,6/1000 населения	66; 59%
Sundararajan et al., 2005	Австралия	МКБ-10	3122515	Данные выписки из стационара, все взрослые	13297	0,65/1000-0,76/1000 населения	Нет данных; 63% (сепсис)
Vincent et al., 2006	24 страны Европы	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	3147	Все взрослые (>15 лет), 198 ОРИТ	Сепсис- 1177, тяжелый сепсис-930	Нет данных	65; 63%

Продолжение таблицы 1.

Ссылка	Страна	Критерии включения	Кол-во пациентов	Исследуемая популяция	Кол-во пациентов с сепсисом	Частота сепсиса	Средний возраст, лет; % муж
Harrison et al., 2006	Англия, Уэльс и Северная Ирландия	Prowess-критерии	343860	Все взрослые (>16 лет), госпитализированные в первые 24 часа, 240 ОРИТ	92672	0,46-0,66\1000 населения	60-62; 545(1995 и 2005)
Engel et al., 2007	Германия	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	3887	Все госпитализированные в 454 ОРИТ	415	0,76-1,1/1000 населения	Нет данных
Cheng et al., 2007	Китай	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	3665	Все взрослые, 10 хирургических ОРИТ	318	Нет данных	64; 65%
Seymour et al., 2010	Нью-Джерси	Критерии сепсиса ACCP/SCCM (1992)	1113581	Данные выписки из стационара, все госпитализации, 91 госпиталь	37524	5,8/1000 населения	69; 63%

Таблица 2. - Сравнительная стоимость различных протоколов лечения сепсиса [203].

Ссылка	Лечение	Стоимость 1 случая
Anon et al., 1999	ОДН у пациентов с ХОБЛ с кислородотерапией и ИВЛ	26300 – 44600 \$
Mayer et al., 2000	Пациенты с ОНМК и ИВЛ	174200 \$
Hamel et al., 2000	ОДН у пациентов с пневмонией и ОРДС с ИВЛ	29000 -110000 \$
Sznajder et al., 2001	В общем, интенсивная терапия	4100 \$
Manns et al., 2002	Тяжелый сепсис с лечением Протеином С: - все пациенты - АРАСНЕП> 25 - АРАСНЕП<25	46600 \$ 32900 \$ 958400 \$
Fowler et al., 2003	Тяжелый сепсис с лечением Протеином С: - АРАСНЕП> 25 - АРАСНЕП<25	13500 \$ 403000 \$
Angus et al., 2003	Тяжелый сепсис с лечением Протеином С	48800 \$
Graf et al., 2005	Интенсивная терапия в ОРИТ	21900 \$
Green et al., 2006	Тяжелый сепсис с лечением Протеином С	8200 £
Ridley et al., 2007	В общем, интенсивная терапия	7000 £
Dhainautetal., 2007	Тяжелый сепсис с лечением Протеином С	33800 €
Graf et al., 2008	Остановка сердца с СЛР	11600 €
Talmor et al., 2008	Внедрение септического протокола для тяжелого сепсиса	16300 \$

Полиорганная недостаточность, или синдром полиорганной недостаточности (ПОН), была определена в 1991 г. Консенсусом АССР/SCCM как "наличие таких измененных функций органов у пациента в остром состоянии, что гомеостаз не может быть обеспечен без вмешательства" [73]. Тяжелый сепсис, который определяется как сепсис с острой органной дисфункцией [327], в отделениях интенсивной терапии встречается у 11% - 27% пациентов; летальность при данной патологии составляет от 18% до 55% [64; 99; 126; 159; 161-164; 169; 178; 189; 202; 203; 210; 284; 290; 306; 307; 335].

Летальность при септических состояниях по данным на 2001 год составила в США 29%, в Европе – 27% [164; 306; 310; 334]. ПОН по

результатам ретроспективного исследования, проведенного J.L. Vincent с соавт. (2011), является основной причиной смерти у пациентов с тяжелым сепсисом, составляющих 43,1% всей популяции септических больных [361]. В таблице 3 представлены данные реанимационной и госпитальной летальности у пациентов с тяжелым сепсисом.

Таблица 3. - Летальность при тяжелом сепсисе [203; 237].

Ссылка	Страна	Реанимационная летальность	Госпитальная летальность
Salvo et al., 1995	Италия	Нет данных	52 %
Rangel-Frausto et al., 1995	США	Нет данных	20 %
Brun-Buisson et al., 1995	Франция	56 %	59 %
Sands et al., 1997	США	Нет данных	34 % (28 суток)
Angus et al., 2001	США	Нет данных	28,6 %
Martin et al., 2003	США	Нет данных	27,8 % - 17,9 % при сепсисе
Padkin et al., 2003	Англия, Уэльс и Северная Ирландия	35%	47 %
Flaatten., 2004	Норвегия	Нет данных	27 %
Finfer et al., 2006	Австралия	26,5%	37,5 %
Brun-Buisson et al., 2004	Франция	Нет данных	35 % (30 дней) 41,9 % (2 месяца)
Silva et al., 2004	Бразилия	21,8%	46,9 %
Sundararajan et al., 2005	Австралия	Нет данных	31,1 %
Vincent et al., 2006	24 страны Европы	32,2%	Нет данных
Engel et al., 2007	Германия	48,4%	55,2 %
Cheng et al., 2007	Китай	Нет данных	48,7 %
Dombrovskiy et al., 2007	США	Нет данных	45,8 % (1993) 37,8 % (2003)
Seymour et al., 2010	Нью-Джерси	Нет данных	21 %

Структура ПОН по разным данным имеет определенные различия, но наиболее часто при сепсисе встречаются нарушения функции легких, почек и сердечно-сосудистой системы (таблица 4). Прогноз у пациентов с тяжелым сепсисом зависит от тяжести и продолжительности органной дисфункции. Отмечено, что при вовлечении в ПОН каждого дополнительного органа (системы) риск смерти больного увеличивается в среднем на 15-20% [129; 186; 203; 237; 277].

Таблица 4. - Структура ПОН при тяжелом сепсисе (в %) [203; 237].

Ссылка, дизайн исследования	Критерии диагностики ПОН	ОДН	ОССН	ОПН	Гемостаз	ОПечН	ОЦН
Angus et al., 2001, ретроспективное	МКБ-9	46	24	22	21	1	9
Hoste et al., 2003, ретроспективное	Специальное исследование	84	56	16	67	39	-
Brun-Buisson et al., 2004, проспективное	SOFA>3	57	56	21	12	6	30
Van Gestel et al., 2005, проспективное	Prowess -критерии	90	72	53	23	45	23
Guidet et al., 2005, проспективное	МКБ-10, 1 органная дисфункция или >2 органных дисфункций	74	15	7	0,3	-	4
		96	87	48	4	-	21
Sundararajan et al., 2005, ретроспективное	МКБ-10	23	38	35		1	17
Vincent et al., 2006, проспективное	SOFA>3	50	63	51	20	12	-
Engel et al., 2007, проспективное	Модифицированные Prowess -критерии	52	46	42	22	-	28
Seymour et al., 2010, ретроспективное	МКБ-10	25	4	38	-	2	2

Развитию ПОН при сепсисе способствуют бактериальные токсины, медиаторы воспаления, выделяемые нейтрофилами, макрофагами и Т-клетками, эндотелиальное повреждение, метаболическая дисфункция, нарушения микроциркуляции и гомеостаза. В последние десятилетия интенсивные изучения в области хронических и острых воспалительных процессов привели к лучшему пониманию патофизиологии и диагностики этих состояний. Стало очевидным, что раннее выявление и лечение синдрома полиорганной недостаточности играет ключевую роль в предотвращении повышения уровня смертности у пациентов с сепсисом, и что именно стойкие «микрососудистые» изменения связаны с развитием органной дисфункции и смерти при сепсисе [100; 115; 119; 180].

Считается, что при сепсисе, протекающем с региональной гипоксией и дисфункцией органов, нарушения микроциркуляции встречаются независимо от системных гемодинамических изменений [91; 336]. Одним из ведущих

звеньев в патогенезе полиорганной недостаточности является диффузное повреждение эндотелиальных клеток [22; 66; 134; 220; 328; 333; 350].

1.2. Эндотелиальное повреждение как одно из звеньев патогенеза тяжелого сепсиса. Связь эндотелиального повреждения с нарушениями липидного обмена

Сердечно-сосудистая система, первоначально описанная Харви и Мальпиги в семнадцатом веке, рассматривалась, как простой насос с устройством в виде трубок для передачи кислорода и питательных веществ к периферическим органам. Со времени открытия эндотелия и до последних десятилетий эндотелиальная выстилка сосудов рассматривалась как механическая структура, играющая пассивную роль в переносе веществ из кровотока в ткани и обратно. Однако к 1987 году, когда состоялся первый Международный симпозиум «Эндотелиальная биология», эндотелий стал рассматриваться как орган, имеющий специфические анатомические и функциональные особенности в зависимости от локализации, но вместе с тем выполняющий общие функции в организме. Функциональную значимость эндотелия по-прежнему трудно понять, так как он обладает большой степенью пластичности и неоднородности [67; 68; 242; 332]. После долгого периода нахождения в тени эндотелий, наконец, вызывает заслуженный интерес у клиницистов. “Маэстро кровообращения” — так именовал его нобелевский лауреат британский фармаколог Дж. Вейн [67; 68; 333].

Эндотелиальный клеточный гликокаликс представляет собой неровный полисахаридный «ворс» над сосудистой стенкой, простирающийся от эндотелиальной поверхности к просвету сосуда. Эта полисахаридная «шевелюра» на поверхности клеток состоит из протеогликанов и гликопротеинов, закрепленных на клеточной мембране и способных связывать элементы крови, что является существенным для сосудистой функции. В микрососудах размер гликокаликса составляет 0,4–0,5 мкм, занимая 10–20% сосудистого объема [245; 246]. Полагают, что

проницаемость гликокаликса определяется гиалуронатом, а объем гликокаликса регулируется протеогликанами [279; 367]. Гликокаликс эндотелия рассматривается как защитный слой на сосудистой стенке против патогенного воздействия, транспортный сетевой барьер для трансэндотелиального передвижения молекул и как пористый гидродинамический партнер взаимодействия с эритроцитами и лейкоцитами в микрососудах (рисунок 1) [20; 53; 367].

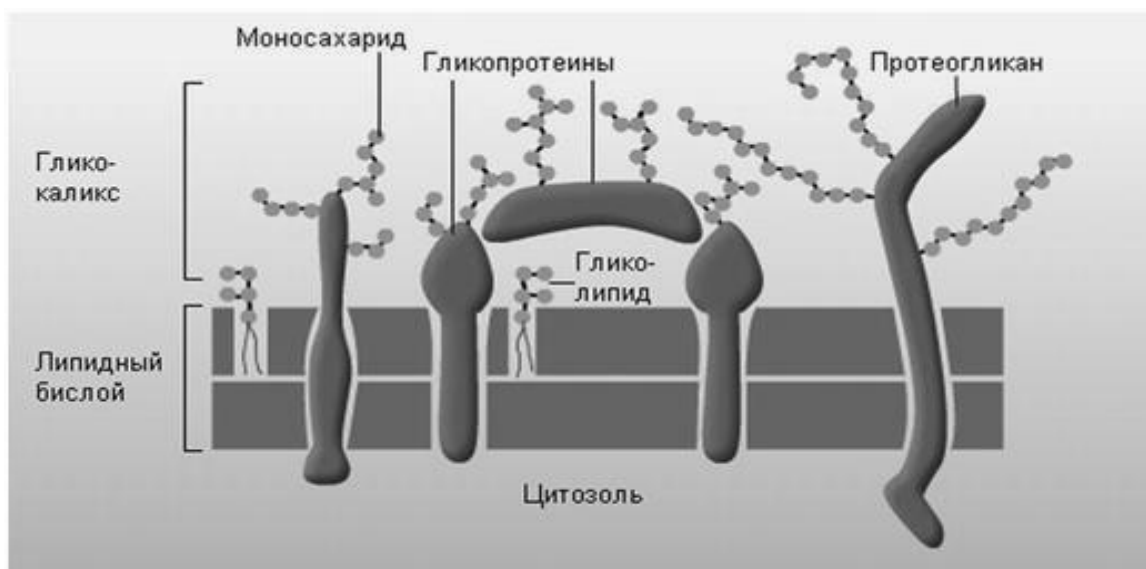


Рисунок 1. Строение гликокаликса эндотелия.

Структура и функции гликокаликса эндотелиального слоя, мембранные гликопротеины и протеоглики эндотелиальных клеток являются ключевыми факторами проницаемости мембран в различных системах и органах [255; 367]. Многочисленные исследования показали, что повреждение гликокаликса приводит к повышению проницаемости капилляров [122; 123; 153; 243; 278; 316].

Эндотелий как тонкая полупроницаемая мембрана, непрерывно вырабатывающая огромное количество необходимых для функционирования организма биологически активных веществ, является гигантским эндокринным, паракринным и аутокринным органом. Для обеспечения своих основных функций эндотелий имеет множество

специфических рецепторов и способность секретировать в кровь и окружающие ткани биологически активные вещества, интерлейкины (например, IL-1, 6, 8), факторы, активирующие моноциты, гранулоциты, макрофаги, а также различные виды коллагена, эластин, фибронектин и другие белки, составляющие основу сосудистой стенки, а также гликозаминогликаны – основу межклеточного матрикса [304; 332; 337].

Эндотелий играет центральную роль в микрососудистой дисфункции и патофизиологии сепсиса, регулируя сосудистый тонус, клеточные перемещения, коагуляцию и местный баланс между про- и противовоспалительными медиаторами [87; 101; 251; 362]. При сепсисе повреждение сосудистого эндотелия, как одной из важнейших составляющих ПОН происходит, когда в ответ на инфекцию из моноцитов и макрофагов высвобождаются провоспалительные медиаторы. Развитие тяжелого сепсиса приводит к дальнейшему прогрессированию повреждения эндотелия, что закономерно вызывает его дисфункцию вследствие прямой эндотелиальной травмы эндотоксином или в результате отрицательных эффектов провоспалительных цитокинов на эндотелиальные клетки, развитию тканевой гипоперфузии, вазодилатации и гипотензии [77; 96; 152; 187; 219; 326].

Морфологическое подтверждение эндотелиальной дисфункции было получено при проведении посмертной биопсии у пациентов, умерших от сепсиса с ОРДС, и в других исследованиях, выявивших наличие обширного апоптоза лимфоцитов и клеток кишечного эпителия у больных, причиной смерти которых была ПОН [191; 205; 220; 248; 278].

Эндотелиальные клетки (ЭК) являются одними из первых клеток в организме, которые вступают в контакт с циркулирующим бактериальными молекулами, распознают структуру патогенных бактерий и могут инициировать в ответ на их появление выброс медиаторов воспаления [250]. Клеточный ответ на бактериальные токсины обычно обеспечивает защиту от микроорганизмов, вызывающих инфекцию. При нормальных условиях

биологическая активность маркеров воспаления находится под строгим контролем специфических ингибиторов. При сепсисе этот баланс нарушается, что проявляется глубоким изменением в относительном производстве различных посредников и позволяет описывать патогенез сепсиса как дисбаланс про- и противовоспалительных медиаторов воспаления [28; 77; 97; 238; 357]. Медиаторы воспаления (TNF- α , IL-1, интерферон и др.) и гипоксия увеличивают апоптоз ЭК [117; 329]. Апоптоз эндотелиальных клеток способен индуцировать и эндотоксин (ЛПС), который связывается с сывороточными белками и образует комплекс, конъюгирующий со всеми доступными клеточными рецепторами, расположенными на мембранах макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, эндотелиоцитов. Эндотоксин активирует их, стимулируя выработку этими клетками цитокинов и других медиаторов воспалительной реакции, которые играют важную роль при формировании эндотелиальной дисфункции в любых ситуациях [46; 370]. Существует все больше доказательств того, что гибель клеток путем апоптоза, как следующей за повышением проницаемости стадии развития эндотелиальной дисфункции, играет важную роль в патогенезе тяжелого сепсиса и септического шока [8; 56; 98; 155; 229; 274; 365].

При развитии септического шока происходит распад эндотелиальной барьерной функции, сопровождающийся морфологическими изменениями эндотелия (ядерной вакуолизацией, протрузией и цитоплазматической фрагментацией), который в нормальном, физиологическом состоянии жестко регулирует трансваскулярное перемещение жидкости [251; 292; 316; 356].

Одним из самых активных регуляторов сосудистой проницаемости является оксид азота (NO). Сепсис и связанные с ним явления тканевой гипоксии обусловлены появлением при данной патологии в эндотелии прежде всего активных форм NO [112]. В микроциркуляторном русле NO защищает эндотелий сосудов от повреждающего действия эндотоксинов и фактора некроза опухоли, сдерживает чрезмерную активацию макрофагов,

тем самым способствуя ограничению синтеза избыточного количества цитокинов и сохранению баланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами, ограничивает возможности медиаторов воспаления вызывать нарушение функции паренхиматозных органов и развитие полиорганной недостаточности [268; 351]. Не случайно за открытие сигнальной роли NO группа ученых в составе R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 г. была удостоена Нобелевской премии [287]. С другой стороны - NO является одним из наиболее активных медиаторов воспаления. Его чрезмерная продукция под влиянием цитокинов способствует снижению венозного тонуса, нарушению перфузии тканей, возникновению очагов ишемии в различных органах, возникновению и прогрессированию полиорганной дисфункции. Таким образом, действие NO может быть как повреждающим, так и защитным по отношению к тканям и органам. Ингибитором NO могут выступать окисленные и гликозилированные формы липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [52; 54; 75; 85; 112; 118; 151; 253; 268; 276; 309; 349; 358].

При сепсисе и системном воспалении увеличиваются различные маркеры эндотелиальной дисфункции. В большинстве исследований уровень таких маркеров, как растворимые молекулы межклеточной адгезии, Е-селектина, NO и др., хорошо коррелирует с тяжестью воспаления и течением болезни. Однако на сегодняшний день остается неясным, превосходят ли они по значимости такие маркеры сепсиса, как например, СРБ, IL-6 и прокальцитонин (РСТ). Кроме того, как очевидно из результатов ряда исследований, маркеры эндотелиальной активации не демонстрируют специфичности сепсис-индуцированного эндотелиального повреждения и дисфункций органов [27; 70; 275; 283; 358]. Вместе с тем, диагностика эндотелиальной дисфункции (ЭД) является чрезвычайно важной и ответственной задачей, от которой зависит составление программы лечения [69; 81; 152; 206; 219; 248; 250; 275; 316; 317; 326; 328; 359]. Но методы определения большинства биомаркеров ЭД трудно воспроизводимы и, если

быть справедливым, в большей части представляют чисто научный интерес. Биохимические маркеры отражают воспаление или, точнее, лишь отдельные из многочисленных процессов, характеризующих дисфункцию эндотелия, итогом которой является повреждение эндотелиального монослоя с появлением в кровотоке циркулирующих эндотелиальных клеток [8; 12; 31; 81; 117; 299; 328; 349].

В клинической практике для оценки ЭД особое значение, по-прежнему, придают определению концентрации высокочувствительного СРБ, который синтезируется в печени и является представителем семейства белков острой фазы воспаления. Его синтез регулируется провоспалительными цитокинами: IL-1, IL-6, фактором некроза опухоли (TNF- α) [42; 89]. По данным R. Bataille (1992) СРБ достоверно отражает активность синтеза IL-6 [89]. Информационная ценность СРБ в ряду различных лабораторных показателей при оценке ЭД и риска развития связанной с ней осложнений может быть представлена в следующем виде: СРБ > отношение «ХС/ЛПНП» > ЛПНП > ХС > гомоцистеин > ЛП (a) [318].

Таким образом, располагаясь на границе между тканями и кровью, эндотелий является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксиновую агрессию. В них участвуют модифицированные липопротеины, воспалительные цитокины, хемокины, вазоактивные пептиды, нейропептиды, гладкомышечные клетки.

Некоторые исследователи пытались установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена. Известно, что эндотелиальные клетки активно взаимодействуют с липопротеинами высокой плотности (ЛПВП) и холестерином липопротеинов низкой плотности (ЛПНП). Холестерин же является необходимой составляющей всех клеточных мембран. Внесосудистые триглицериды в липопротеинах очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикронах обрабатываются эндотелиальной липазой, обеспечивая энергетическим субстратом ткани (в частности, мышцы) [154] В

последнее время неуклонно возрастает интерес относительно способности липопroteинов, особенно ЛПВП, участвовать в модуляции острой воспалительной реакции [340; 372]. Механизмы модуляции включают: связывание и нейтрализацию бактериальных токсинов, ингибирование экспрессии молекул адгезии, стимуляцию эндотелиальной синтазы окиси азота (E-NOS), защиту липопroteинов низкой плотности (ЛПНП) от пероксидативного повреждения [226]. Было показано, что уровни липопroteинов резко падают во время острофазового ответа, и это может быть связано с тяжестью и летальностью при сепсисе [9; 224; 234].

Тем не менее, еще предстоит определить, является ли снижение плазменных уровней липопroteинов просто отражением тяжести воспалительной реакции или может рассматриваться как фактор риска развития сепсиса [224; 231; 232; 355; 362]. В первом случае уровень ЛПВП может выступать в качестве прогностического маркера, а во втором - уровень ЛПВП может предсказывать и контролировать течение сепсиса [225].

1.3. Нарушения липидного обмена при сепсисе

Особое внимание исследователей к липидному обмену обусловлено следующими соображениями: во-первых, обнаружено много новых фактов, характеризующих структуру и функции липидов, их роль в организме человека в норме и при патологии; во-вторых, дислипопroteинемии – нарушения свойств и обмена различных форм липидов - лежат в основе многих серьезных заболеваний. Липиды могут образовываться в организме из углеводов и аминокислот. В плазме крови человека присутствуют 4 основных класса липидов: жирные кислоты, холестерин и его эфиры, триглицериды, фосфолипиды. Все эти вещества отличаются по строению, свойствам и функциям. Основные функции липидов - резервно-энергетическая, мембранообразующая, рецепторно-посредниковая, регуляторно-сигнальная [92; 259].

Жирные кислоты (полиненасыщенные (ПНЖК) и мононенасыщенные) – важнейший энергетический материал для многих тканей, выполняют в клетках две основные функции. Первая – структурная: чем больше ПНЖК, тем ниже вязкость мембраны и выше активность мембранных рецепторов, транспортных и сигнальных систем. Вторая – регуляторная: ПНЖК используются в качестве предшественников синтеза лейкотриенов и эйкозаноидов, которые локально регулируют функцию эндотелия [110; 127; 215; 239].

Особенно важное значение в нормализации эндотелиальной функции играют ω -3 ПНЖК, поскольку продукты окисления ω -3 ПНЖК обладают вазодилатирующим, антиагрегационным эффектом, замещают собой провоспалительные и атерогенные лейкотриены эндогенных ω -6 ПНЖК, обладают противовоспалительными свойствами и способны модулировать активность протеинкиназы C, а также T- и B-клеточный ответ, а также уменьшать тромбообразование и достоверно повышать уровень ЛПВП и изменять соотношение - общий ХС/ХС-ЛПВП [35; 86; 144; 170].

После поступления в организм ω -3 ПНЖК включаются в состав клеточных мембран всех тканей организма [209; 323]. Существуют данные о том, что ω -3 ПНЖК конкурируют с ω -6 ПНЖК за включение в клеточные мембраны, вытесняя их [95; 103; 110; 323]. Самой важной из семейства ω -6 ПНЖК является, пожалуй, арахидоновая кислота, которая при высвобождении из состава клеточной мембраны превращается в мощный клеточный медиатор в виде тромбоксана, простагландинов и лейкотриенов [179]. Способность ω -3 ПНЖК вмешиваться в метаболизм арахидоновой кислоты лежит в основе их предполагаемого противовоспалительного действия [132], наряду с которым существуют данные о возможности ω -3 ПНЖК непосредственно связываться с ядерными рецепторами, снижать синтез и секрецию цитокинов (например, IL-1 β , TNF- α , IL-6) и СРБ, участвующих в усилении воспалительной реакции [95; 103; 132; 258; 296; 354]. Установлено влияние ПНЖК на разные этапы иммунного ответа. Рыбий

жир и входящие в него ω -3 и ω -6 ПНЖК способны угнетать хемотаксис и миграционную способность нейтрофилов и моноцитов, цитотоксичность макрофагов, ингибировать биотрансформацию лимфоцитов [3; 175; 280]. ω -3 ПНЖК обладают также способностью ингибировать число активных сердечных ионных каналов, что рассматривается как их антиаритмогенное свойство [93; 315; 373].

Холестерин (ХС) по химической структуре относится к стероидам и является одной из самых «гениальных» молекул в живом организме, так как обладает огромным регуляторным влиянием на многочисленные функции организма. Он является обязательной частью метаболизма клеток. Обладая жесткостью пространственной структуры, ХС понижает жидкость и проницаемость биомембран, оказывает влияние на транспортные свойства мембран, на активность мембранных ферментов, препятствует аутоокислению мембранных липидов [11].

Холистеринодефицит повышает риск опухолевых, вирусных и других заболеваний. О проблеме гипохолестеринемии впервые стало известно в 1911 году, когда Chauffard с соавторами сообщили о снижении уровня холестерина у пациентов, которые были в "очень плохом общем состоянии" во время туберкулезной лихорадки. В 1920 году впервые появились сообщения о связи между степенью гипохолестеринемии и тяжестью инфекции [369]. Далее вплоть до 1980 года в литературе практически отсутствовали подобные сообщения до появления статьи Coombes с соавторами об изменениях липидного обмена у ожоговых больных, в которой сообщалось о снижении ЛПВП и ЛПНП и повышении ТГ между 6-ми и 10-ми сутками ожоговой болезни. Одной из причин данных изменений назывался сепсис [124]. В 2001 году была опубликована статья В. R. Gordon et al. [295], в которой низкий уровень ХС и ЛП, выявленный у 111 обследованных хирургических пациентов в критическом состоянии, имел обратную корреляцию с концентрацией IL-6, IL-2 и IL-10. Самый низкий уровень холестерина и липопротеинов даже «предсказывал» плохой

клинический исход. Впервые гипохолестеринемия была предложена в качестве предиктора плохого исхода у пациентов, находящихся в критическом состоянии. Дальнейшие исследования также показали наличие связи между снижением количества свободного ХС и тяжестью септического процесса и высокой смертностью у пациентов с ПОН [197; 214; 224; 233; 312; 313; 369].

Острое воспаление вызывает характерные изменения, направленные на снижение катаболизма ХС и его экскреции в печени. Универсальной реакцией на введение ЛПС и провоспалительных цитокинов является повышение синтеза холестерина (ХС) в печени. В статье I. Giovannini et al. (1999) [272] сообщается о том, что ими было обнаружено снижение ХС у пациентов после операции, при сепсисе, печеночной недостаточности, кровопотере и ПОН и увеличении при холестазах. Авторы проанализировали связь между холестерином, белком плазмы, СРБ, оценкой по APACHE II, наличием полиорганной недостаточности (MODS) и летальностью у 171 септического пациента. Низкие уровни ХС коррелировали с проявлениями ПОН, плазменными уровнями трансферрина, преальбумина и альбумина и уровнем СРБ и потребления кислорода [228]. Эти корреляции могут означать, что ХС может считаться надежным и дешевым воспалительным маркером. Установлено, что у пожилых лиц с уровнем холестерина выше 6.5 ммоль/л риск летального исхода при инфекциях был снижен на 50 % по сравнению с лицами, у которых уровень ХС был ниже 5 ммоль/л [369].

С.М. Dunham с соавт. (2003) также отметили связь между инфекцией и уровнем холестерина: ХС либо оставался на исходном низком уровне, либо снижался у 90% пациентов с инфекцией [136]. Mitra Baraati с соавторами (2001) показали наличие достоверно более низких значений ХС, ЛПВП и ЛПНП у пациентов септической группы при отсутствии достоверной разницы по уровню ТГ. У умерших септических больных уровень ХС был выше [119].

Низкий уровень ХС является, по-видимому, самостоятельным фактором риска развития фебрильной лихорадки, сепсиса [190; 233; 352]. Снижение уровня ХС при инфицировании делает организм более уязвимым по отношению к действию липополисахаридов (ЛПС), что неизбежно ведет к удлинению сроков госпитализации и повышению летальности [114; 197; 320; 369]. Гипохолестеринемия при тяжелых инфекциях, скорее всего, является отражением интенсивного удаления ЛПВП и ЛПНП из крови. Так как фракции ЛПОНП и хиломикроны (ХМ) меньше связывают ЛПС, то уровень ТГ при этом остается высоким. Тем не менее, по мнению многих авторов, требуются дальнейшие исследования, направленные на изучение ХС как маркера тяжести и прогноза при сепсисе [57; 61; 197; 228; 256; 285; 313; 338].

Триглицериды (ТГ) – самая компактная и богатая энергией форма липидов. Для их образования из свободных жирных кислот в жировой ткани необходима глюкоза, при недостатке которой синтез ТГ не происходит, и жирные кислоты покидают жировую ткань. Эндогенные ТГ входят в состав липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП). Триглицериды под влиянием ферментов липопротеиназ липолизуются в печени и крови. Роль ТГ при сепсисе и других критических состояниях до сих пор не изучена. В последние годы сложилось представление о том, что в условиях инфекции, эндотоксемии и системного воспаления увеличение содержания липидов и изменение профиля ЛП в крови имеют стереотипный защитный характер и способствуют выживанию организма [167]. Первым отечественным ученым, изучавшим изменение концентрации ТГ и жирных кислот у пациентов с сепсисом и септическим шоком, является Б.Р. Гельфанд [6].

Известно, что различные воспалительные стимулы, такие как бактериальные липополисахариды (ЛПС) и провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли α и β (TNF- α , TNF- β), IL-1 β , IL-6, и другие, - быстро (уже на 2-й час после введения) вызывают универсальную индукцию синтеза жирных кислот (ЖК) в печени и развитие

триглицеридемии, которая достигает максимума через 24 часа. TNF- α обладает угнетающим действием на ЛПЛ, замедляет гидролиз ТГ, усиливает мобилизацию липидов из жировых депо и осуществляет проатерогенные изменения профиля ЛП крови [61]. Помимо этого, TNF- α и IL-6 непосредственно активируют синтез ХС и увеличивают продукцию ЛПОНП в печени [7]. По мнению Е. Esteve с соавт. (2005) воспаление, сопровождающееся снижением ЛПВП и ухудшением обратного захвата ХС, может приводить к стимуляции компенсаторного ответа, который проявляется к синтезу и накоплению ЛПОНП, способного связываться с токсинами, что приводит к росту ТГ. Последнее обстоятельство, по мнению авторов, может рассматриваться как эволюционный ответ, направленный на восстановление тканей. Причем важен не сам ответ, а сохранение способности организма к его воспроизведению [167].

Так как холестерин и триглицериды не растворимы в воде, они образуют мицеллы, состоящие из одинарного или двойного слоя липидов в комплексе с белками – липопротеины (ЛП): хиломикроны, ЛОПН, ЛПНП рассматриваются как потенциально провоспалительные классы ЛП, а ЛПВП – потенциально противовоспалительный класс [24; 298]. Основная функция липопротеинов (ЛП) – транспортная. Транспорт ЛП в сосудистую стенку осуществляется через эндотелий: он обеспечивает холестерином ЛПНП не только себя, но и контролирует переход холестерина в составе ЛПНП в интиму сосуда [25].

При септических состояниях липиды становятся наиболее расходуемым источником энергии. При этом увеличивается и оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Выброс цитокинов способствует снижению утилизации жирных кислот и триглицеридов за счет подавления активности липопротеинлипазы (ЛПЛ) [28; 29; 146; 342].

Эндотелиальная активация клеток при сепсисе является ключевым фактором микрососудистой дисфункции, ведущей к ПОН. Лектин-похожие окисленные липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) как эндотелиальные

белки клеточной мембраны являются мощными медиаторами эндотелиальной дисфункции [208]. Они оказывают цитотоксическое и повреждающее действие на эндотелиальные клетки, влияют на фиксацию к нему макрофагов и стимулируют рост гладкомышечных клеток и активность многочисленных рецепторов, ингибируют подвижность макрофагов в субэндотелиальном пространстве [58]. ЛПНП легко входят в стенку артерии, пересекая эндотелиальную мембрану. Далее в стенке сосуда ЛПНП подвергаются множеству модификаций. Самым известным из них является окисление. ЛПНП также подвергаются агрегации, и их фосфолипиды подвергаются гидролизу фосфолипаз в форме лизофосфатидилхолина. Эти изменения частиц ЛПНП можно рассматривать как провоспалительный эффект. После изменения ЛПНП способствует дифференциации моноцитов в макрофаги, а последние начинают выброс различных химических веществ, в том числе цитокинов (TNF- α и IL-1), что рассматривается как провоспалительная функция ЛПНП [94].

В исследованиях проведенных Т.В. Талаевой содержание в крови модифицированных ЛПНП уже через 2 недели после инициации воспаления превышало исходное значение в 2,5 раза, а через 8 недель – в 9 раз, количество модифицированных ЛПОНП было увеличено соответственно в 2,5 и более чем в 24 раза [51].

Содержание модифицированных липопroteинов (ЛП) низкой плотности (ЛПНП) и продукция TNF- α макрофагами при инфицировании находится в прямой зависимости от активности системного воспаления и сывороточной концентрации СРБ в сыворотке крови. Кроме того повышенные концентрации TNF- α и, главным образом, окисленные ЛПНП (в т. ч. и при нормолипидемии) уменьшают синтез гепрана – ключевого компонента субэндотелиального матрикса, что увеличивает размер межэндотелиальных щелей. Даже кратковременное увеличение проницаемости эндотелия для ЛПНП значительно усиливает ЭД. Так, усиленное поступление липополисахарида (ЛПС) в кровь с повышением

уровня СРБ и окисленных ЛПНП, захватывающихся макрофагами с образованием пенистых клеток, наблюдалось при периодонтите пропорционально его активности. У пациентов с выраженным периодонтитом отмечали типичный проатерогенный профиль ЛП крови: уменьшение содержания холестерина (ХС) ЛП высокой плотности (ЛПВП) и отношения ХС ЛПВП/ХС ЛПНП, наличие мелких плотных частиц ЛПНП и высокую концентрацию иммунных комплексов, содержащих ЛПНП и захватывающихся макрофагами [314].

ЛПОНП ведут себя во многом так же, как ЛПНП. Они входят в субэндотелиальное пространство, где претерпевают изменения, способствуя дифференциации моноцитов в макрофаги и затем в пенистые клетки. Как и ЛПНП липопотеины очень низкой плотности рассматриваются как провоспалительная фракция ЛП [298].

ЛПВП защищают эндотелиоциты от апоптоза путем блокирования митохондриального апоптического каскада посредством ингибирования активных радикалов O_2 [29; 195; 222; 226; 291; 295; 368]. ЛПВП вместе с лизоцимом, интерфероном и $\alpha 2$ -макроглобулинами рассматриваются как эндотоксинсвязывающий элемент крови, противостоящий эндотоксиновой агрессии, при этом у ЛПВП установлена большая конкурентоспособность в отношении ЛПС [172]. ЛПВП играют одну из ключевых ролей в поддержании целостности и гомеостаза сосудистой стенки [78; 147; 226; 347]. Кроме того, «защитный» эффект ЛПВП проявляется в способности ингибировать окисление ЛПНП, что является важным шагом в предотвращении развития воспаления, и рассматривается как явно противовоспалительное свойство ЛПВП [340].

Сывороточные уровни ЛПВП при поступлении в стационар возможно позволяют прогнозировать развитие тяжелого сепсиса. Предполагается, что низкий уровень холестерина ЛПВП в ранних стадиях инфекции может защитить от развития сепсиса и эта гипотеза должна найти свое подтверждение в будущих исследованиях. Длительное снижение уровня

холестерина ЛПВП в процессе развития СВР связывают с неблагоприятным клиническим результатом для пациентов в критическом состоянии, инфекцией дыхательных путей и ожоговых больных и отрицательно коррелирует с продолжительностью пребывания в стационаре и ОРИТ [114; 116; 190; 214; 225; 226; 230; 232; 234; 256; 261; 285]. Снижение уровня ЛПВП при сепсисе может приводить к прогрессирующему развитию полиорганной недостаточности и смерти [338; 340]. В экспериментальном сепсисе у мышей было показано, что введение ЛПВП повышало их выживаемость [80].

В ряде исследований указывается, что активация эндотелиальной липазы при воспалении может приводить к снижению ЛПС-связывающей функции ЛПВП, и первостепенное значение при прогрессировании СВР приобретают ЛПОНП, уровень которых значительно возрастает [49; 146; 216].

Нарушение обмена липопротеинов при развитии септического состояния может иметь большое значение и представлять угрозу для функции миокарда. Ключевую роль при этом играет уровень ЛПОНП, так как в физиологических условиях, глюкоза и жирные кислоты являются основным субстратом для преобразования энергии в сердце. Однако роль ЛПОНП изучена на сегодняшний день не полностью. Увеличение концентрации ЛПОНП в сердечной мышце может рассматриваться как один из ответственных механизмов адаптации сердечного метаболизма. Снижение ЛПОНП в миокарде при сепсисе может приводить к сокращению энергетических запасов, к нарушениям метаболизма сердца и развитию дисфункции сердечной мышцы. В этом исследовании было четко показано, что IL-1 β является ключевым медиатором ЛПС-индуцированной деактивации ЛПОНП [113].

Основной целью исследования бразильских ученых (V.C. Cintia et al., 2010) было оценить, является ли изменение уровней ЛП крови прогностическим фактором риска для развития тяжелого сепсиса, и имеется ли связь между изменениями ЛП и летальностью. Было обследовано 1719

пациентов с сепсисом. Это исследование показало, что низкая концентрация холестерина ЛПВП может быть фактором риска для развития тяжелого сепсиса и может иметь связь с летальностью [225]. Были также подтверждены результаты предыдущих исследований, которые демонстрировали значительные колебания уровней ТГ, ХС, апо-липопротеинов, фосфолипидов и транспортных белков у пациентов с тяжелым сепсисом [61; 192; 194; 214; 222; 224; 234; 256; 285].

Ответ макроорганизма на различные инфекции, травмы, аллергены характеризуется специфическими изменениями липидного обмена, приводящими в конечном итоге к сохранению энергетически важных субстратов в условиях пищевого голода и энергетического дефицита. Поэтому метаболические и иммунные пути регуляции имеют общие точки пересечения. Многие гормоны, цитокины, сигнальные белки и биологически активные липиды могут функционировать как факторы, регулирующие энергетический и липидный обмен и одновременно иммунный ответ [146]. Имеющиеся в литературе данные о влиянии липидного обмена на иммунологическую реактивность организма отличаются крайней противоречивостью и содержат сведения как о развитии метаболической иммунодепрессии, так и об активации функции иммунной системы. Интерес к проблеме существует уже более 30 лет. Считается, что наиболее выраженным влиянием на иммунный ответ обладают незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК): линолевая, линоленовая и арахидоновая. Имеются данные об аналогичном действии олеиновой кислоты. При этом избыточное потребление ПНЖК приводит к более выраженной иммуносупрессии. Влияние незэтерифицированных жирных кислот на состояние иммунной системы связано, главным образом, с их участием в биосинтезе и, в меньшей мере, - с их энергетической ценностью. Предполагается, что гуморальный ответ, в целом, является более чувствительным к изменениям липидного обмена [19].

Данные литературы об участии липидов в компенсаторных реакциях макроорганизма и в регуляции активности клеточного иммунитета явились предпосылкой для установления значимости нарушений липидного обмена и системы иммунитета в механизме возникновения и развития инфекционного процесса. Анализ иммунного статуса, функционально-метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов и липидного обмена у больных с осложнённым течением острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости, гнойными поражениями кожи и подкожной клетчатки показал, что максимальное увеличение свободного холестерина и его эфиров с одновременным снижением НЭЖК, β - и пре- β -липопротеидов соответствовало более тяжёлому клиническому состоянию больных [28; 71].

Изменения липидного обмена при воспалении «тканеспецифичны». В жировой ткани при воспалении происходит активация липолиза и мобилизация жирных кислот (ЖК), которые утилизируются и эстерифицируются в печени, а затем в составе ЛПОНП секретируются в кровь [60]. В печени и других тканях бактериальная инфекция или введение провоспалительных цитокинов вызывают резкое повышение синтеза и снижение окисления ЖК, что сопровождается ростом активности микросомальной, но спадом митохондриальной ацетил-КоА-синтазы [260]. В клетках сердца и скелетной мускулатуры наблюдается снижение утилизации ЖК и их митохондриального окисления, что сопровождается усилением накопления и утилизации глюкозы как основного энергетического субстрата. Снижение уровня ЖК в этих тканях частично объясняется снижением уровня м-РНК белков транспорта и связыванием ЖК и ацетил-КоА-синтазы при действии IL-1 и TNF- α [146]. В крови при введении животным ЛПС и цитокинов наблюдается повышенный уровень ЛПОНП и низкий уровень апопротеина-Е (апо-Е) в богатых ТГ липопротеинах [224].

Возрастание резистентности к тяжелой инфекции у лиц с увеличенным содержанием ЛП в определенной мере связано с их способностью

активировать макрофаги, повышать их реакционную способность и продукцию провоспалительных цитокинов [60; 146; 226].

Характер изменений обмена ЛП в условиях воспаления имеет существенные отличия от того, который наблюдается при классическом течении атеросклероза. Прежде всего, параллельно с повышением уровня в крови медиаторов воспаления (СРБ, IL-6, фибриногена) увеличивается концентрация триглицеридов в апо-В-содержащих ЛП (ЛПОНП, ЛП промежуточной плотности (ЛППП), ЛПНП), тогда как в большинстве случаев между активностью системного воспаления и содержанием общего ХС и ХС ЛПНП нет зависимости или же она имеет обратный характер. Связь выраженности атеросклеротического поражения с уровнем ТГ в апо-В-содержащих ЛП значительно более сильная, чем с уровнем ХС в них [231]. В условиях системного воспаления не только изменяется профиль ЛП крови, но происходит и их модификация. Однако большинство исследователей полагает, что окисление ЛП непосредственно в циркуляции невозможно в связи с высоким антиоксидантным потенциалом плазмы и осуществляется непосредственно в стенке сосуда только после их фиксации матриксными белками. Приведенные данные подтверждают существующие мнения о том, что низкий уровень ХС является самостоятельным фактором риска развития фебрильной лихорадки, сепсиса и ведет к повышению летальности [320].

Участие переносчиков липидов в плазме в системной воспалительной реакции также не ясно. Липополисахарид-связывающий белок известен как основной нейтрализатор бактериальных токсинов и является частью врожденного иммунного ответа [61]. Другие белки, такие как белок – переносчик холестерина относятся к семейству транспортных белков, структурно и физиологически похожи на липополисахарид-связывающий белок, и тоже способны связывать токсины [225]. Экспериментальные исследования на животных сообщают о снижении активности транспортных белков (СЕРТ) при развитии системного воспаления и их защитных возможностях при сепсисе, что приводит к изменениям в липопротеинах

высокой плотности (ЛПВП), их сохранению и увеличению. В исследовании P.M.Casita et al. на мышах (2008) было показано сродство между транспортными белками (СЕРТ) и ЛПС, а также возможность ингибировать выброс цитокинов макрофагами в зависимости от дозы СЕРТ [194]. Аналогичные результаты имеются в единичных исследованиях у человека [71].

В целом, имеющиеся данные не исключают, что расстройства липидного обмена, в частности, холестерина, β -липопротеидов, фосфолипидов и ПНЖК, играют одну из ведущих ролей в генерализации системного воспаления, что усугубляет клиническое течение инфекционного процесса и способствует развитию септических осложнений. Вместе с тем не доказано, являются ли изменения в плазме показателей холестерина и липопротеинов просто отражением тяжести воспаления, являются ли они феноменом других регуляторных процессов, или же являются непосредственной причиной в изменении ответной реакции на воспаление, оказывая прямое влияние на смертность при сепсисе [130; 285; 313; 338]. Возможно, увеличение концентрации липидов у септических больных может рассматриваться как важный терапевтический вариант профилактики и лечения сепсиса [197; 300].

1.4. Связь липидного обмена с эндотелиальной дисфункцией и нарушениями углеводного обмена

В доступной литературе практически не рассматриваются вопросы взаимосвязи дисфункции эндотелиальных клеток, дислипидотеинемии и нарушений углеводного обмена при сепсисе. Обмен липидов и углеводов хорошо изучен, но он существенно меняется у пациентов в критическом состоянии в рамках развития синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, который представляет собой генерализованную метаболическую реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания развития воспаления, иммунных реакций, регенерации тканей [15]. Ряд

клинических исследований показали связь между липидным, углеводным обменом и системным воспалением, поскольку в последние годы неоднократно высказывалось предположение, что проатерогенное действие системного воспаления может в значительной степени быть связанным с его способностью нарушать обмен углеводов [2].

Наиболее часто возникающим клиническим проявлением расстройств углеводного обмена является спонтанная (стрессовая) гипергликемия, при которой выработка глюкозы в печени увеличивается в ответ на выброс адреналина, норадреналина, глюкагона и кортизола. При развитии критических состояний отмечается увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются глутамин, аланин, глицин и серин. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы, синтез инсулина не увеличивается, что и приводит к спонтанной гипергликемии. Гипергликемия неизбежно ведет к гликолизированию и ускорению катаболизма ЛПВП, окислению ЛПНП и дисфункции эндотелия [15; 33; 38; 40; 211; 341].

Снижение утилизации СЖК при сепсисе сопровождается ухудшением кетогенеза – одного из важнейших источников энергии для периферических клеток при любом критическом состоянии. Эфиры накапливающихся СЖК угнетают функцию пируват-дегидрогеназного комплекса, способствуют развитию внутриклеточного ацидоза, накоплению лактата и пирувата. Наконец, активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), которая ответственна за превращение триглицеридов (ТГ) в СЖК в периферических клетках, при сепсисе значительно снижается. В конечном итоге развиваются гиперлипидемия, гипергликемия, гиперлактатемия (рисунок 2) [341].

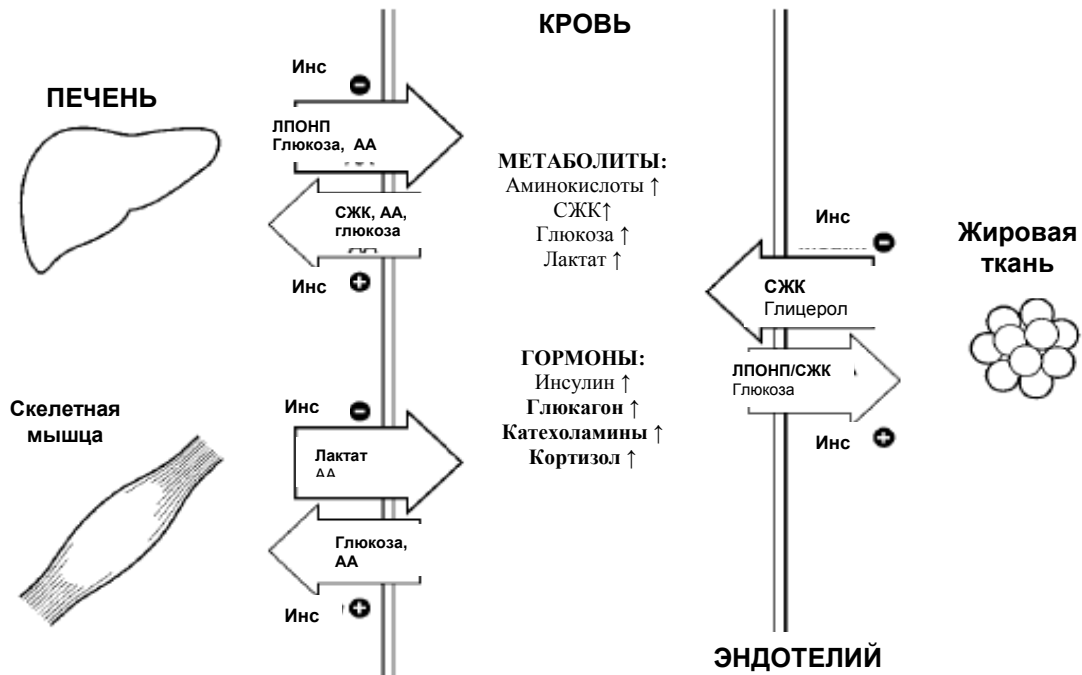


Рисунок 2. Сепсис-индуцированные изменения в обмене гормонов и метаболитов [341]. Стрелки на эндотелиальном барьере указывают направление метаболического потока (ЛПОНП - липопroteиды очень низкой плотности; Инс – инсулин; СЖК – свободные жирные кислоты; АА - аминокислоты).

Установленная взаимосвязь тяжести состояния и повышения содержания глюкозы в крови длительное время рассматривалось в качестве адаптивной реакции на повреждение, не требующее неотложной коррекции. На сегодняшний день эта позиция пересматривается. Совершенно очевидно, что критическое состояние сопровождается развитием инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе и гипергликемией [33; 38; 40; 51], что в свою очередь ассоциируется с повышением летальности [137; 196]. Избыточная концентрация глюкозы приводит к ряду метаболических осложнений: гиперосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени вследствие активизации процессов липогенеза, увеличению продукции углекислоты. Острая гипергликемия влияет и на течение воспаления. В исследованиях на людях доказано, что увеличение концентрации глюкозы до

15 ммоль/л в течение 5 часов сопровождается ростом СРБ, IL-6, IL-18, TNF- α , что ведет к усилению воспалительной реакции [41; 368].

У пациентов в критическом состоянии наблюдается также нарушение метаболизма инсулина. U.N. Das (2002) показал, что инсулин и глюкоза влияют на нейтрофильную активность, уровень свободных радикалов, уровень цитокинов и их активность, продукцию NO и моделируют синтез свободных жирных кислот [130; 131].

Инсулинорезистентность (ИР) – одна из характерных особенностей метаболических нарушений при сепсисе. Нарушение чувствительности к инсулину и гипергликемия при сепсисе приводят к сдвигу обменных процессов в сторону гликогенолиза, липолиза и протеолиза [241; 247]. Существует две гипотезы взаимосвязи эндотелиальной дисфункции и инсулинорезистентности. Сторонники первой гипотезы утверждают, что дисфункция эндотелия вторична по отношению к имеющейся инсулинорезистентности. При гипергликемии в эндотелиальных клетках активируется фермент протеинкиназа-C, который увеличивает проницаемость сосудистых клеток для белков и нарушает эндотелий-зависимую релаксацию сосудов. Сторонники другой гипотезы считают, что дисфункция эндотелия является не следствием, а причиной развития ИР и связанных с ней состояний (гипергликемии, дислипидемии). Действительно, для того чтобы соединиться со своими рецепторами, инсулин должен пересечь эндотелий и попасть в межклеточное пространство. В случае первичного дефекта эндотелиальных клеток трансэндотелиальный транспорт инсулина нарушается. Следовательно, может развиваться состояние ИР. В таком случае ИР будет вторичной по отношению к эндотелиопатии (рисунок 3). До настоящего времени не получено достаточных данных в пользу первичной или вторичной роли эндотелиопатии в генезе инсулинорезистентности [55].

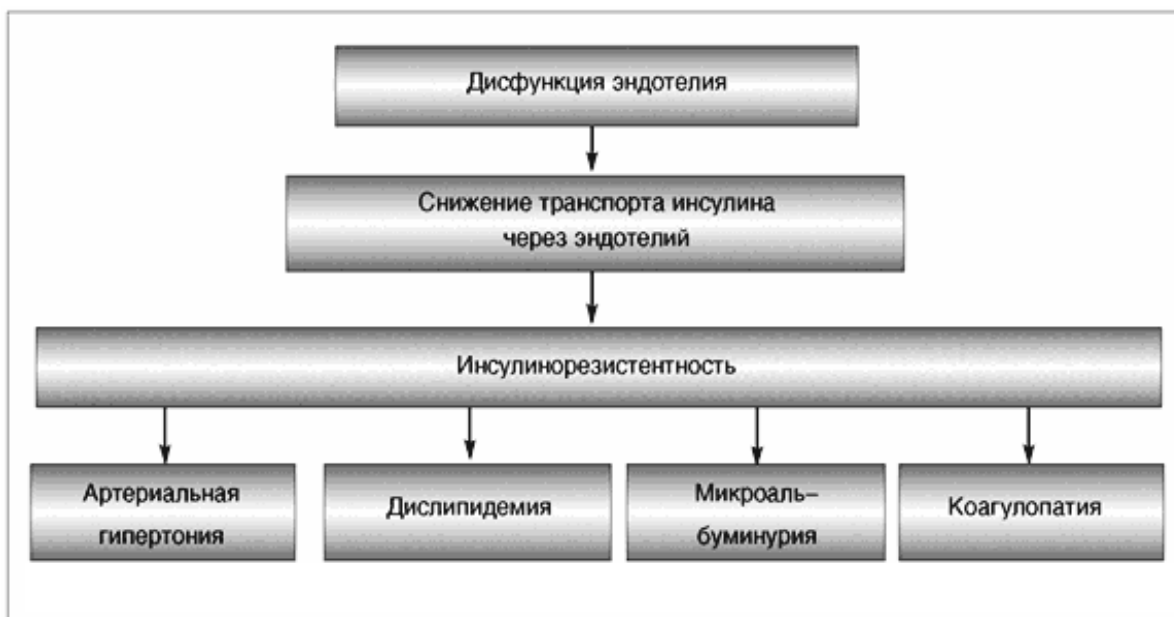


Рисунок 3. Возможная роль дисфункции эндотелия в развитии синдрома инсулинорезистентности [55].

Исследование гипергликемии при сепсисе в ранних клинических исследованиях показало улучшение выживаемости пациентов при условии жесткого контроля уровня глюкозы в крови, что нашло свое отражение и в принципах терапии тяжелого сепсиса SSC-2008 [41; 131; 324; 325]. Последующие многоцентровые когортные исследования оценки интенсивного контроля гликемии у больных в критическом состоянии показали разнонаправленные результаты. Большинство из них демонстрировало, что жесткий контроль гликемии в результате увеличивал смертность [40; 41; 82; 138; 139; 181; 182; 198; 201; 211; 212; 217; 235; 241; 247; 265; 348].

Очевидно, что гипергликемия и сопутствующая ей дислипидемия усугубляют дисфункцию эндотелиальных клеток, поэтому устранение (или коррекция) этих факторов, безусловно, будет способствовать улучшению функции эндотелия.

1.5. Возможные пути терапевтической коррекции дислипидемии у пациентов с тяжелым сепсисом

Сепсис на современном этапе рассматривается как "кладбище" фармацевтических открытий, потому что большинство препаратов, которые казались перспективными в исследованиях на животных и *in vitro*, оказались малоэффективными или вовсе неэффективными у людей. Это доказывает существующее недостаточное понимание сепсиса и необходимость поиска новых методов диагностики и лечения [77; 294; 297; 371]. Такие компоненты интенсивной терапии сепсиса как своевременное выявление и санация очага инфекции, а также максимально раннее (не позднее 6 часов) назначение антибактериальных средств согласно современным протоколам с исходным исследованием крови на стерильность, оценка исходного кислородного долга посредством измерения лактата не вызывают сомнения [43]. Другие, такие как выбор инфузионного раствора и количество объемной нагрузки, соответствующих типу выявленных нарушений гемодинамики при сепсисе, и по сегодняшний день остаются предметом напряженных дебатов и клинических исследований [77; 173; 255; 286; 325; 343; 344]. Необходимость ранней нутритивной терапии у пациентов в критическом состоянии на сегодняшний день не поддается сомнению, хотя и в этом направлении постоянно проводится большое количество исследований [14; 16; 34; 140; 141; 156; 157; 165; 166; 176; 184; 188; 236; 264; 266; 345].

Одним из новых подходов в интенсивной терапии тяжелой системной воспалительной реакции у больных с сепсисом является использование новых, так называемых, сбалансированных (с физиологическим соотношением ω -3 и ω -6 жирных кислот) жировых эмульсий [17; 18; 39; 72; 83; 107; 111; 207; 269; 281; 282; 289; 321; 338]. Влияние сбалансированных жировых эмульсий на метаболизм предшественников медиаторов системной воспалительной реакции, по-видимому, может оказывать влияние на течение тяжелой СВР и сепсиса. Поэтому данное поколение жировых эмульсий по праву может быть отнесено к, так называемому, фармакологическому

клиническому питанию, поскольку жиры третьего поколения, кроме обеспечения организма энергосубстратами, позволяют оказывать фармакологическое по своему механизму воздействие на систему про- и противовоспалительных медиаторов (рисунок 4) [184; 185; 270].

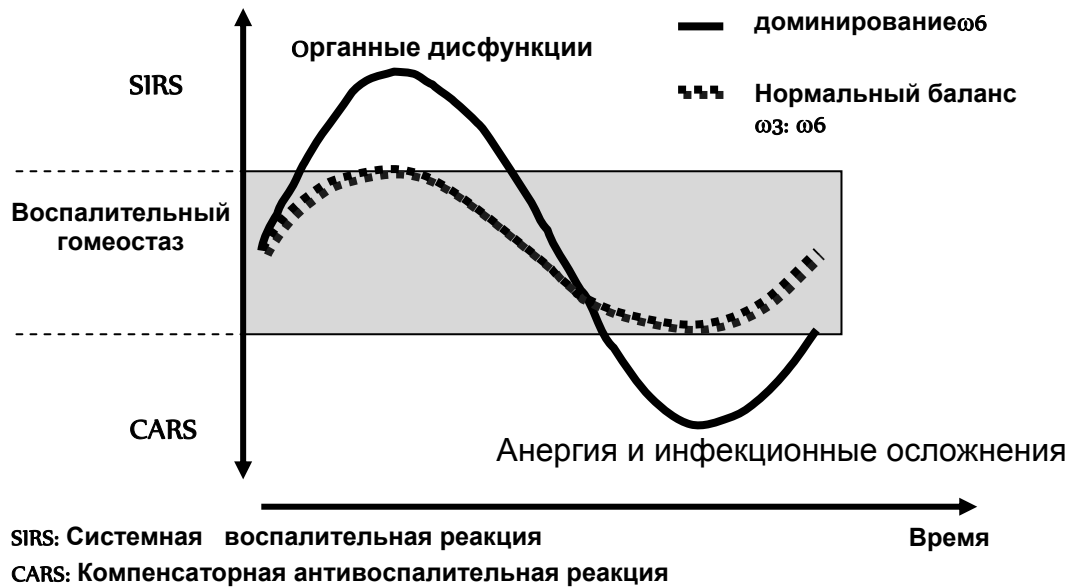


Рисунок 4. Понятие о воспалительном гомеостазе с позиций дисбаланса между медиаторами системного провоспалительного и противовоспалительного ответа [185].

Изменение соотношения ω -3 и ω -6 жирных кислот может приводить к нормализации соотношения про- и противовоспалительных эйкозаноидов — продуктов жирных кислот, таких как лейкотриены, простагландины, тромбоксаны и липоксины, что было показано в многочисленных исследованиях [50; 165; 185; 239; 261; 363].

Эффекты сбалансированных жировых эмульсий для парентерального питания пациентов сепсисом широко не изучены. Появление липидных эмульсий в качестве компонента терапии стало чрезвычайно важным шагом в лечении критических состояний, но требует дальнейшего глубокого изучения у разных категорий пациентов [10; 34; 39; 218; 273; 293; 321; 339]. В последнее время наблюдается повышенный интерес к липидному компоненту парентерального питания, поскольку он не только поставляет

энергию, но и обладает биологически активными молекулами жирных кислот [105; 177; 189; 223].

Использование ω -3 ПНЖК как компонента парентерального питания у хирургических больных демонстрировало улучшение состояния больных [83; 192; 193], уменьшение признаков воспаления и снижение сроков пребывания в ОРИТ и стационаре [79; 104; 106; 108; 109; 168; 171; 174]. L. Тарру с соавт. (2006) показали, что ω -3 ПНЖК хорошо переносятся, но обладают лишь ограниченным метаболическим воздействием на больных в критическом состоянии [244]. Напротив, H. Antebi с коллегами (2004) продемонстрировали, что использование рыбьего жира у пациентов, требующих интенсивной терапии и полного парентерального питания, ассоциируется с улучшением функции печени и состоянием антиоксидантной системы организма [227], что нашло подтверждение в других исследованиях [121]. В исследованиях K. Mayer (2003) указывалось на снижение интенсивности воспаления за счет снижения TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-10 в культуре моноцитов у пациентов с сепсисом, получавших сбалансированные жировые эмульсии в сравнении с септическими больными, получавшими жировые эмульсии на основе соевого масла [263; 270]. Указания на клинические исходы в исследованиях отсутствовали.

Противовоспалительные свойства ω -3 ПНЖК были описаны и подробно рассмотрены в других работах [79; 84; 104; 106; 145]. A. R. Heller с соавторами (2006) сообщили о наличии дозозависимого эффекта парентерального питания, содержащего ω -3 ПНЖК, на продолжительность госпитализации и смертность больных в критическом состоянии [261]. S. Friessecke с коллегами (2008) показали, что использование сбалансированных жировых эмульсий у пациентов в критическом состоянии не имело никакого влияния на маркеры воспаления, клинический исход, включая тяжелые инфекции, требующие продленной ИВЛ, в сравнении с эмульсиями типа МСТ/ЛСТ [176]. В противоположность этому использование рыбьего жира в парентеральном питании у пациентов с панкреонекрозом приводило к

снижению воспалительной реакции, улучшению функции дыхания и снижению времени непрерывной ПЗТ. В работе X.Wang (2008) показано положительное влияние ω -3 ПНЖК на течение тяжелого острого панкреатита [262], а в работе J. A. Stephenson (2013) и др. - их положительное мультифакторное влияние у пациентов с раковыми заболеваниями [135; 200; 254; 288; 330; 337]. V. Barbosa с соавторами в публикации 2010 показали достоверное снижение плазменных концентраций IL-1 β , IL-6 (особенно!), IL-10, TNF- α при использовании ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 в сравнении с группой МСТ/ЛСТ, которая характеризовалась снижением только IL-1 β и TNF- α . По продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ группы между собой не отличались, госпитальный койко-день был существенно ниже у пациентов, получавших сбалансированные жировые эмульсии [142].

Использование жировых эмульсий с ω -3 ПНЖК и ранее подтверждало снижение уровня воспалительных цитокинов и эйкозаноидов [168; 176; 184; 199; 204; 244; 262; 263; 270], длительности пребывания больных в стационаре [168] и улучшение клинических исходов, в том числе у пожилых пациентов ОРИТ [111; 321; 176; 240; 267; 302; 322]. A. Nagi (2010) с коллегами, использовавшие в качестве компонента парентерального питания жировые эмульсии с разным соотношением ω -3 и ω -6 ПНЖК, показали, что ω -3 ПНЖК эффективно включаются в состав мембранных фосфолипидов, что приводило к увеличению соотношения «эйкозапентоеновая кислота: арахидоновая кислота» и снижало содержание арахидоновой кислоты, имело позитивные изменения в продукции лейкотриенов, в частности лейкотриенов В₄ и В₅ [331]. Хотя полученные результаты показывают, что парентеральное введение ω -3 ПНЖК, в частности эйкозапентоеновая кислота, может модулировать уровни эйкозаноидов с соответствующей биологической противовоспалительной активностью, не исключено их влияние на иммунный ответ клеток посредством регуляции факторов транскрипции,

факторов экспрессии генов и других эффекторов врожденного иммунитета [79; 133; 281; 364; 366].

Существуют также сведения о влиянии энтерального питания с повышенным содержанием рыбьего жира на снижение степени воспаления, улучшение газообмена и клинического исхода у пациентов, находящихся на ИВЛ и с ОРДС/СОЛП [62; 143; 148; 150; 257; 262; 346].

Мета-анализ Lorenzo Pradelli, касающийся сравнительной оценки использования ω -3 ПНЖК и стандартных липидных эмульсий в качестве компонента парентерального питания в 23 исследованиях (1502 пациента, из которых 762 находились в ОРИТ), показал статистически значимое снижение частоты инфекций и сроков пребывания в ОРИТ и стационаре. Другие полезные эффекты включали снижение маркеров воспаления, улучшение функции легких, функции печени, окислительного статуса и фосфолипидного состава плазмы крови и тенденция к снижению частоты развития почечной дисфункции. Статистически значимой разницы по уровню летальности между группами больных получавших стандартные и сбалансированные жировые эмульсии не выявлено [171].

Исследование LIPOS (the Lipid Infusion and Patient Outcomes in Sepsis [LIPOS] study – рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое, II фаза, 2009) было основано на имеющихся доклинических данных о том, что липопротеины могут связывать и нейтрализовать эндотоксин, и экспериментальных исследованиях на животных, показавших, что введение липопротеинов снижало их летальность. Поводилось изучение безопасности и эффективности 3-дневной инфузии липидов (эмульсии, богатой фосфолипидами - GR270773) у пациентов с подтвержденным или предполагаемым грам-отрицательным тяжелым сепсисом, их влияние на исход. В связи с увеличением серьезных побочных эффектов от введения высоких доз фосфолипидов исследование было прекращено досрочно. Не было получено никакой разницы по развитию ПОН и показателю 28-

суточной летальности при лечении высокими и низкими дозами фосфолипидов в сравнении с плацебо [149].

Авторы многих исследований отмечают, что для верной клинической оценки эффектов липидных эмульсий требуется проведение большего числа качественных, хорошо спланированных исследований. В частности, в публикации W. Manzanares с соавт. (2013) указывается, что, несмотря на имеющиеся данные о влиянии сбалансированных липидных эмульсий на исход и сроки вентиляции у пациентов в критическом состоянии, имеющихся знаний недостаточно для рекомендаций рутинного использования парентерального питания, в схему которого обязательно должны быть включены ω -3 ПНЖК [269].

Однако немалое количество полученных позитивных результатов исследований указывает на возможное и необходимое включение их в состав парентерального и энтерального питания у пациентов в критическом состоянии, в том числе у септических больных [32; 36; 249; 271; 374; 177; 321]. При этом данные качественных (проспективных, рандомизированных, контролируемых) клинических исследований по оценке эффективности новых липидов у пациентов с тяжелым сепсисом отсутствуют и зачастую рассуждения о целесообразности их применения при сепсисе строятся на умозаключениях авторов или результатах экспериментальных работ. На сегодняшний день имеется противоречивая информация о влиянии ω -3 ПНЖК на маркеры воспаления и клинические исходы у пациентов с сепсисом. До сих пор клиническое значение парентеральных жировых эмульсий не ясно. Эта область представляет собой открытое поле для науки и дальнейших экспериментов и испытаний.

Таким образом, сепсис остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Эндотелий, играющий центральную роль в микрососудистой дисфункции и патофизиологии сепсиса, является плацдармом, на котором разворачиваются все процессы, характеризующие эндотоксиновую агрессию. Диагностика эндотелиальной дисфункции (ЭД)

при сепсисе остается чрезвычайно важной задачей. Большой интерес вызывают попытки установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена. Имеющиеся в литературе данные позволяют предположить одну из возможных ведущих ролей расстройств липидного обмена в генерализации системного воспаления. Предстоит определить, является ли снижение плазменных уровней липопротеинов просто отражением тяжести воспалительной реакции или может рассматриваться как фактор риска развития сепсиса. Несмотря на то, что достижения в области молекулярной биологии обеспечили более точное понимание сложности механизмов патогенеза, использование этой информации для обоснования новых эффективных методов лечения зачастую является сложным. Биомаркеры сепсиса и ЭД должны обладать хорошей чувствительностью и специфичностью, возможностью измерения, доступностью, воспроизводимостью. Диагностика нарушений липидного обмена при сепсисе, являясь доступной лабораторной технологией, может способствовать выявлению новых критериев тяжести септического процесса для оценки вероятных предикторов клинического исхода заболевания и оптимизации различных направлений интенсивной терапии. Одним из новых, доступных для клинического использования, подходов в лечении пациентов с тяжелым сепсисом может явиться использование сбалансированных жировых эмульсий. Все это определило цель и задачи настоящего исследования по оценке клинической значимости расстройств жирового обмена и реальных терапевтических эффектов новых липидных субстанций у пациентов с тяжелым сепсисом в отделениях реанимации и интенсивной терапии.

Глава 2. Материалы и методы исследования

2.1. Клиническая характеристика больных

Научно-исследовательская работа (регистрационный номер ВНИЦ - № 01201151742) выполнена по инициативному плану ГБОУ ВПО УГМУ МЗ РФ на базе отделения реанимации и анестезиологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» (ГБУЗ СО «СОКБ № 1») г. Екатеринбурга в период с 2007 года по 2013 год.

Дизайн исследования: проспективное, сравнительное, контролируемое, рандомизированное.

Критерии включения были определены в соответствии с клинико-лабораторными критериями сепсиса и классификации, предложенными согласительной конференцией Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины — ACCP/SCCM (2003) [73; 305] , и утвержденными согласительной конференцией РАСХИ (2010) [48], и предполагали наличие:

- очага инфекции;
- признаков системной воспалительной реакции;
- признаков полиорганной недостаточности, в соответствии с критериями A. Baue et al. (2000) [90].

- Критерии исключения:
- рефрактерный шоковый синдром,
 - декомпенсированная сопутствующая патология сердца, легких, печени и почек,
 - острый период ОНМК, ЧМТ,
 - беременность,
 - ТЭЛА, мезентериальный тромбоз,
 - ВИЧ/СПИД,
 - наличие онкологических заболеваний,
 - прием статинов,

- декомпенсированный сахарный диабет.

В исследование было включено 177 пациентов, у которых при поступлении был диагностирован сепсис с явлениями полиорганной недостаточности по 2 и более системам. В течение 1-х суток 6 человек были исключены в связи с летальным исходом в первые 24 часа, и еще 9 пациентов - в связи с диагностикой у них ВИЧ/СПИД (рисунок 2.1.1). Таким образом, исследование проведено у 162 пациентов, средний возраст которых составил 42.30 ± 1.21 лет ($M \pm \delta$) и колебался от 18 до 74 лет. Пациенты мужского пола составили 53,7%. Распределение пациентов по полу и возрасту представлено в таблице 2.1.1.

Таблица 2.1.1 - Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст	Число мужчин	Число женщин	n	%
18 - 29 лет	14	30	44	27.16
30 - 39 лет	15	13	28	17.28
40 - 49 лет	19	12	31	19.14
50 - 59 лет	21	15	36	22.22
60 - 69 лет	12	4	16	9.88
Более 70 лет	4	3	7	4.32
Всего...	85 (53.7%)	77 (46.3%)	162	100

Из представленных данных очевидно преобладание лиц средней возрастной группы. Так на долю пациентов от 30 до 60 лет приходилось 58.6%, в то время как доля пациентов возрастного диапазона до 30 лет составила 27.2 %, а старше 60 лет – только 14.2 %. При анализе распределения пациентов по половому признаку преобладали мужчины в возрасте после 40 лет (34.6%).

Все пациенты были перегоспитализированы в РАО ГБУЗ СО «СОКБ № 1» из ОРИТ ЛПУ Свердловской области. Длительность госпитализации больных в областных учреждениях здравоохранения до момента перевода в ОРИТ ГБУЗ СО «СОКБ №1» составила в среднем ($M \pm \delta$) 7.64 ± 0.63 суток (от 1 до 50 суток). Продолжительность интенсивного наблюдения и лечения

пациентов с тяжелым сепсисом в РАО ГБУЗ СО СОКБ № 1 составила в среднем ($M \pm \delta$) 11.65 ± 0.58 суток (от 2 до 39 суток), длительность ИВЛ – 8.94 ± 0.55 суток (от 0 до 36 суток), а продолжительность стационарного лечения – 23.1 ± 1.13 суток (от 2 до 63 суток).

Разделение пациентов на подгруппы в зависимости от первичной локализации очага инфекции представлено на рисунке 2.1.1.

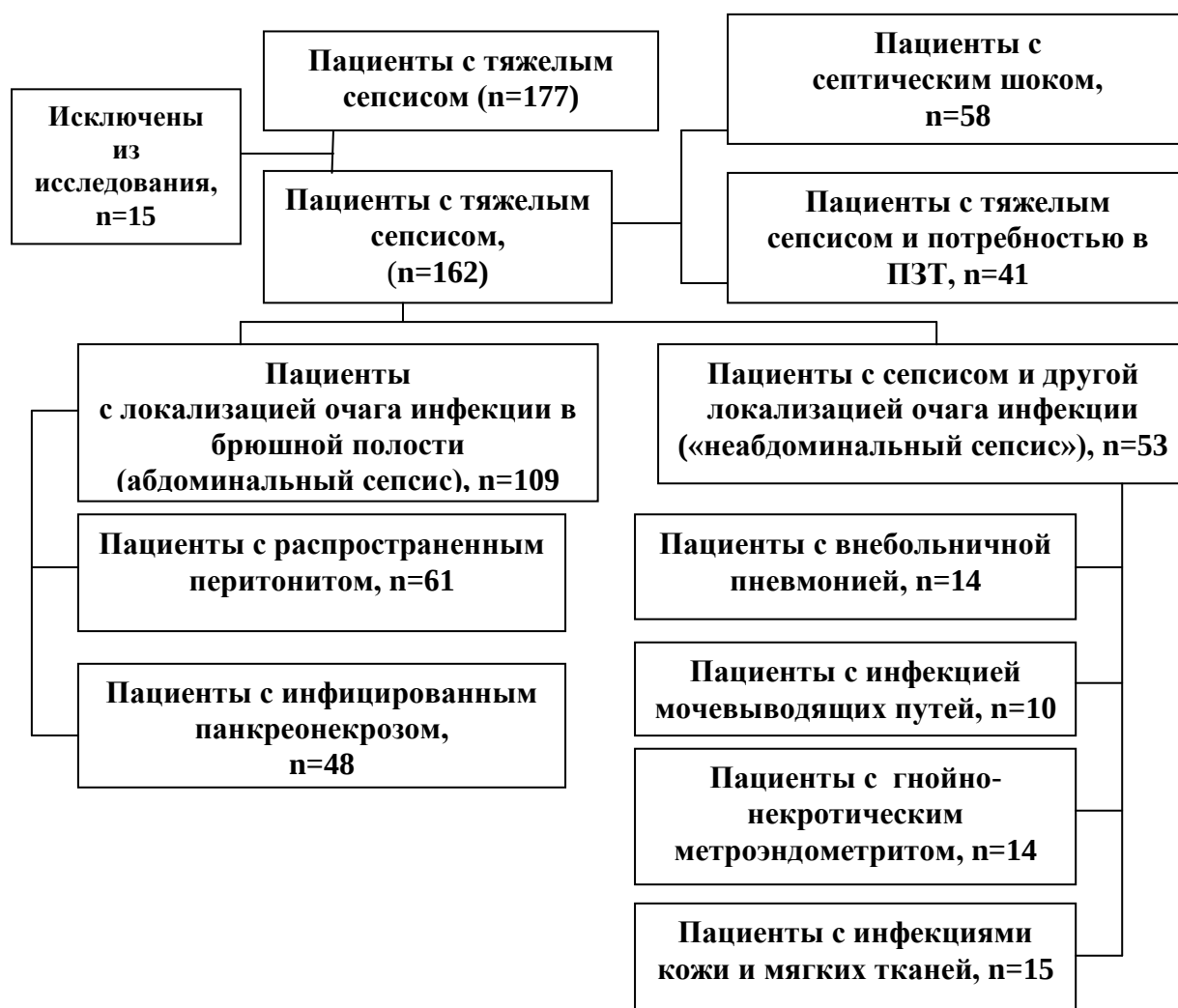


Рисунок 2.1.1. Распределение пациентов по локализации первичного очага инфекции.

Распределение пациентов было представлено следующим образом:

1. Пациенты с третичным распространенным серозно-гнойно-фибринозным перитонитом, абдоминальным сепсисом, ПОН (группа абдоминального сепсиса), $n=61$.

2. Пациенты с инфицированным панкреонекрозом в стадии гнойно-деструктивных осложнений, абдоминальным сепсисом, ПОН (группа абдоминального сепсиса), n=48: в 89.6% случаев с развитием гнойно-некротической флегмоны забрюшинного пространства, в 10.4% - с развитием парапанкреатического инфильтрата, распространенного перитонита.
3. Пациенты с внебольничной пневмонией, тяжелым течением, сепсисом, ПОН (группа «неабдоминального» сепсиса), n=14.
4. Пациенты с инфекцией мочевыводящих путей, осложненной сепсисом, ПОН (группа «неабдоминального» сепсиса), n=10.
5. Пациенты с послеродовым гнойно-некротическим метроэндометритом, сепсисом, ПОН (группа «неабдоминального» сепсиса), n=14.
6. Пациенты с флегмонами кожи и мягких тканей (ИКМТ), осложненными сепсисом, ПОН (группа «неабдоминального» сепсиса), n=15.

При поступлении в ОРИТ ГБУЗ СО «СОКБ № 1» всем пациентам было проведено исследование материала с последующей идентификацией выделенных штаммов в гемокультуре, раневом отделяемом, трахеальном аспирате и уринокультуре в соответствии с методами, принятыми в микробиологической лаборатории ГБУЗ СО «СОКБ № 1». Микробиологическое подтверждение инфекции было получено в 77,2% случаев (418 штаммов от 146 пациентов). Наибольшее количество штаммов получено из раневого отделяемого (40% - 167 штамма) и трахеального аспирата (33% - 138 штаммов). Из гемокультуры и уринокультуры выделено по 57 (13.6%) и 56 (13.4%) штаммов соответственно. Соотношение грам-положительных и грам-отрицательных микроорганизмов в исследованном материале было представлено следующим образом: в раневом отделяемом – 47.4% и 50.2% соответственно, в гемокультуре – 30.4% и 67.8%, в уринокультуре – 29.8% и 24.6%. В трахеальном аспирате в 87.7% преобладала грам-отрицательная инфекция. Возбудители грибковой инфекции (*Candida* spp., *Trichosporon* spp.) были выделены в уринокультуре в 45.6%, в трахеальном аспирате в 3.6%, в раневом отделяемом в 2.4%, в

гемокультуре в 1.8%. Наиболее частыми возбудителями грам-отрицательной инфекции являлись *Ps.aeruginosa* (34.5%, из которых 30% - полирезистентные штаммы), *Ac.baumannii* (23%), *Klebsiella pn.spp pn.* (16.6%, из которых 17.9% - БЛРС-продуцирующие штаммы), *E.coli* (8.9%, из которых 30% - БЛРС-продуцирующие штаммы), *B.ceracia* (6.8%), *St.maltophilia* (4.7%); грам положительной инфекции - *Enterococcus faecium* (33.1%), *Staphylococcus spp.* (25.3%), *Enterococcus faecalis* (16.9%), *Staphylococcus aureus* (13.4%), MRSA (11.3%); грибковой инфекции - представители рода *Candida spp.* (91,7%, из которых только 36% - *Candida albicans*).

Ведущими нозологическими формами, согласно представленным в таблице 2.1.2 данным, были острые хирургические заболевания органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которые составили 67,3 %.

Таблица 2.1.2 - Распределение пациентов с тяжелым сепсисом по нозологическим формам согласно МКБ-10

МКБ-10	n	%
Инфицированный панкреонекроз	48	29.6
Тупая травма живота, третичный перитонит	2	1.23
Абсцесс брюшной полости, третичный перитонит	4	2.47
Перфоративный аппендицит, третичный перитонит	1	0.62
Спаечная болезнь, третичный перитонит	7	4.7
Язвенная болезнь ДПК и желудка осложненная перфорацией, третичным перитонитом	7	4.7
Несостоятельность швов тонкого кишечника, третичный перитонит	16	9.88
Несостоятельность швов толстого кишечника, третичный перитонит	17	10.49
Дивертикулез толстого кишечника, осложнившийся перфорацией, третичным перитонитом	3	1.85
Гнойно-некротический послеродовый метроэндометрит, распространенный перитонит	4	2.47
Гнойно-некротический метроэндометрит	14	8.64
Внебольничная пневмония, тяжелое течение	14	8.64
Острый гнойный пиелонефрит	10	6.17
Флегмоны кожи и мягких тканей	15	9.26
Всего...	162	100

Среднее количество санирующих операций в группе распространенного перитонита составило 5.8 ± 3.9 ($M \pm \delta$, ед.), в группе инфицированного панкреонекроза – 5.5 ± 3.3 ($M \pm \delta$, ед.). Пациенткам в группе акушерского сепсиса была выполнена гистерэктомия в 71,4 % случаев.

Среди сопутствующей патологии преобладали хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (50%), желудочно-кишечного тракта (30 %) и легких (16%). Данные представлены в таблице 2.1.3.

Таблица 2.1.3 - Распределение пациентов с тяжелым сепсисом по сопутствующей патологии.

МКБ -10	n	%
ИБС. Стенокардия напряжения 2 ф.кл. ПИКС.	22	13.6
АГ I-II ст., риск 3-4	31	19.1
Мультифокальный атеросклероз	28	17.3
Хронический бронхит, ХОБЛ, эмфизема легких	23	16.1
Ожирение 2-3 степени	6	3.7
Кахексия	2	1.2
Хронические заболевания органов брюшной полости (хронический гастрит, гепатит, холецистит, панкреатит)	49	30.2
Хронический заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, пиелонефрит)	9	5.6
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы	8	4.9
Железодефицитная анемия 1-2 ст.	9	5.6
Сахарный диабет 2 типа, компенсация	9	5.6
Прочие	11	6.8

Анализ осложнений, представленный в табл. 2.1.4, выполнен на основании данных патолого-анатомических заключений у умерших пациентов и окончательных клинических диагнозов у выживших. Наиболее часто встречались осложнения со стороны легких (в среднем – 64.8%), причем в группе умерших пациентов - в 98.8 %, а в группе выживших – 30%. На первом месте среди патологии органов дыхания была госпитальная

пневмония, в том числе вентилятор-ассоциированная пневмония (29.3% в группе умерших против 11.3% в группе выживших); на втором месте – плеврит (14.6% против 3.8% соответственно); на третьем месте – гидроторакс (11% против 5% соответственно).

Таблица 2.1.4 – Структура осложнений

МКБ-10	Умершие (n=82)		Выжившие (n=80)	
	n	%	n	%
1. Соматические осложнения				
Госпитальная пневмония	24	29.3	8	10
Вентилятор-ассоциированная пневмония	8	9.8	1	1.3
Вентилятор-ассоциированный трахеобронхит	3	3.7	1	1.3
СОЛП, интерстициальный отек легкого	22	26.8	6	7.5
Гидроторакс	9	11	4	5
Аспирационная пневмония	-	-	1	1.3
ТЭЛА	3	3,7	-	-
Плеврит	12	14.6	3	3.75
Отек мозга	35	42.7	4	5
ОНМК по геморрагическому типу	3	3.7	-	-
ОНМК по ишемическому типу	1	1.2	-	-
Нефрит, межпочечный	5	6.1	-	-
ОПН	4	4.9	5	6.3
Острые эрозии ЖКТ	29	35.4	2	2.5
Гепатит, межпочечный	12	14.6	-	-
Продуктивный энтероколит	3	3.7	-	-
СД, вторичный панкреатогенный	3	3.7	-	-
Миокардит, межпочечный	9	11	-	-
Тромбэндокардит	1	1,2	-	-
ДВС-синдром	8	9.8	5	6.3
2. Хирургические осложнения				
Острая кишечная непроходимость	1	1,2	3	3.75
Кишечные свищи	4	4.9	6	7.5
Абсцесс селезенки	7	8.5	2	2.5
Аррозивные кровотечения	9	11	2	2.5
3. Медико-техногенная патология				
Пролежни	2	2,4	-	-

Среди осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта наиболее часто встречались острые эрозии слизистой ЖКТ – 35.4 % в группе умерших (таблица 2.1.4). Среди поражений ЦНС заслуживает внимание высокая

частота патоморфологического выявления отека мозга с очагами энцефаломалии - 46.7%. В группе умерших чаще выявлялись нарушения системы гемостаза (9.8% против 6.3%), аррозивные кровотечения (11% против 2.5%). Среди патологии других органов наиболее часто отмечено развитие межуточного гепатита (14.6%), межуточного миокардита (11 %).

Оценка тяжести состояния пациентов оценивалась по шкале АРАСНЕ II. В первые сутки поступления более 15 баллов имели 71% пациентов, более 25 баллов – 7.41 % (таблица 2.1.5).

Таблица 2.1.5 - Тяжесть состояния пациентов по шкале АРАСНЕ - II (при поступлении)

АРАСНЕ-II (балл)	N	M $\pm$ δ	%
до 15 баллов	47	11.53 $\pm$ 0.30	29.01
15-19 баллов	61	16.75 $\pm$ 0.18	37.65
20-25 баллов	42	22.62 $\pm$ 0.46	25.93
более 25 баллов	12	28.75 $\pm$ 0.87	7.41
Всего...	162	17.69 $\pm$ 0.43	100

Степень выраженности полиорганной недостаточности оценивалась по шкале SOFA (таблица 2.1.6). В первые сутки у 55,6 % пациентов степень полиорганной недостаточности оценивалась в 6 баллов и более. У 11,49 % больных - более 12 баллов.

Таблица 2.1.6 - Тяжесть состояния пациентов по шкале SOFA (при поступлении)

SOFA (балл)	N	M $\pm$ m	%
до 5 баллов	72	3.56 $\pm$ 0.12	44.44
6 - 8 баллов	49	6.94 $\pm$ 0.12	30.25
9 - 11 баллов	24	9.83 $\pm$ 0.16	14.81
более 12 баллов	17	13.76 $\pm$ 0.42	10.49
Всего...	162	6.56 $\pm$ 0,28	100

Оценка тяжести состояния и степени ПОН по шкалам АРАСНЕ II и SOFA в динамике оценивались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки наблюдения в ОРИТ.

Структура полиорганной недостаточности (в %) по A. Baue et al. (2000) [90] представлена на рисунке 2.1.2.

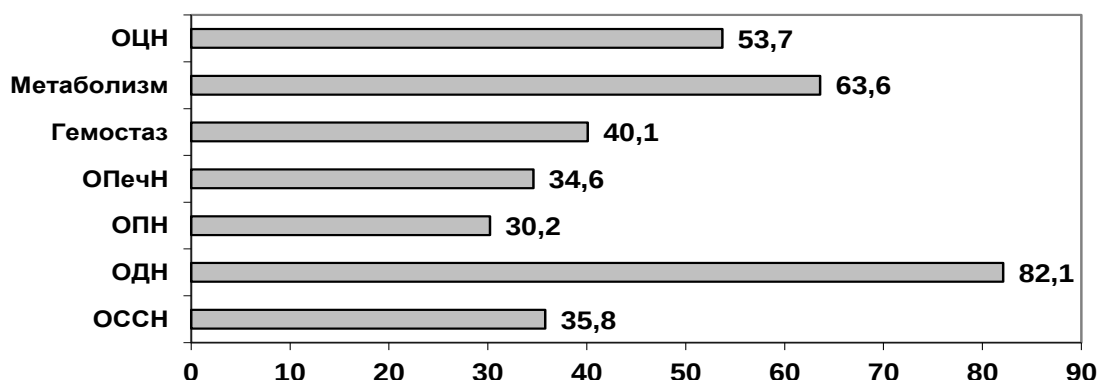


Рисунок 2.1.2. Структура ПОН, в % (по A. Baue et al., 2000).

Все пациенты с ОДН (82.1 %) находились при поступлении на ИВЛ. 35.8 % пациентов с явлениями ОССН (n=58) имели потребность помимо инфузионной терапии в поддержке гемодинамики с помощью адреномиметиков и были включены в подгруппу септического шока. 29 пациентам потребовалось проведение инвазивного гемодинамического мониторинга с помощью метода транспульмональной термодилуции. Почечная дисфункция (RIFLE_F) [88] встречалась у трети пациентов, а у 25.3 % потребовалось проведение ПЗТ. Печеночная дисфункция наблюдалась в 34.6 %. Чаше встречались нарушения в системе гемостаза (40.1 %) и метаболические нарушения (63.6 %). Высокая частота ОЦН (53.7 %) при поступлении в большей степени была обусловлена необходимостью в седации для поведения ИВЛ при транспортировке больного в процессе перегоспитализации.

Для изучения изменений и взаимосвязей показателей липидного обмена с тяжестью и течением системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым сепсисом и полиорганной недостаточностью пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от исходного уровня триглицеридов, холестерина и тощакowej гликемии (рисунок 2.1.3). За точку

сравнения по уровню триглицеридов было принято соотношение «нормопатология» - <2.3 ммоль/л или >2.3 ммоль/л. Значение показателя сывороточного уровня триглицеридов, равное 2.3 ммоль/л - как точка разделения, было получено и по результатам ROC – анализа (чувствительность – 39%, специфичность – 76%). Поскольку 93% пациентов имели исходные значения ХС ниже нормального уровня, точка разделения по ХС- 2 ммоль/л также была определена с помощью ROC-анализа (чувствительность – 62%, специфичность – 58%). Показатель «стрессовой гипергликемии» 8.3 ммоль/л, как точка разделения, был определен в соответствии с рекомендациями организации «The Surviving Sepsis Campaign» (SSC) [324; 325].

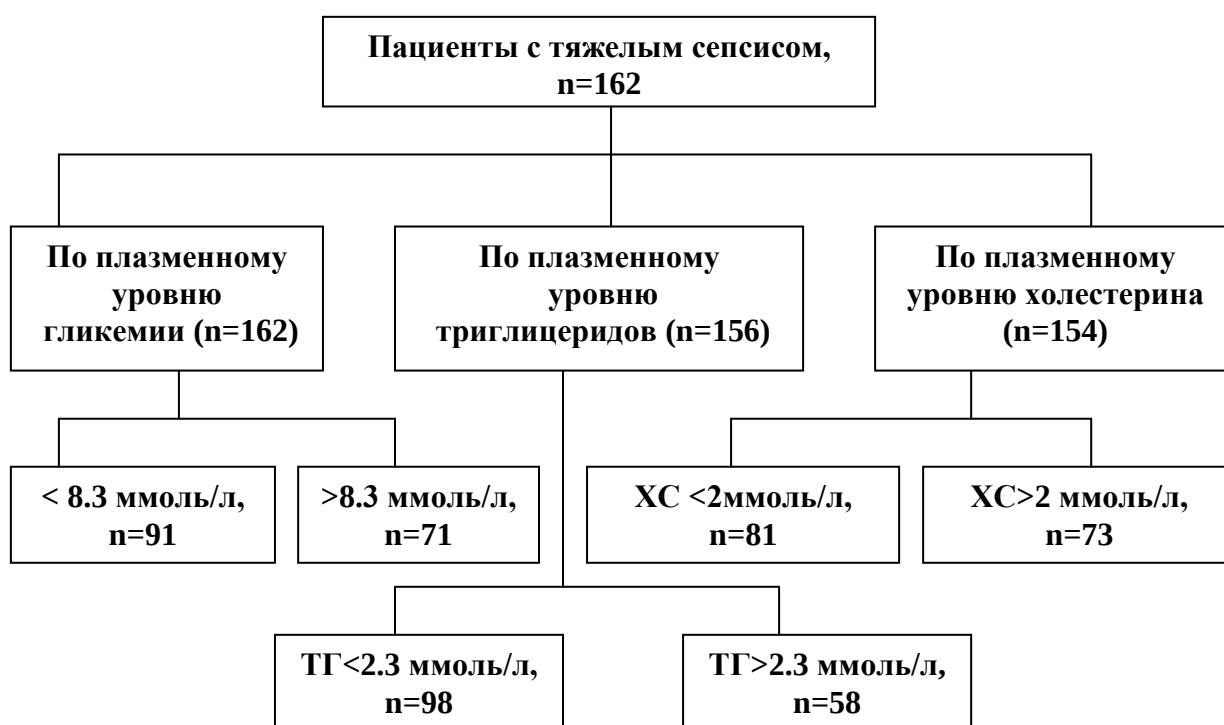


Рисунок 2.1.3. Распределение пациентов по уровню показателей углеводного и липидного обменов.

2.2. Стратегия интенсивной терапии

Интенсивная терапия пациентов осуществлялась по следующим принципам [45; 48; 324; 325]:

1. в случае наличия хирургической патологии – санация первичного очага инфекции;
2. антибактериальная терапия согласно современным протоколам;
3. посиндромная терапия:
 - коррекция волемии с использованием коллоидных и кристаллоидных растворов; трансфузионная терапия - по показаниям;
 - респираторная терапия согласно концепции безопасной ИВЛ;
 - контроль гликемии и поддержание уровня глюкозы крови на уровне до 8.3 ммоль/л с коррекцией внутривенным продленным введением инсулина – по показаниям;
 - профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия нижних конечностей, назначение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов);
 - применение H₂-блокаторов или ингибиторов протонной помпы для лечения и профилактики желудочно-кишечных кровотечений;
 - заместительная почечная терапия (ПЗТ) - по показаниям [4; 13; 59; 325].

Показания для начала ПЗТ определялись с помощью шкалы RIFLE [63; 88]. У всех пациентов, которым выставлены показания к ПЗТ (n=41), степень почечной дисфункции соответствовала RIFLE_F. ПЗТ проводилась сеансами по 72 часа в режиме продленной вено-венозной фильтрации на аппарате «Prismaflex» («Gambro», Швеция), с использованием сетов ST 100. Скорость замещения составляла 45-55 мл/кг/час. В качестве замещающего раствора использовались стандартные стерильные пакетированные растворы «Primasol-2» или «Kalilactasol». В качестве антикоагулянта использовался сулодексид (Vessel Due f), со скоростью введения 60-240 ЛЕ /час под контролем показателей гемостаза.

- нутритивная поддержка - с максимально ранних сроков и оценкой уровня катаболизма согласно рекомендациям Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN 2006 и 2009 гг.) [161; 162];

- энтеральное питание осуществлялось перорально или через назогастральный/назоинтестинальный зонды при отсутствии хирургических противопоказаний;

- парентеральное питание в группе пациентов с абдоминальным сепсисом - при наличии противопоказаний к энтеральному питанию [16; 32; 165; 166].

Исследование эффективности влияния жировых эмульсий типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 как компонента парентерального питания на течение системной воспалительной реакции, показатели липидного обмена, тяжесть и исход заболевания проведено методом конвертов в соотношении 1:1 в группе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Критериями эффективности были выбраны следующие показатели:

- динамика тяжести состояния больного по шкалам APACHE II, SOFA;
- динамика маркеров системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции (СРБ, метаболиты NO, лактат, IL-8, TNF- α , IL-4);
- динамика уровней триглицеридов, холестерина, липидных фракций и гликемии в сыворотке крови;
- динамика сывороточных концентраций альбумина и трансферрина.

Контроль выбранных параметров осуществлялся до начала проведения парентерального питания (1-е сутки) и далее на 3-и, 5-е и 7-е сутки.

Протоколы парентерального питания представлены на рисунке 2.2.1.

1 вариант. 15% р-р аминокислот 500 мл + жировая эмульсия МСТ/ЛСТ 10% р-р - 500 мл + 20 % р-р декстрозы 600-800 мл;

2 вариант. 15% р-р аминокислот 500 мл + жировая эмульсия МСТ/ЛСТ/ ω -3 20% р-р -250 мл + 20 % р-р декстрозы 600-800 мл.

Инфузия проводилась в течение 18 - 16 часов. Длительность парентерального питания составила 7 суток.

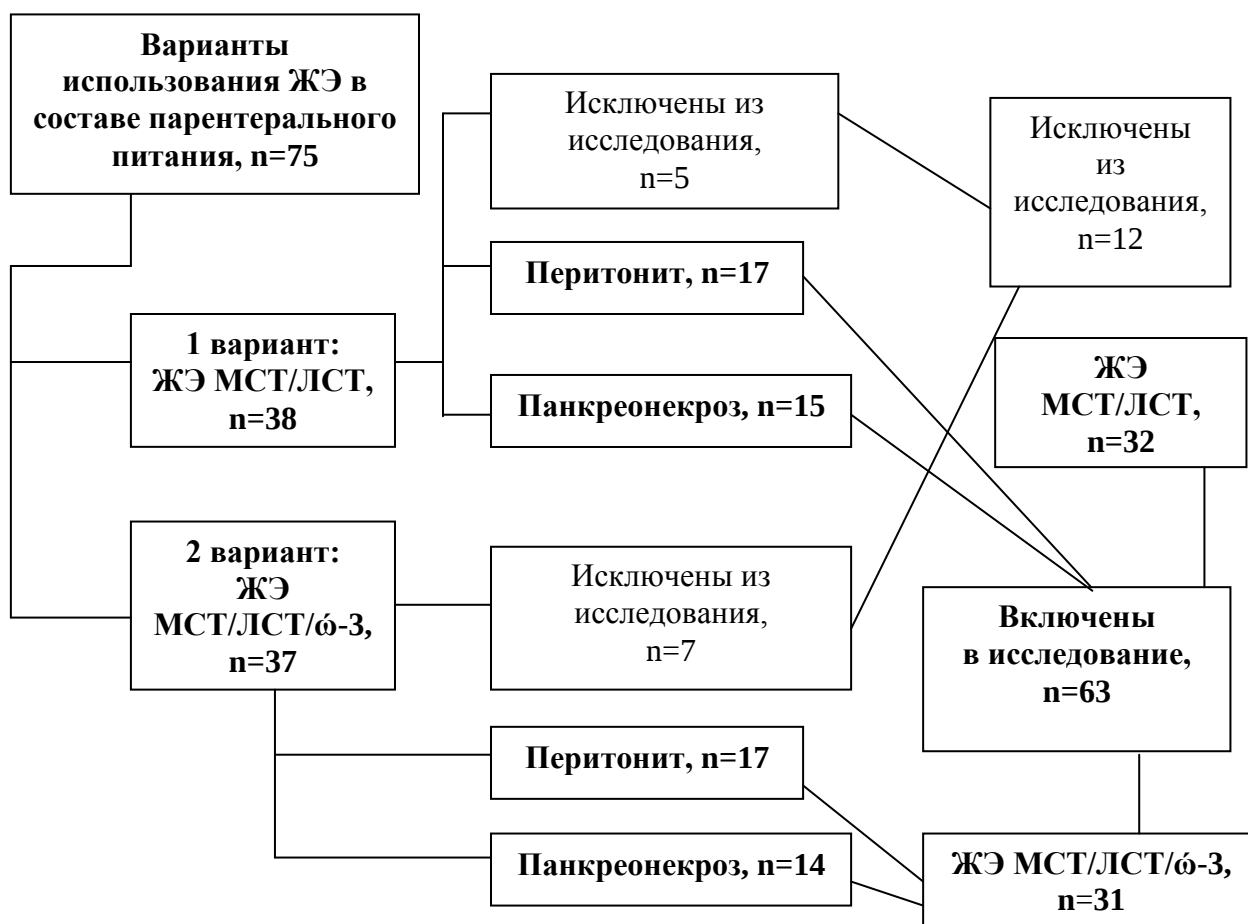


Рисунок 2.2.1. Варианты протоколов нутритивной терапии.

2.3. Характеристика методов исследования

2.3.1. Методы оценки гемодинамики

Оценка гемодинамики осуществлялась многофункциональным прикроватным гемодинамическим монитором «NIHON KONDEN» (фирма «Nihon Konden Corporation», Япония) с неинвазивным измерением показателей АД, ЧСС, SpO₂.

В работе использовался пошаговый протокол мониторинга гемодинамики, представленный на рисунке 2.3.1.



Рисунок 2.3.1. Пошаговый протокол мониторинга гемодинамики у пациентов с септическим шоком (ИВСЛВ (ELWI) – индекс внесосудистой воды в легких, СИ – сердечный индекс, УО – ударный объем, ИВГОК (ITBI) – индекс внутригрудного объема крови, ИГКДО (GEDI) – индекс глобального конечно-диастолического объема, ИОПСС – индекс общего периферического сосудистого сопротивления).

Доля пациентов с септическим шоком в общей популяции пациентов составила 35.8% (n=58):

- 69% - в группе абдоминального сепсиса (n=40, из которых 14 - пациенты с инфицированным панкреонекрозом, 26 – с распространенным перитонитом);

- 31% - в группе с сепсисом и другой локализацией очага инфекции (n=18, из которых 8 – пациенты с пневмониогенным сепсисом, 4 – с инфекцией кожи и мягких тканей, 1 – с акушерским сепсисом, 5 - с уросепсисом).

У 29 пациентов с клиникой септического шока изменения гемодинамики были исследованы методом транспульмональной термодилуции с помощью аппарата «PICCO». Изучались следующие показатели: сердечный выброс (СВ), внутригрудной объем крови (ВГОК) как наиболее достоверный и

точный показатель статической преднагрузки, глобальный конечно-диастолический объем (ГКДО), внесосудистая вода легких (ВСЛВ), индекс проницаемости сосудов легких (ИПСЛ), систолическое, диастолическое, среднее артериальное давление, ударный объем (УО), системное сосудистое сопротивление (ОПСС), индекс сократимости левого желудочка, а так же вариабельность ударного объема (ВУО). Гемодинамический профиль свидетельствовал о наличии компенсации состояния сердечно-сосудистой системы на фоне проводимой инфузионной и адреномиметической поддержки. Выявлены умеренно повышенный индекс внесосудистой воды в легких (ELWI – 9 (6.5; 13) мл/кг), повышение вариабельности ударного объема крови (SVV – 12.5 (10; 13.5)%), снижение индекса глобального конечно-диастолического объема крови (GEDi - 594.5 (521.5; 782.5) мл/м²) и индекса внутригрудного объема крови (ITBI - 829 (649; 1008) мл/м²) на фоне нормальных показателей САД (80 (73; 91) мм рт.ст.), СИ (3.65 (3.27; 4.01) л/мин/м²) и ОПСС (1532 (1116; 1629) дин*сек*см⁻⁵/мин^{^2}). Достоверных отличий изучаемых показателей центральной и периферической гемодинамики между этапами исследования не выявлено, что позволяет исключить их из дальнейших рассуждений.

2.3.2. Методы исследования показателей липидного обмена и гликемии

Из показателей липидного и углеводного обмена изучались плазменные уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), фракций β -липопротеинов (липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой (ЛПНП) плотности и очень низкой (ЛПОНП) плотности), а также сывороточный уровень гликемии. Клиническая интерпретация уровней липидов сыворотки крови проводилась согласно рекомендациями Европейского Общества Атеросклероза (European Atherosclerosis Society, 2012) и в соответствии с Рекомендациями NCEP (National Cholesterol Education Program, 2011).

Количественную оценку концентрации в плазме крови показателей липидного обмена и гликемии проводили гомогенным ферментативным

колориметрическим методом (биохимический анализатор «Beckman Coulter AU-640» фирмы «Beckman Coulter», США). Все указанные выше параметры контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки интенсивной терапии.

Гликемия контролировалась 4 раза в сутки (06.00, 12.00, 18.00, 24.00 час). Для сравнительного анализа использовался показатель тощакового уровня гликемии (06.00). Нормальный уровень гликемии: 4.5 – 6.5 ммоль/л.

Поскольку уровень ЛПОНП при сывороточной концентрации ТГ > 4,5 ммоль/л может иметь некорректные расчетные значения, эти значения были исключены из статистической обработки. Нормальные показатели липидемии соответствовали рекомендованным тест-системам производителя для биохимического анализатора «Beckman Coulter AU-640» [1]:

- триглицериды - < 2.3 ммоль/л;
- холестерин – 3.8 – 5.2 ммоль/л;
- ЛПВП - > 1.5 ммоль/л;
- ЛПНП – 2.5 – 4.0 ммоль/л;
- ЛПОНП – 0.27 – 1.04 ммоль/л.

2.3.3. Методы исследования биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции

Для оценки тяжести течения СВР и ЭД были исследованы сывороточные уровни метаболитов оксида азота (NO), лактата, С-реактивного белка (СРБ) и микроальбумина мочи (МАУ), которые контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки интенсивной терапии.

Для качественного определения оксида азота и количественной оценки NO-продуцирующей способности сосудистого эндотелия в нормальных физиологических условиях и при его дисфункции общепринятым биохимическим подходом считается качественное и количественное определение конечных стабильных продуктов распада (метаболитов) оксида азота (II) - нитрит-анионов ($\text{NO}_2(1-)$) и нитрат-анионов ($\text{NO}_3(1-)$).

Продуцируемые метаболиты NO в течении года стабильны при температуре равной (минус) -20°C , поэтому определение их уровня можно проводить в сыворотке крови человека, хранившейся в замороженном состоянии. В нашем исследовании использовался наиболее приемлемый для биохимической и клинической практики метод колориметрического определения концентрации нитрит-ионов с помощью реактива Грисса после предварительного восстановления нитрат-ионов до нитрит-ионов с помощью хлорида ванадия (III) (VCl_3), чтобы сделать возможным определение всех метаболитов оксида азота [23]. Сывороточный уровень метаболитов NO в контрольной группе (в среднем) составил 5.6 мкмоль/л, принятый нами за норму.

Определение лактата осуществлялось в артериальной крови с помощью иммунохимического экспресс-анализатора «Cobas b 221» (фирмы DPC «Roche», Германия). Нормальные значения лактата – 0.4-2.2 ммоль/л.

Концентрация СРБ определялась в сыворотке венозной крови гомогенным ферментативным колориметрическим методом (биохимический анализатор «Beckman Coulter AU-640» фирмы «Beckman Coulter», США). Норма СРБ – 0 – 5 мг/л.

Уровень микроальбуминурии (МАУ) определялся иммунологическим методом с помощью клинического биохимического анализатора «ILAB 600» («INSTRUMENTATION LABORATORY», США), при котором в ходе реакции образец реагирует со специфической антисывороткой, образуя осадок, измеряемый турбидиметрически при длине волны 340 нм [187]. Нормальные значения МАУ – 0-30 мг/сут.

Уровни цитокинов (IL-4, IL-8, IL-6, TNF- α) и прокальцитонина (PCT) в сыворотке плазмы крови контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки. Концентрация цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α) определялась иммуноферментным методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-анализе с применением моно- и поликлональных антител к TNF- α и IL-4 (ЗАО «Вектор-БЕСТ», Новосибирск). В случае определения концентрации

IL-6 и IL-8 дополнительно использовался конъюгат поликлональных антител к этим интерлейкинам с биотином и калибровочные образцы.

Нормальные показатели уровней цитокинов в плазме крови:

- TNF- α - не более 2.5 пг/мл;
- IL-4 – не более 6 пг/мл (в среднем – 2.2 пг/мл);
- IL-8 – не более 30 пг/мл;
- IL-6 – не более 30 пг/мл.

Для измерения концентрации PCT в плазме крови использовался количественный иммунолюменометрический метод (LUMItest® PCT, BRAHMS Diagnostica GmbH, Berlin, Germany), в основе которого лежит реакция двух высокоспецифичных моноклональных антител с двумя позициями молекулы прокальцитонина (кальцитонином и катакальцином) с образованием комплексов антиген–антитело (“сэндвич-комплексы”). Нормальные значения PCT в сыворотке крови – менее 1 нг/мл.

Уровень Д-димеров определялся на автоматическом коагулометре «STAREvolution» («Diagnostica Stago», США) в цитратной бедной тромбоцитами плазме. Нормальные значения этого показателя - 0-0.5 мкг/мл.

2.3.4. Морфологическое исследование

С целью изучения состояния сосудистой стенки было выполнено гистологическое исследование структурных изменений сосудистой стенки эндотелия у пациентов с распространенным перитонитом, инфицированным панкреатитом, абдоминальным сепсисом, клинически осложнившимся развитием полиорганной недостаточности. Для сравнения аналогичное исследование было проведено у пациентов с деструктивным холециститом, панкреатитом без клинических проявлений абдоминального сепсиса и без полиорганной дисфункции.

Для морфологического исследования брался биопсийный материал сальника, который фиксировался в 10% нейтральном формалине и после

соответствующей проводки по спиртам заливался в парафиновые блоки. Срезы толщиной 3-5 микрон окрашивались гематоксилином и эозином, по ван Гизону и Вейгерту. Проводилась гистологическая и гистохимическая оценка препарата. Исследование выполнялось заведующей Лабораторией морфологии и биохимии Института иммунологии и физиологии УРО РАН д.м.н. Медведевой С.Ю.

2.4. Методы статистической обработки

Статистический анализ данных проведён согласно общепринятым методам [30; 65; 375] с использованием лицензионной программы Stata 12 (Stat Corp, США). Для оценки нормальности распределения количественных признаков применялась визуальная оценка частотного распределения (по гистограмме и графику нормальности) с последующим использованием критериев Шапиро-Уилка и Д'Агостино. Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовались методы непараметрической статистики. Непараметрические количественные признаки и признаки с малым количеством наблюдений ($n < 30$) приведены в виде медианы и границ межквартильного интервала (в скобках). Бинарные качественные данные представлены в виде доли в процентах и границ 95%-го доверительного интервала для доли (в скобках). Для каждой категории иных качественных признаков приведена абсолютная частота наблюдений и её доля в процентах. Сравнительный анализ количественных признаков выполнен с помощью критериев Фишера-Питмана, Манна-Уитни и Уилкоксона. Качественные признаки сравнивались критериями Хи-квадрат, Фишера или Фишера-Фримана-Холтона. Множественные сравнения проведены с использованием критерия Крускала-Уолиса. Если критерий Крускала-Уолиса указывал на наличие различий между группами, то дополнительно критерием Коновера проводился поиск между какими именно группами найдено различие.

Многофакторный анализ влияния совокупности бинарных признаков на бинарный исход проведён с помощью логлинейного анализа. Корреляционный анализ проведён с помощью расчёта коэффициента корреляции Спирмена (для пар из количественных признаков), Сомерса (для пар из бинарного и количественного признака) или отношения шансов (для пар из бинарных признаков) с их 95%-м доверительным интервалом. Площадь под ROC-кривой представлена в виде её значения и границ 95%-го доверительного интервала (в скобках). Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения, для которой приведены значения чувствительности и специфичности. Если доверительный интервал площади под ROC-кривой включал 0,5, то признак не имел дифференциального значения для изучаемого исхода.

Для анализа выживаемости построены кривые Каплан-Мейера, и приведена общая выживаемость с её стандартным отклонением. Выживаемость между группами сравнивалась критерием Кокса.

Для всех статистических критериев ошибка первого рода устанавливалась равной 0.05. Нулевая гипотеза (отсутствие различий) отвергалась, если вероятность (p) не превышала ошибку первого рода. Для множественных сравнений применялась процедура Холма.

Глава 3. Влияние нарушений липидного обмена на течение системной воспалительной реакции у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

3.1. Характеристика особенностей системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и нарушений липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом

Изучение показателей системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, липидного и углеводного обменов было проведено у 162 пациентов с тяжелым сепсисом и различной локализацией первичного очага инфекции (таблица 3.1.1). Средний возраст пациентов составил 42 (29; 56) года, средняя продолжительность госпитализации в ОРИТ – 11 (7; 15) суток, средняя длительность ИВЛ – 7 (3; 12) суток, а среднее время пребывания в стационаре – 21 (12; 32) день. Распределение пациентов по этиологическому фактору показало отсутствие достоверной разницы по летальности в зависимости от причины сепсиса за исключением группы пациенток с акушерским сепсисом, причиной которого являлся послеродовый гнойно-некротический метроэндометрит.

Таблица 3.1.1 – Распределение пациентов по локализации первичного очага инфекции.

Этиология сепсиса	Выжившие		Умершие		Р
	п	%	п	%	
Акушерский сепсис	12	7.4	2	1.2	0.056
Перитонит	30	18.5	31	19.1	0.086
Панкреонекроз	16	9.9	32	19.8	0.913
Инфекция мягких тканей	6	3.7	9	5.6	0.751
Пневмония	8	4.9	6	3.7	0.913
Уросепсис	8	4.9	2	1.2	0.236

Р - достоверность различий между группами

Анализ показателей тяжести состояния и полиорганной дисфункции в общей популяции группы больных с тяжелым сепсисом (n=162) свидетельствовал о достоверном снижении показателя APACHE II на каждом этапе в сравнении с исходными данными (рисунок 3.1.1), а показателя SOFA – к 7-м и 10-м суткам в сравнении с исходными значениями (рисунок 3.1.2.).

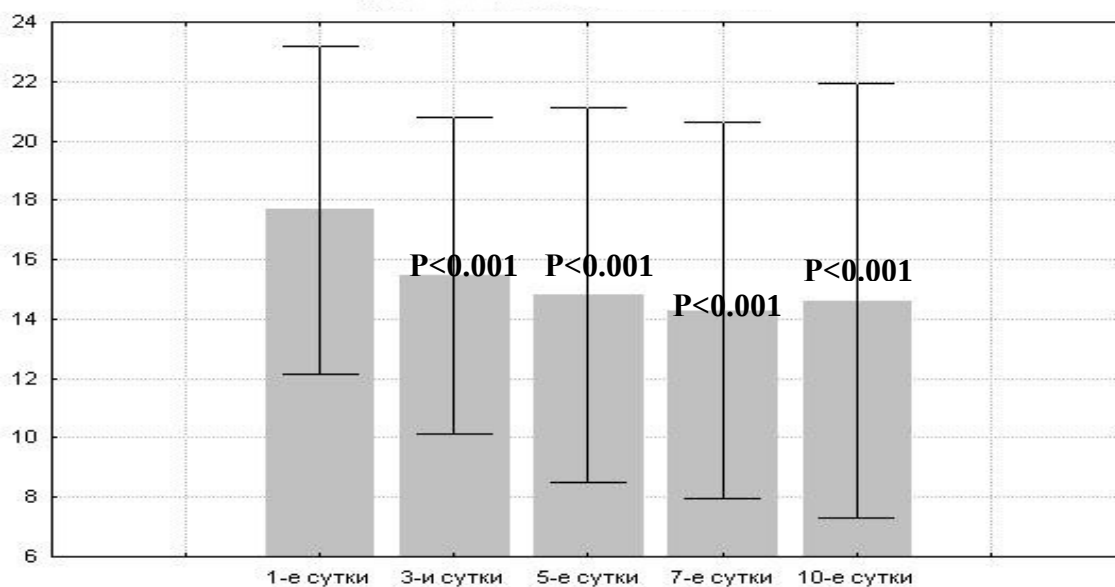


Рисунок 3.1.1 - Динамика тяжести состояния по шкале APACHE II: P - достоверность различий в сравнении с 1 сутками (n=162).

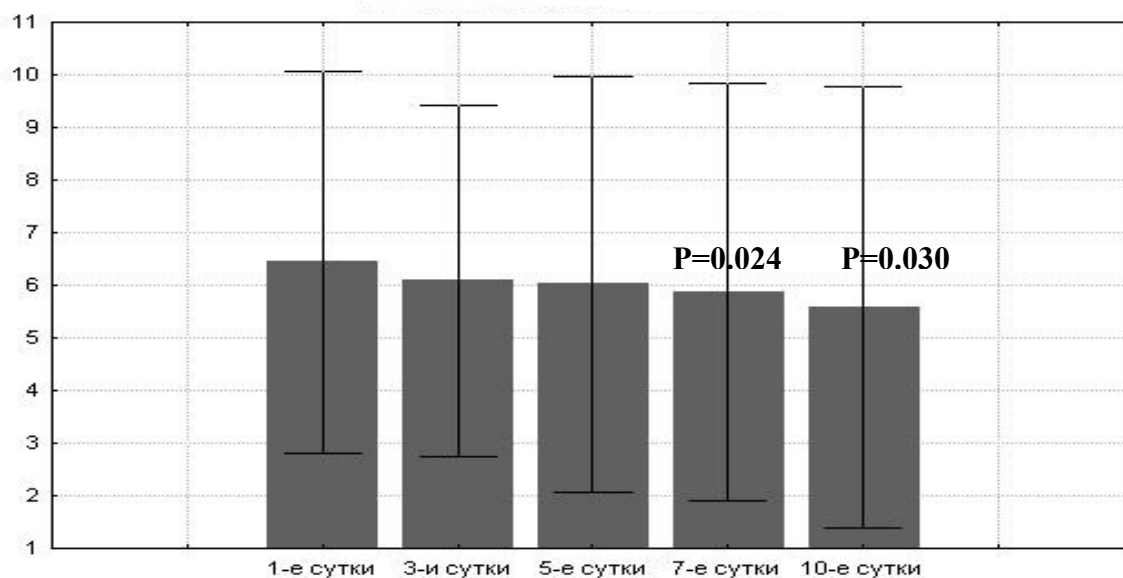


Рисунок 3.1.2 - Динамика тяжести состояния по шкале полиорганной дисфункции SOFA: P – достоверность различий в сравнении с 1 сутками (n=162).

Среди показателей, характеризующих особенности течения системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции (таблица 3.1.2), выявлено достоверное снижение уровня СРБ к 5-м, 7-м, 10-м суткам в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0.001$) на фоне достоверного повышения концентрации провоспалительного интерлейкина $\text{TNF-}\alpha$ к 10-м суткам ($p = 0.002$), противовоспалительного интерлейкина IL-4 к 10-м суткам ($p < 0.001$) и снижения уровня Д-димеров в сыворотке крови к 3-м ($p = 0.018$), 5-м ($p < 0.001$), 7-м ($p = 0.001$) и 10-м суткам ($p = 0.007$) по сравнению с исходными значениями. Исходная концентрация СРБ превышала нормальные значения более чем в 40 раз, оставаясь высокой (в 23 раза в сравнении с нормой) к 10 суткам. Учитывая то, что СРБ является одним из общепринятых маркеров воспаления, можно судить о наличии высокой степени выраженности воспалительной реакции в общей популяции пациентов с тяжелым сепсисом. В динамике выявлено достоверное снижение уровня СРБ на всех этапах исследования в сравнении с 1-ми сутками.

Достоверных изменений признаков эндотелиальной дисфункции в мы не выявили (таблица 3.1.2). Уровень метаболитов NO, артериального лактата оставались в пределах нормальных величин, достоверно между этапами не изменяясь. Уровень Д-димеров исходно превышал нормальные значения в 10 раз, но далее достоверно снижался к 5-10-м суткам, оставаясь выше нормы в 7 раз. Концентрация микроальбумина мочи (МАУ) достоверно не изменялась, незначительно превышая нормальные значения и имея тенденцию к повышению от 1-х к 10-м суткам.

Несмотря на рост концентрации прокальцитонина на этапах исследования от 1-х к 10-м суткам, достоверных изменений этого показателя не выявлено (таблица 3.1.2). Отсутствие снижения концентрации прокальцитонина на этапах исследования можно рассматривать как неблагоприятный признак для течения и исхода сепсиса.

Таблица 3.1.2 - Динамика показателей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом (n=162).

Показатель		1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
СРБ, мг/л (0-5)	Медиана; границы межквартильного интервала	175.3 (117.5; 236.3)	168 (100.2; 211.3)	130 (77.6; 184.6)	101.7 (60.4; 150.6)	87.9 (61.7; 149)
	P	-	0.007	<0.001	<0.001	<0.001
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	Медиана; границы межквартильного интервала	4.5 (3.6; 6.6)	4.81 (4; 6.25)	4.75 (3.8; 7.45)	4.9 (3.9; 6.7)	4.95 (3.9; 6.5)
	P	-	1.000	0.825	1.000	1.000
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	Медиана; границы межквартильного интервала	1.95 (1; 3.25)	1.97 (1; 3.2)	1.77 (1.1; 3.2)	1.7 (1.1; 1.3)	2 (1.2; 3.55)
	P	-	1.000	1.000	1.000	1.000
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	Медиана; границы межквартильного интервала	5.1 (3.07; 8.33)	4.59 (3; 7.2)	3.88 (2.35; 6.46)	3.6 (2.18; 6.01)	3.49 (2.56; 6.19)
	P	-	0.018	<0.001	0.001	0.007
МАУ, мг/мл (0-30)	Медиана; границы межквартильного интервала	25 (13; 55)	29,5 (16; 44)	33 (20; 60)	29 (13.5; 63.5)	55.5 (39; 72)
	P	-	1.000	1.000	1.000	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (< 1)	Медиана; границы межквартильного интервала	3.17 (1.01; 10)	2.44 (0.795; 8.73)	2.48 (1.07; 6.53)	1.94 (0.67; 6.34)	5.44 (2; 12.46)
	P	-	1.000	1.000	1.000	0.810
IL-8, пг/мл (<30)	Медиана; границы межквартильного интервала	79 (35; 191)	92.5 (34.9; 245.6)	98 (24.9; 245.6)	70 (26; 250)	115 (28; 244.4)
	P	-	1.000	1.000	1.000	1.000
IL-6, пг/мл (<30)	Медиана; границы межквартильного интервала	298.5 (237.5; 301)	301 (222; 301)	286 (160; 301)	246 (103.5; 301)	191 (184; 209)
	P	-	1.000	0.478	0.256	0.557
TNF- α , пг/мл (<2.5)	Медиана; границы межквартильного интервала	3.25 (0; 5)	2.5 (0; 6)	2.5 (0; 5)	3 (0; 5)	4.2 (1; 15)
	P	-	0.511	1.000	1.000	0.002
IL-4, пг/мл (<2.2)	Медиана; границы межквартильного интервала	1,3 (0.8; 4.9)	1,3 (0.5; 4.9)	1.4 (0; 6.4)	1.45 (0; 6.4)	11.9 (4.9; 12.9)
	P	-	1.000	1.000	1.000	<0.001

P – достоверность различий по отношению к 1-м суткам

Анализ изменений сывороточных концентраций интерлейкинов показал следующее (таблица 3.1.2). IL-8 – один из

основных провоспалительных хемокинов, образуемый макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками. В нашем исследовании исходная концентрация IL-8 превышала нормальные показатели более чем в 2 - 3 раза, имея тенденцию к повышению от 1-х к 10-м суткам, когда превышение уровня IL-8 в сравнении с нормой составило уже до 4 - 8 раз. Достоверных изменений этого показателя на этапах исследования не было. Клинически значимым представляется выявленное нами исходное повышение содержания провоспалительного IL-6 практически в 10 раз в сравнении с нормальными величинами. Динамика этого показателя на этапах исследования имела тенденцию к снижению от 298.5 (237.5; 301) пг/мл до 246 (103.5; 301) пг/мл к 7-м суткам и до 191 (184; 209) пг/мл к 10-м суткам, хотя достоверного изменения концентрации IL-6 по сравнению с 1-ми не выявлено. TNF- α , подобно IL-6, является мощным стимулятором такой системной реакции организма, как синтез белков острой фазы, возникающей в ответ на тканевое повреждение, что подтверждается наличием у исследуемых пациентов с тяжелым сепсисом увеличения исходной концентрации в сравнении с нормальными показателями и достоверным ее увеличением к 10-м суткам. IL-4 оказывает противовоспалительный эффект, подавляя активность макрофагов и процесс биосинтеза ими цитокинов — IL-1, TNF- α , IL-6. Уровень IL-4 в сыворотке крови исходно находился в пределах нормальных величин и достоверно повышался к 10-м суткам ($p < 0,001$) в сравнении с 1-ми сутками. Рост сывороточной концентрации TNF- α усиливал его антагонизм в отношении IL-4 и вызывал дисбаланс в течении системной воспалительной реакции.

Таким образом, достоверное повышение концентраций провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-4 сопровождалось значительным увеличением уровней провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8, что в совокупности смещало баланс в сторону активации провоспалительного компонента системной

воспалительной реакции у пациентов с тяжелым сепсисом и сопровождалось значительным увеличением СРБ и Д-димеров.

Динамика изменений показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии представлена в таблице 3.1.3. Проведенный анализ показал, что в общей популяции больных с тяжелым сепсисом плазменный уровень ХС оставался ниже нормы на всех этапах исследования, достоверно повышаясь к 10-м суткам в сравнении с 1-ми от 2 (1.5; 2.7) ммоль/л до 2.4 (1.7; 3.1) ммоль/л, $p=0.05$. Концентрация ТГ в плазме исходно в общей популяции септических пациентов в 1-е сутки находилась в пределах нормальных значений, достоверно увеличиваясь к 7-м ($p=0.036$) и 10-м суткам ($p=0.001$). Содержание ЛПВП исходно и на всех этапах исследования был ниже нормальных величин в среднем в 4 раза, достоверно между этапами не изменяясь. Концентрация ЛПНП также исходно была ниже нормальных показателей, снижаясь далее к 3-м ($p=0.021$) и 5-м суткам ($p=0.003$), демонстрируя высокое их потребление у пациентов с тяжелым сепсисом. ЛПОНП находились в пределах нормы, но на фоне уменьшения ЛПНП концентрация ЛПОНП повышалась к 7-м ($p=0.016$) и 10-м суткам ($p<0.001$), что в совокупности смещало дисбаланс между про- и противовоспалительными фракциями β -ЛП в сторону провоспалительного звена.

Сывороточный уровень гликемии в гетерогенной популяции пациентов с сепсисом не превышал уровень «стрессовой» гликемии 8,3 ммоль/л на всех этапах исследования и не имел достоверных отличий между ними (таблица 3.1.3). Концентрация альбумина достоверно повышалась в сравнении с исходными данными к 7-м ($p=0.048$) и 10-м суткам ($p=0.049$), оставаясь на всех этапах сниженной относительно нормальных значений. Сывороточный уровень трансферрина был в 2 раза ниже нормы и не имел достоверных отличий на всех этапах.

Таблица 3.1.3 - Динамика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом (n=162)

Показатель		1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	Медиана; границы межквартильного интервала	2 (1.5; 2.7)	2 (1.46; 2.7)	2 (1.45; 2.7)	2.05 (1.6; 3.2)	2.4 (1.7; 3.1)
	P	-	0.248	0.232	0.401	0.05
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	Медиана; границы межквартильного интервала	1.63 (1.12; 2.7)	1.8 (1.13; 2.7)	1.85 (1.23; 2.66)	2.03 (1.3; 3.07)	2.21 (1.56; 3.04)
	P	-	0.507	0.507	0.036	0.001
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	Медиана; границы межквартильного интервала	0.37 (0.24; 0.5)	0.37 (0.24; 0.5)	0.38 (0.22; 0.51)	0.39 (0.24; 0.52)	0.41 (0.23; 0.58)
	P	-	1.000	1.000	1.000	1.000
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	Медиана; границы межквартильного интервала	1.16 (0.75; 1.7)	1.13 (0.6; 1.51)	1.01 (0.51; 1.58)	1.12 (0.55; 1.83)	1.1 (0.6; 1.83)
	P	-	0.021	0.003	0.636	1.000
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	Медиана; границы межквартильного интервала	0.71 (0.5; 1.15)	0.76 (0.5; 1.12)	0.81 (0.53; 1.2)	0.89 (0.6; 1.25)	0.99 (0.66; 1.24)
	P	-	0.109	0.290	0.016	<0.001
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	Медиана; границы межквартильного интервала	7.9 (6; 10)	7.5 (6.2; 10)	7.65 (5.9; 10)	7.8 (5.7;9.9)	6.9 (5.6; 10.4)
	P	-	0.910	0.910	0.464	0.464
Альбумин, г/л (>35)	Медиана; границы межквартильного интервала	22 (19; 26)	21.5 (19; 25)	23.1 (19.7; 26.5)	23.7 (21; 27)	23.6 (21; 27.4)
	P	-	0.562	0.562	0.048	0.049
Трансферрин, г/л (2-3.6)	Медиана; границы межквартильного интервала	0.9 (0.79; 1.14)	0.91 (0.77; 1.09)	0.96 (0.79; 1.12)	0.91 (0.85; 1.16)	0.96 (0.84; 1.34)
	P	-	0.183	1.000	1.000	1.000

P – достоверность различий по отношению к 1-м суткам

Таким образом, течение СВР в общей популяции пациентов с тяжелым сепсисом характеризовалось наличием исходно высоких сывороточных

уровней СРБ, Д-димеров и провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6. Стабильно высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 сопровождалось достоверным повышением сывороточного уровня провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного цитокина IL-4 на фоне имеющейся тенденции к повышению прокальцитонина к 10-м суткам, что в совокупности смещало баланс между цитокинами в сторону преобладания провоспалительного звена у пациентов с тяжелым сепсисом. Достоверная положительная динамика на этапах исследования показателей тяжести состояния с оценкой по шкалам APACHE II и SOFA сопровождалась достоверным снижением в сыворотке крови СРБ, Д-димеров от 1-х суток к 10-м суткам. Изменения показателей липидного обмена на фоне выявленных закономерностей течения характеризовались наличием исходно низкого уровня холестерина, значительным снижением противовоспалительной фракции β -ЛП ЛПВП и существенным снижением провоспалительной фракции β -ЛП ЛПНП на фоне нормального содержания ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови больных с тяжелым сепсисом, что косвенно могло свидетельствовать о высоком потреблении липидных фракций у пациентов с тяжелым сепсисом, обладающих эндотоксин-связывающей способностью (ЛПВП, ЛПНП). Необходимо отметить тот факт, что достоверное снижение ЛПНП к 3-м и 5-м суткам сопровождалось достоверным повышением ЛПОНП к 7-м и 10-м суткам, смещая таким образом баланс между фракциями β -ЛП в сторону провоспалительного звена.

Для выявления наиболее вероятных предикторов неблагоприятного прогноза у пациентов с тяжелым сепсисом был проведен ROC – анализ показателей, характеризующих тяжесть и метаболическую составляющую сепсиса (таблица 3.1.4). Выявлено, что исходные показатели тяжести состояния и ПОН по шкалам APACHE II и SOFA, а также сывороточный уровень холестерина (<2 ммоль/л; чувствительность-62%, специфичность-58%) и ЛПОНП (>0.69 ммоль/л; чувствительность-84%, специфичность -

61%), имеют прогностическую значимость в оценке клинического исхода тяжелого сепсиса, $p < 0.05$ (рисунок 3.1.3, рисунок 3.1.4).

Таблица 3.1.4 – Результаты ROC – анализа для показателей тяжести состояния, липидного обмена и гликемии и исхода тяжелого сепсиса.

Показатель	AUC	95% доверительный интервал	P
APACHE II	0.678	(0.598; 0.749)	<0.05
SOFA	0.653	(0.575; 0.728)	<0.05
Холестерин	0.613	(0.525; 0.693)	<0.05
Триглицериды	0.522	(0.435; 0.607)	>0.05
ЛПВП	0.470	(0.357; 0.576)	>0.05
ЛПНП	0.532	(0.418; 0.639)	>0.05
ЛПОНП	0.707	(0.564; 0.820)	<0.05
Гликемия	0.552	(0.289; 0.823)	>0.05

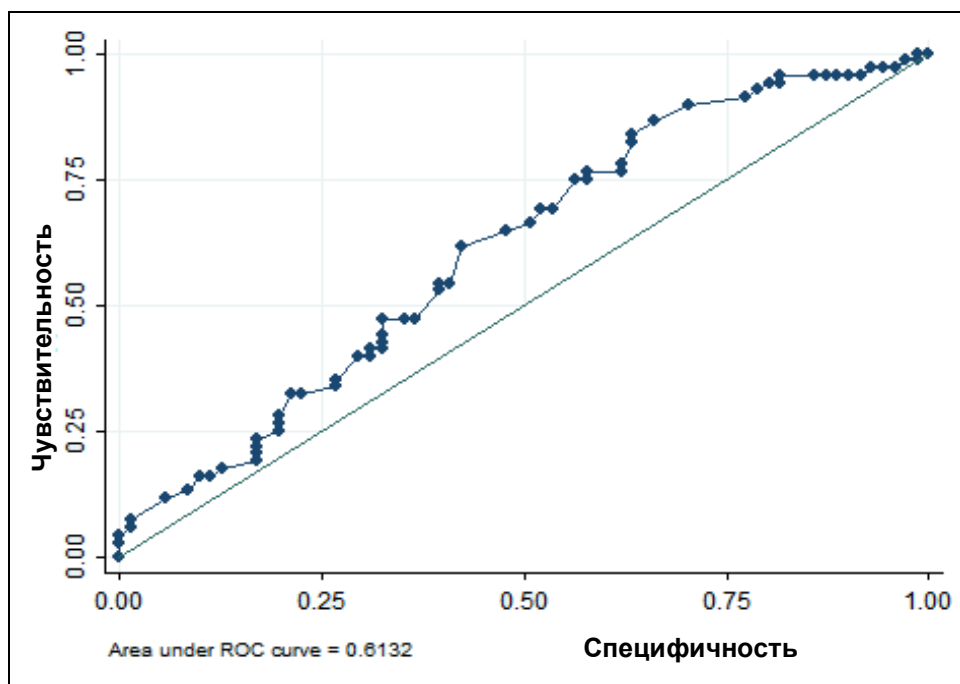


Рисунок 3.1.3. Прогностическая значимость сывороточного уровня холестерина для исхода тяжелого сепсиса (площадь под ROC-кривой=0.6132, $p < 0.05$).

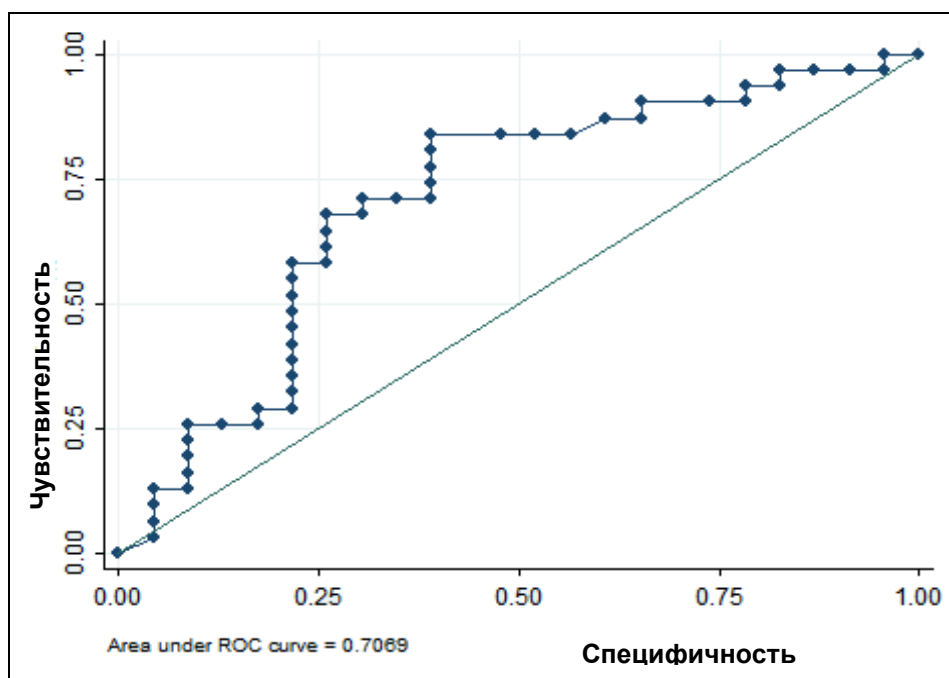


Рисунок 3.1.4. Прогностическая значимость сыровоточного уровня ЛПОНП для исхода тяжелого сепсиса (площадь под ROC-кривой=0.7069, $p<0.05$).

При проведении многофакторного анализа с помощью логистической регрессии было выявлено, что в группе анализируемых факторов (холестерин, триглицериды и гликемия; $p=0.026$ для всей модели) вероятность неблагоприятного клинического исхода увеличивается с ростом уровня триглицеридов (таблица 3.1.5).

Таблица 3.1.5 – Результаты многофакторного анализа влияния показателей холестерина, триглицеридов и гликемии на клинический исход тяжелого сепсиса.

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	P
Триглицериды	2.74	(1.34; 5.62)	0.006
Холестерин	2.74	(0.72; 10.46)	0.141
Гликемия	1.04	(0.53; 2.04)	0.917

На основании полученных статистических данных далее был проведен сравнительный анализ изучаемых параметров тяжести течения системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции в зависимости от степени тяжести проявлений СВР, исхода заболевания, нарушений показателей липидного обмена и уровня гликемии. Для этого общая

популяция пациентов с тяжелым сепсисом была разделена на подгруппы: с септическим шоком и без шока, выживших и умерших пациентов, подгруппы пациентов по сывороточному уровню триглицеридов (>2.3 ммоль/л или <2.3 ммоль/л), холестерина (<2 ммоль/л или >2 ммоль/л) и уровню гликемии (>8.3 ммоль/л или <8.3 ммоль/л).

3.2. Сравнительный анализ маркеров системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, показателей липидного и белкового обменов, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Особый интерес представляют изменения маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, нарушения липидного обмена в зависимости от степени тяжести проявлений системного воспаления. С этой целью был проведен сравнительный анализ изучаемых параметров (показателей тяжести состояния, ПОН, маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции, липидного и белкового обменов, гликемии) у пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$). Исходный гемодинамический профиль у пациентов с септическим шоком свидетельствовал о компенсации состояния сердечно-сосудистой системы на фоне проводимой инфузионной и адреномиметической поддержки (допамин в дозе 6.67 ± 2.56 мкг/кг/мин в сочетании с фенилэфрином в дозе 6.17 ± 4.89 мг/час или норэпинефрин в дозе 0.3 ± 0.35 мкг/кг/мин). Поскольку достоверных изменений показателей гемодинамики на этапах исследования не выявлено, их обсуждение исключено из дальнейших рассуждений. Группы пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком не имели достоверных различий по возрасту, реанимационному койко-дню и продолжительности ИВЛ (таблица 3.2.1). Продолжительность госпитального койко-дня в группе пациентов с септическим шоком была достоверно ниже ($p=0.001$), что связано с более

высоким уровнем летальности в этой группе: 60.34% против 38.46% в группе тяжелого сепсиса ($p=0.012$).

Таблица 3.2.1 - Сравнительная характеристика пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком по динамике тяжести состояния и некоторым параклиническим показателям

Показатель	Сутки	Тяжелый сепсис (n=104) (медиана; границы межквартильного интервала)	Септический шок (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		42 (28; 54)	43.5 (32; 57)	0.218
к\д ОРИТ		12 (8; 15)	8 (5; 14)	0.082
к\д ИВЛ		8 (3; 12)	7 (3; 14)	0.802
к\д госпитальн.		25 (14; 35)	15 (8; 24)	0.001
APACHE II, баллы	1	16 (12; 19)	20 (15; 24)	<0.001
	3	14 (12; 18)	15.5 (13; 20)	0.030
	5	14 (10; 18)	16 (11; 21)	0.011
	7	13 (9; 18)	14 (12; 20.5)	0.041
	10	13 (9; 18)	13 (10; 20)	0.326
SOFA, баллы	1	5 (3; 7)	8 (7; 11)	<0.001
	3	5 (3; 7)	8 (6; 10)	<0.001
	5	5 (2; 8)	7 (5; 11)	<0.001
	7	4 (2; 8)	7 (4; 10)	<0.001
	10	5 (2; 8)	7 (2; 10)	0.024
28-суточная летальность, %		38.46 % (n=40)	60.34% (n=35)	0.012

P – достоверность различий между группами

По тяжести состояния с оценкой по шкале APACHE II пациенты группы септического шока были закономерно тяжелее в 1-е ($p=0.004$), 3-и ($p=0.009$), 5-е ($p<0.001$) и 7-е ($p<0.001$) сутки (таблица 3.2.1). К 10-м суткам достоверность различий по показателю тяжести у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком не выявлена. В обеих группах данный параметр достоверно снижался на каждом этапе в сравнении с 1-ми сутками (рисунок 3.2.1).

По выраженности ПОН группы тяжелого сепсиса и септического шока, где балл по шкале SOFA был закономерно выше, достоверно различались между собой на всех этапах сравнения (табл. 3.2.1). Если в группе тяжелого сепсиса достоверных изменений этого показателя в сравнении с 1-ми сутками

не происходило, то в группе пациентов с септическим шоком он достоверно снижался к 7-м ($p=0.053$) и 10-м ($p=0.009$) суткам (рисунок 3.2.2).

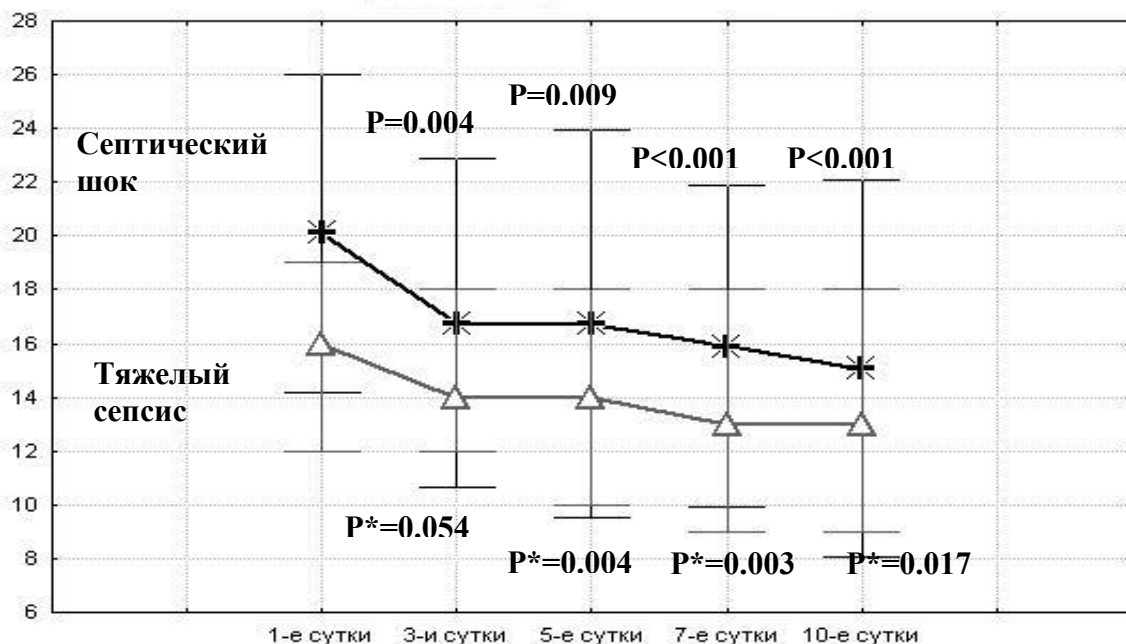


Рис.3.2.1. Динамика тяжести состояния по шкале APACHE II ($M\pm\delta$; баллы) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P^* – достоверность различий в группе пациентов с тяжелым сепсисом в сравнении с 1-ми сутками.

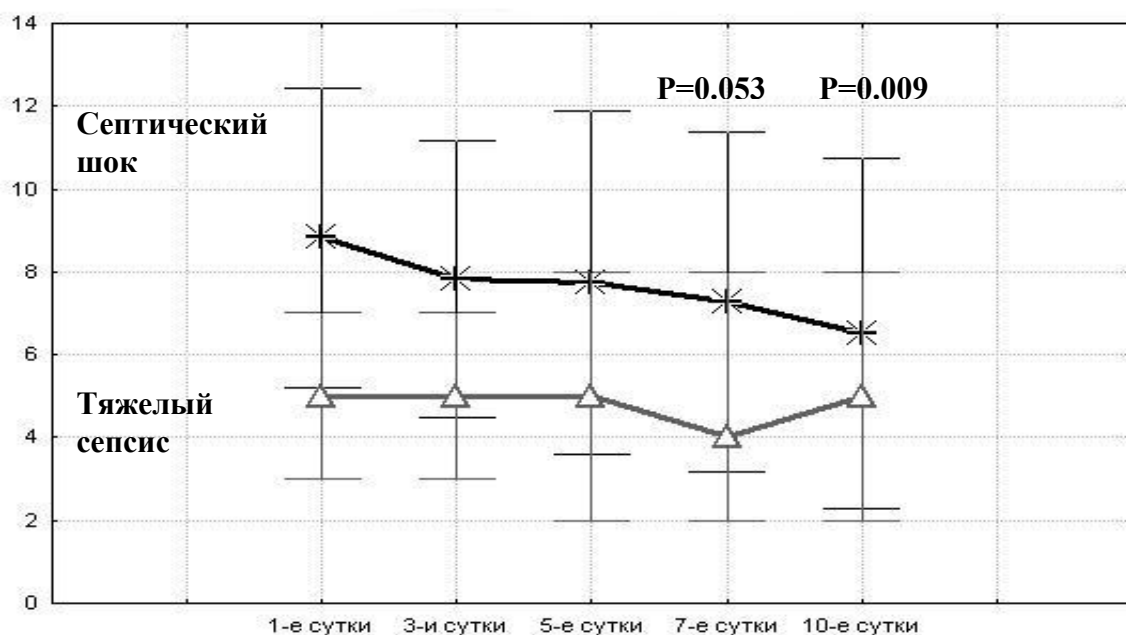


Рис.3.2.2. Динамика тяжести ПОН по шкале SOFA ($M\pm\delta$; баллы) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками.

Сравнительная оценка изменений маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в группах тяжелого сепсиса и септического шока представлена в таблице 3.2.2. Исходный плазменный уровень СРБ был достоверно выше в группе пациентов с септическим шоком: 191.6 (141.7; 296.6) мг/л против 163.3 (116; 216) мг/л, $p < 0.001$. На остальных этапах сравнения достоверных различий по сывороточной концентрации СРБ между группами сравнения не выявлено. В обеих группах этот показатель достоверно снижался в сравнении с 1-ми сутками к 5-м, 7-м и 10-м суткам (рисунок 3.2.3).

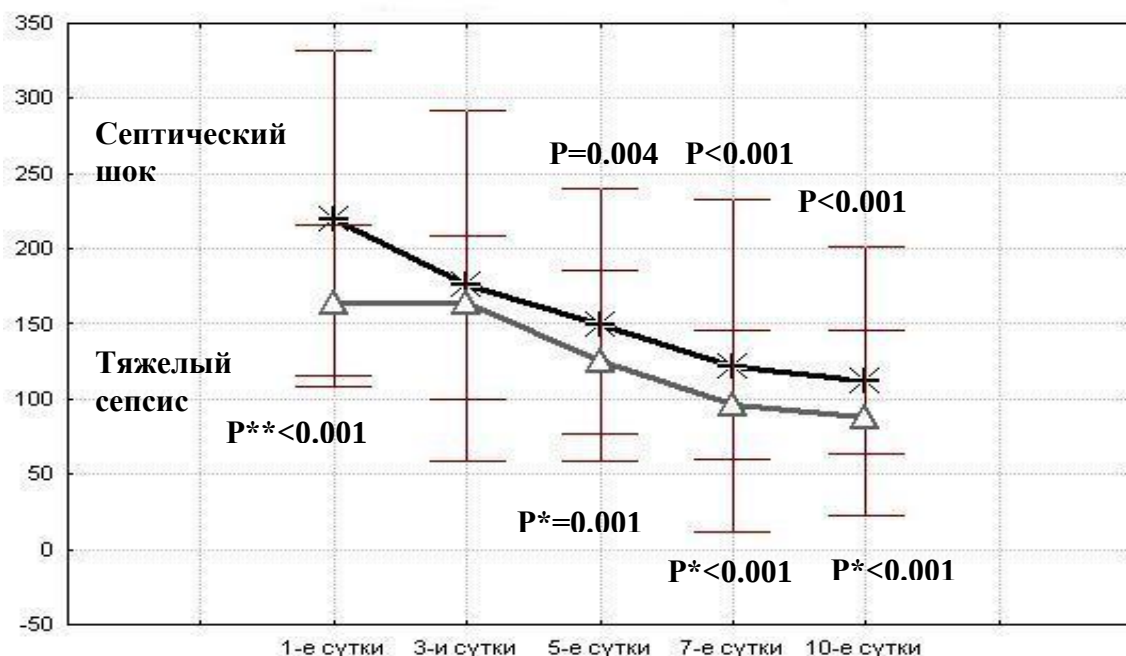


Рис. 3.2.3. Динамика уровня СРБ ($M \pm \delta$; мг/л) в группах пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком: P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P^* – достоверность различий в группе пациентов с тяжелым сепсисом в сравнении с 1-ми сутками; P^{**} – достоверность различий между группами тяжелого сепсиса и септического шока.

Достоверных различий между группами сравнения по уровню артериального лактата не выявлено (таблица 3.2.2). Средние величины концентраций Д-димеров были выше на этапах сравнения в группе септического шока с достоверной разницей по этому показателю на 10-е сутки ($p = 0.015$).

Таблица 3.2.2 - Сравнительная оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с сепсисом без шока и с септическим шоком

Показатель	Сутки	Тяжелый сепсис (n=104) (медиана; границы межквартильного интервала)	Септический шок (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	163.3 (116; 216)	191.6 (141.7; 296.6)	<0.001
	3	163.9 (100; 208)	173.2 (106.6; 213.4)	0.613
	5	125.8 (76.5; 186.1)	134 (87.4; 165)	0.323
	7	96.2 (60.4; 145.6)	115.7 (48.3; 153.7)	0.536
	10	87.9 (63.4; 146.1)	85.8 (50.1; 169.2)	0.751
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.7 (3.7; 7.2)	3.7 (3.1; 6.6)	0.027
	3	4.8 (4; 6.5)	4.75 (3.5; 6.3)	0.059
	5	4.96 (3.9; 7.6)	4.2 (3.69; 6)	0.003
	7	5.25 (3.9; 6.65)	4.65 (4.3; 6.5)	0.203
	10	5.15 (4; 7.1)	4.8 (3.9; 5.9)	0.015
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.8 (0.95; 3.45)	2.1 (1.1; 3)	0.833
	3	1.7 (1; 3.3)	2.1 (1.3; 2.91)	0.700
	5	1.6 (1; 3)	2 (1.1; 3.7)	0.603
	7	1.66 (1.1; 3.2)	1.7 (3; 3)	0.233
	10	1.9 (1.2; 3.6)	2.05 (1.15; 3.25)	0.725
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	4.99 (3.2; 9.47)	6.08 (3.34; 8)	0.829
	3	4.37 (3; 7.47)	6.57 (3.49; 7.95)	0.116
	5	3.49 (2.3; 6.18)	4.55 (2.81; 6.46)	0.262
	7	3.48 (2.07; 5.16)	3.89 (3; 7.16)	0.862
	10	3.43 (2.62; 5.64)	4.28 (2.17; 9.04)	0.015
МАУ, мг/мл (0-30)	1	25 (8.95; 57.5)	55 (29; 131)	<0.001
	3	31 (18.5; 50)	31 (13; 31)	0.094
	5	37 (23; 64)	41 (17; 68)	0.180
	7	24 (6; 37)	62 (24; 120)	<0.001
	10	55.5 (39; 72)	55.5 (39; 72)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	1.3 (0.56; 4.09)	5.38 (2.66; 10)	<0.001
	3	1.25 (0.53; 2.2)	9.37 (5.3; 15.89)	<0.001
	5	1.56 (0.7; 3.69)	4.1 (2.29; 10)	<0.001
	7	0.95 (0.47; 2.53)	3.53 (1.69; 13.67)	<0.001
IL-8, пг/мл (<30)	1	45.95 (23.3; 125)	126 (80; 250)	<0.001
	3	78 (28; 205)	142 (48; 250)	0.026
	5	70 (21.8; 200.3)	201.6 (42; 250)	0.301
	7	56.5 (24; 250)	133.9 (45.4; 240.7)	0.422
IL-6, пг/мл (<30)	1	295 (240; 301)	301 (301; 301)	0.045
	3	301 (244; 301)	301 (244; 301)	0.334
	5	300 (157.5; 301)	275 (205; 301)	0.413
	7	246 (110; 301)	170 (75; 265)	0.011

P – достоверность различий между группами

Продолжение таблицы 3.2.2.

Показатель	Сутки	Тяжелый сепсис (n=104) (медиана; границы межквартильного интервала)	Септический шок (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3.5 (0; 5)	2.5 (0; 6)	0.786
	3	3.5 (0; 8)	3 (0; 4.8)	0.769
	5	2.75 (0; 8)	2.75 (0; 4)	0.243
	7	3.5 (1; 9)	4 (3.8; 4.8)	0.591
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.2; 7.5)	1.4 (1; 4.9)	0.430
	3	1.25 (0.5; 6.7)	1.2 (0.9; 2.8)	0.012
	5	1.3 (0; 6.8)	1.55 (0; 4.9)	0.668
	7	1.3 (0; 6.8)	4.9 (4.9; 9.9)	<0.001

P – достоверность различий между группами

Уровень МАУ исходно и на 7-е сутки был достоверно выше у пациентов с септическим шоком, косвенно демонстрируя более высокую степень проницаемости сосудистого эндотелия у пациентов этой группы (таблица 3.2.2). Содержание метаболитов NO исходно в группе пациентов с септическим шоком было достоверно ниже 3.7 (3.1; 6.6) мкмоль/л против 4.7 (3.7; 7.2) мкмоль/л, $p=0.027$) с сохранением этой тенденции к 3-м и 7-м суткам и достоверно более низкими значениями на 5-е и 10-е сутки. Недостаток NO у пациентов с септическим шоком может ассоциироваться со снижением защитной функции эндотелия от повреждающего действия эндотоксинов, цитокинов (TNF- α и др.).

Полученные результаты подтверждаются наличием в группе пациентов с септическим шоком достоверно более высоких концентраций прокальцитонина (PCT) на всех этапах исследования ($p<0.001$, рисунок 3.2.4.). Кроме того, содержание IL-8 в сыворотке крови пациентов с септическим шоком было выше на всех этапах исследования с достоверной разницей по этому показателю в 1-е ($p<0.001$) и 3-и ($p=0.026$) сутки сравнения. В группе пациентов с септическим шоком достоверных изменений уровня IL-8 на этапах сравнения не выявлено, а в группе пациентов с тяжелым сепсисом он достоверно повышался к 7-м суткам. Хотя

достоверных различий в концентрации IL-8 на 5-е и 7-е сутки между группами сравнения не выявлено, средние значения этого параметра были выше в группе пациентов с септическим шоком (рисунок 3.2.5).

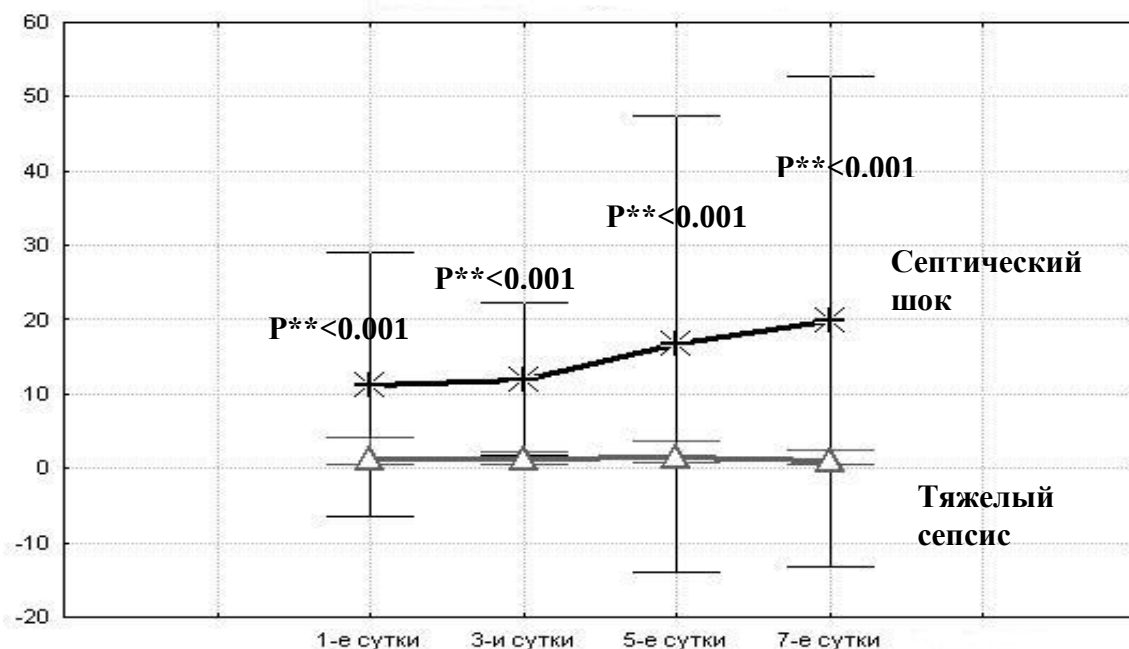


Рис. 3.2.4. Динамика уровня РСТ ($M \pm \delta$; пг/мл) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P^{**} – достоверность различий между группами.

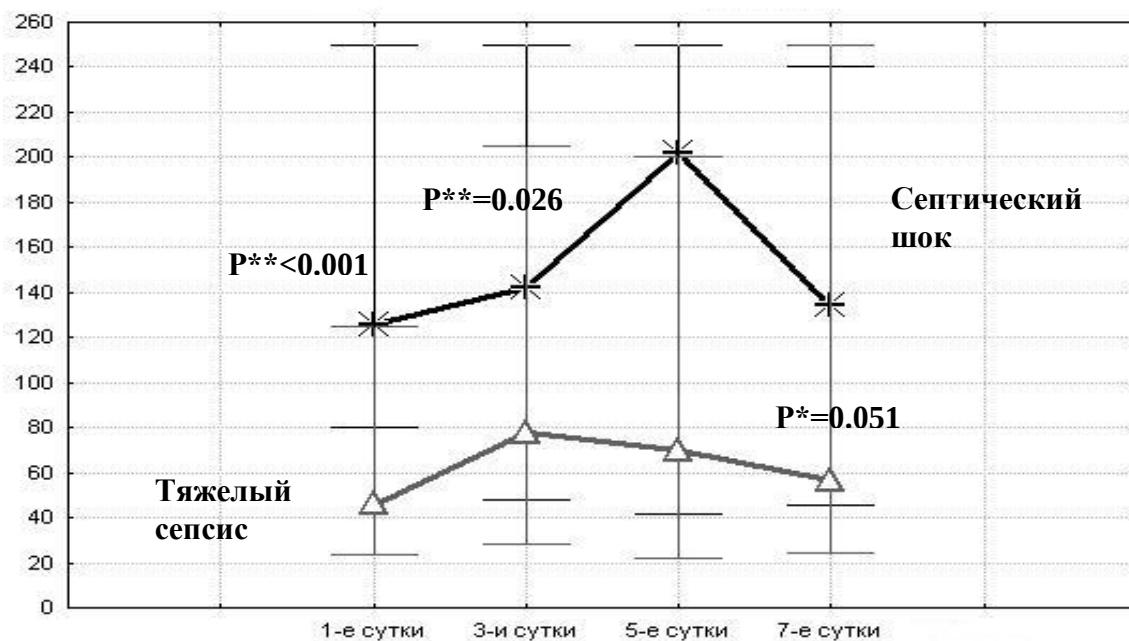


Рис. 3.2.5. Динамика уровня IL-8 (медиана; границы межквартильного интервала; пг/мл) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P^{**} – достоверность различий между группами; P^* – достоверность различий в группе пациентов с тяжелым сепсисом в сравнении с 1-ми сутками.

Уровень IL-6 в группе пациентов с септическим шоком исходно был достоверно выше в сравнении с группой пациентов с тяжелым сепсисом ($p=0.045$). Далее этот показатель демонстрировал однонаправленную динамику в обеих группах, более значимо снижаясь к 7-м суткам в группе пациентов с септическим шоком: 170 (75; 265) пг/мл против 246 (110; 301) пг/мл в группе пациентов с тяжелым сепсисом, $p=0.011$ (рисунок 3.2.6).

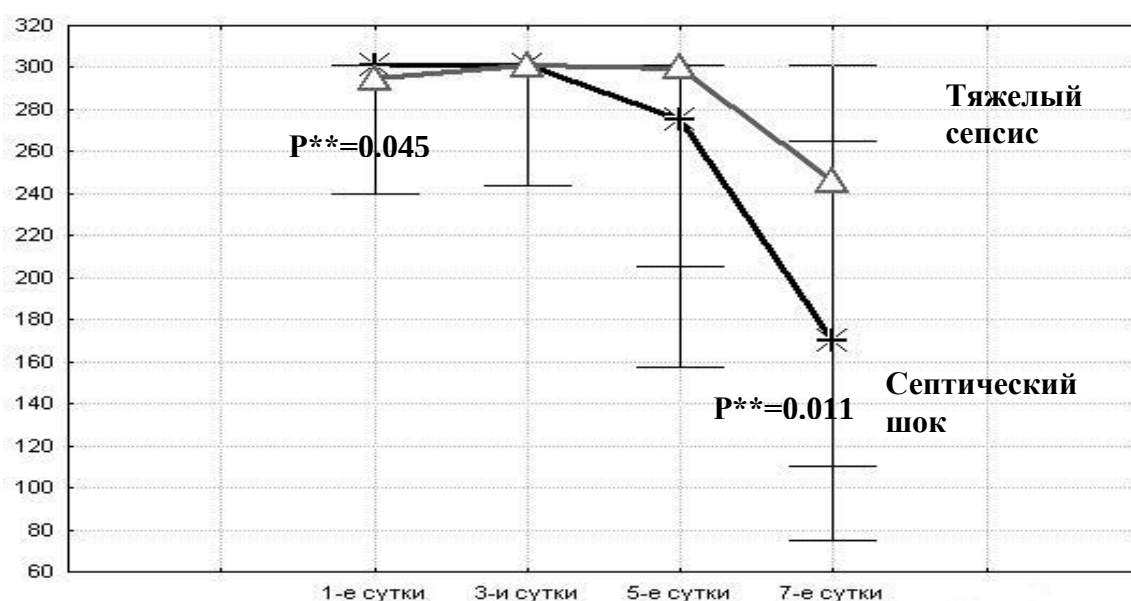


Рис. 3.2.6. Динамика уровня IL-6 (медиана; границы межквартильного интервала; пг/мл) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P^{**} – достоверность различий между группами.

Концентрация IL-4 исходно достоверно не отличалась. Далее в группе тяжелого сепсиса этот показатель на этапах сравнения не изменялся, а в группе септического шока - повышался к 7-м суткам в сравнении с первыми сутками ($p=0.004$), достоверно отличаясь от группы тяжелого сепсиса на 3-и ($p=0.012$) и 7-е ($p<0.001$) сутки.

Таким образом, группа пациентов с септическим шоком характеризовалась более тяжелыми проявлениями системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые выражались в достоверно более высоких сывороточных уровнях СРБ, прокальцитонина и провоспалительных

IL-8 и IL-6, достоверно более низкой концентрации метаболитов NO и более высокого уровня МАУ.

Изменения липидного обмена, сывороточных уровней альбумина, трансферрина и гликемии представлены в таблице 3.2.3. Содержание холестерина было ниже нормальных показателей в обеих группах на всех этапах исследования, а в 1-е и 3-и сутки - достоверно ниже в группе пациентов с септическим шоком. В группе пациентов с тяжелым сепсисом достоверных изменений этого показателя не выявлено, а в группе пациентов с септическим шоком он достоверно увеличивался к 10-м суткам (рисунок 3.2.7). Содержание триглицеридов в сыворотке крови пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком исходно находилось в пределах нормы (таблица 3.2.3). В группе пациентов с тяжелым сепсисом концентрация ТГ достоверно на этапах сравнения не изменялась. В группе пациентов с септическим шоком этот показатель достоверно увеличивался к 10-м суткам (от 1.44 (0.94; 2.23) ммоль/л до 2.45 (1.89; 3.19) ммоль/л, $p=0.05$), превышая на этом этапе нормальные значения (рисунок 3.2.8).

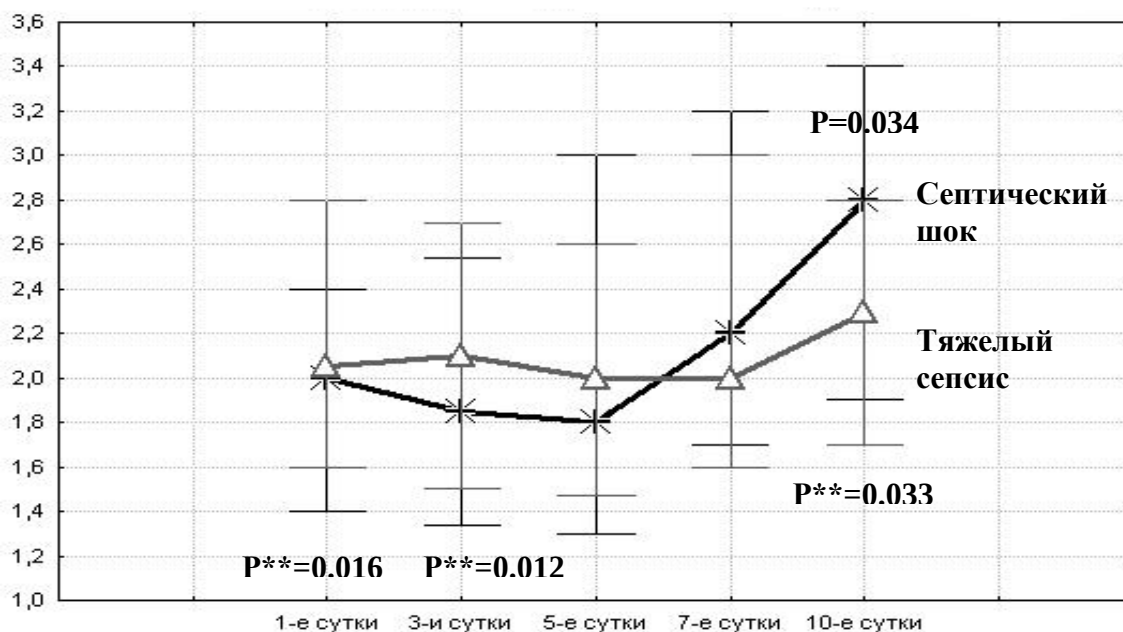


Рис. 3.2.7. Динамика уровня холестерина (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в группах пациентов с тяжелым сепсисом ($n=104$) и септическим шоком ($n=58$): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P^{**} - достоверность различий между группами.

Таблица 3.2.3 – Сравнительная оценка показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком

Показатель	Сутки	Тяжелый сепсис (n=104) (медиана; границы межквартильного интервала)	Септический шок (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	2.06 (1.6; 2.8)	2 (1.4; 2.4)	0.016
	3	2.1 (1.5; 2.7)	1.85 (1.34; 2.54)	0.012
	5	2 (1.47; 2.6)	1.8 (1.3; 3)	0.639
	7	2 (1.6; 3)	2.2 (1.7; 3.2)	0.543
	10	2.3 (1.7; 2.8)	2.8 (1.9; 3.4)	0.033
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.81 (1.11; 2.79)	1.44 (0.94; 2.23)	0.583
	3	1.85 (1.17; 2.73)	1.57 (1.05; 2.62)	0.311
	5	1.89 (1.26; 2.65)	1.96 (1.42; 2.93)	0.015
	7	2.07 (1.35; 2.9)	2.19 (1.26; 3.18)	0.053
	10	2.08 (1.43; 2.8)	2.45 (1.89; 3.19)	0.046
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.35 (0.21; 0.47)	0.39 (0.29; 0.56)	0.142
	3	0.35 (0.24; 0.48)	0.41 (0.26; 0.51)	0.162
	5	0.32 (0.21; 0.49)	0.41 (0.26; 0.55)	0.069
	7	0.34 (0.24; 0.51)	0.48 (0.36; 0.6)	0.116
	10	0.36 (0.22; 0.51)	0.46 (0.28; 0.61)	1.000
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.16 (0.7; 1.75)	1.09 (0.79; 1.69)	0.501
	3	1.2 (0.7; 1.51)	1.05 (0.5; 1.59)	0.302
	5	1 (0.49; 1.5)	0.93 (0.7; 1.51)	0.620
	7	1.1 (0.5; 1.79)	1.32 (0.81; 1.99)	0.018
	10	1 (0.54; 1.4)	1.84 (0.8; 2.07)	<0.001
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.78 (0.5; 1.18)	0.71 (0.63; 1.5)	<0.001
	3	0.83 (0.51; 1.15)	1.01 (0.66; 1.35)	<0.001
	5	0.82 (0.53; 1.2)	0.97 (0.89; 1.7)	<0.001
	7	0.89 (0.62; 1.25)	1.23 (0.69; 1.53)	<0.001
	10	0.94 (0.65; 1.24)	1.33 (1.09; 1.47)	<0.001
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	7.8 (6.2; 10)	7.95 (6.1; 10.8)	0.293
	3	7.6 (6.2; 9.7)	7 (6.35; 10)	0.769
	5	7.8 (6; 10.2)	7.15 (5.6; 9.3)	0.700
	7	7.7 (5.8; 9.9)	7.9 (5.3; 9.85)	0.962
	10	6.9 (5.6; 11)	6.7 (5.9; 10.4)	0.626
Альбумин, г/л (>35)	1	22 (19.6; 26.5)	22.1 (18.7; 24.7)	0.447
	3	22 (19; 25.8)	21.7 (19.6; 23.9)	0.610
	5	23 (18.9; 26)	23.5 (21.1; 27)	0.175
	7	23.7 (21.2; 27)	23.8 (20.6; 27.1)	0.626
	10	23.8 (21.3; 27.2)	23.4 (20.7; 27.6)	0.898
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	1.08 (0.85; 1.29)	0.82 (0.78; 0.964)	0.033
	3	1.01 (0.82; 1.25)	0.81 (0.76; 0.94)	<0.001
	5	0.96 (0.89; 1.16)	0.85 (0.79; 1.04)	0.412
	7	0.91 (0.85; 1.04)	0.94 (0.86; 1.17)	0.790
	10	1.04 (0.92; 1.3)	0.92 (0.74; 1.58)	0.140

P - достоверность различий между группами

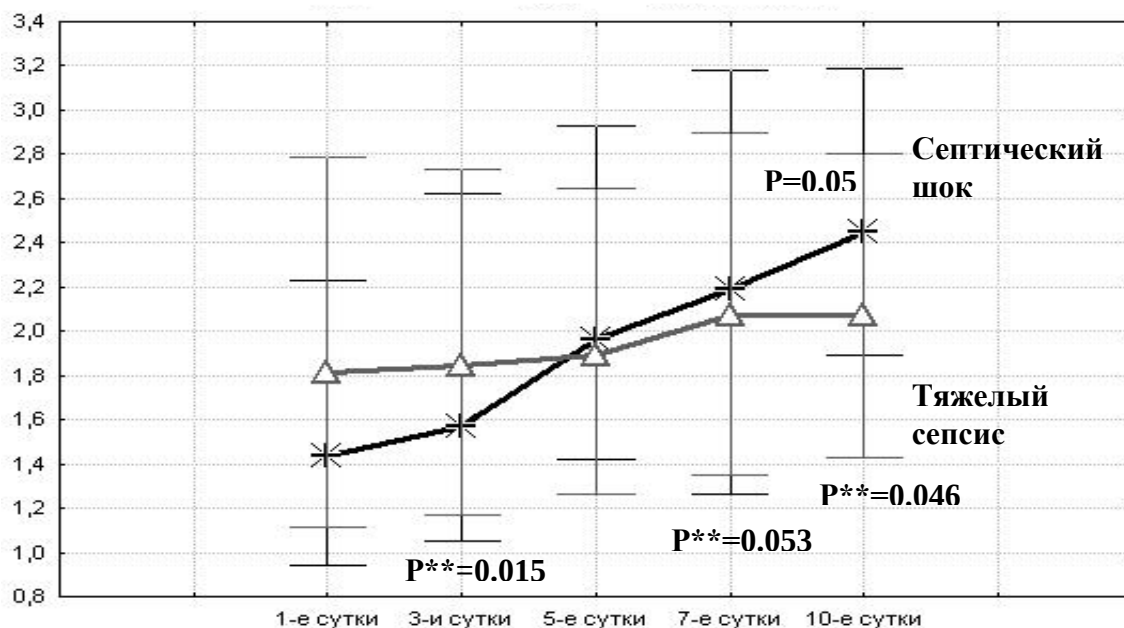


Рис. 3.2.8. Динамика уровня триглицеридов (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в группах пациентов с тяжелым сепсисом (n=104) и септическим шоком (n=58): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P** - достоверность различий между группами.

Содержание ЛПВП было значительно (более чем в 3 раза по отношению к нормальным величинам) снижено в обеих группах на всех этапах исследования и не имело достоверных различий между группами и в сравнении с исходными данными в каждой из групп (таблица 3.2.3). Концентрация ЛПНП в сыворотке крови пациентов обеих групп также была ниже нормы более чем в 2 раза. Достоверных изменений этого показателя в группе пациентов с тяжелым сепсисом не выявлено. В группе пациентов с септическим шоком уровень ЛПНП значительно увеличивался к 10-м суткам (от 1.05 (0.5; 1.59) ммоль/л до 1.84 (0.8; 2.07) ммоль/л, $p=0,05$), достоверно отличаясь от группы пациентов с тяжелым сепсисом на 7-е ($p=0.018$) и 10-е ($p<0.001$) сутки (рисунок 3.2.9).

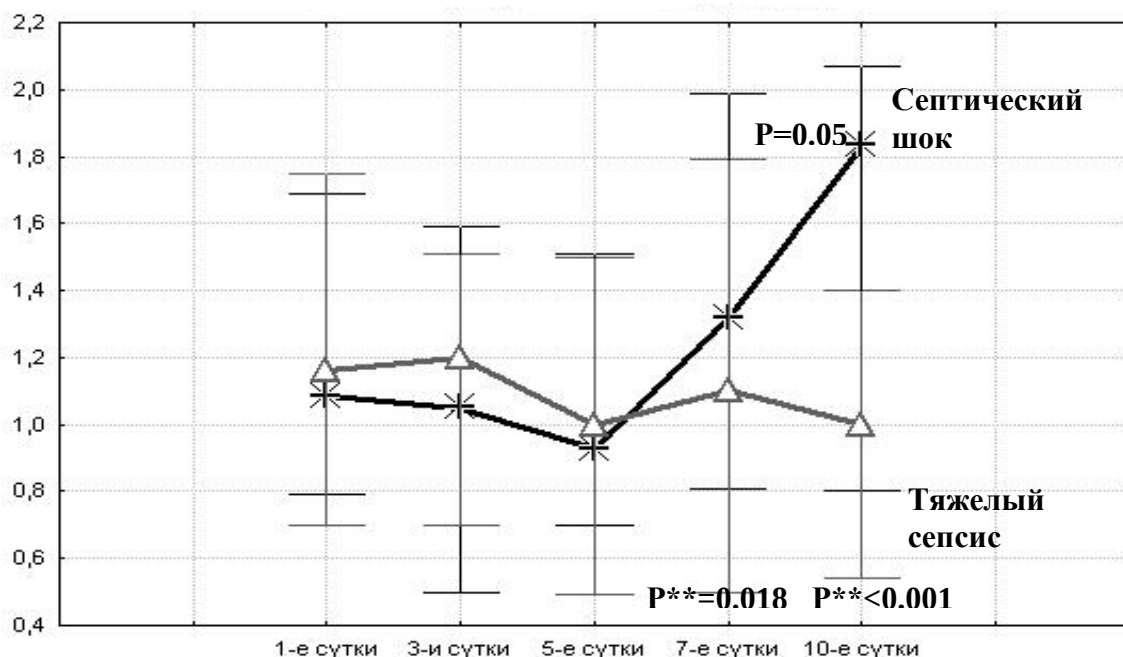


Рис. 3.2.9. Динамика уровня ЛПНП (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в группах пациентов с тяжелым сепсисом (n=104) и септическим шоком (n=58): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P** – достоверность различий между группами.

Концентрация ЛПОНП исходно была достоверно ниже в группе пациентов с септическим шоком (0.71 (0.63; 1.5) ммоль/л против 0.78 (0.5; 1.18) ммоль/л, $p < 0.001$), далее демонстрируя значительный достоверный рост этого показателя, который на 7-е и 10-е сутки уже превышал нормальные значения (1.23 (0.69; 1.53) ммоль/л и 1.33 (1.09; 1.47) ммоль/л соответственно) и достоверно отличался от данного параметра в группе пациентов с тяжелым сепсисом (рисунок 3.2.10).

По уровню гликемии пациенты в группах с тяжелым сепсисом и септическим шоком друг от друга на этапах исследования не отличались (табл. 3.2.3). Концентрация альбумина в сыворотке крови в обеих группах была снижена относительно нормального уровня без достоверных различий между ними. Содержание трансферрина в 1-е ($p=0.033$) и 3-и ($p < 0.001$) сутки было ниже в группе пациентов с септическим шоком.

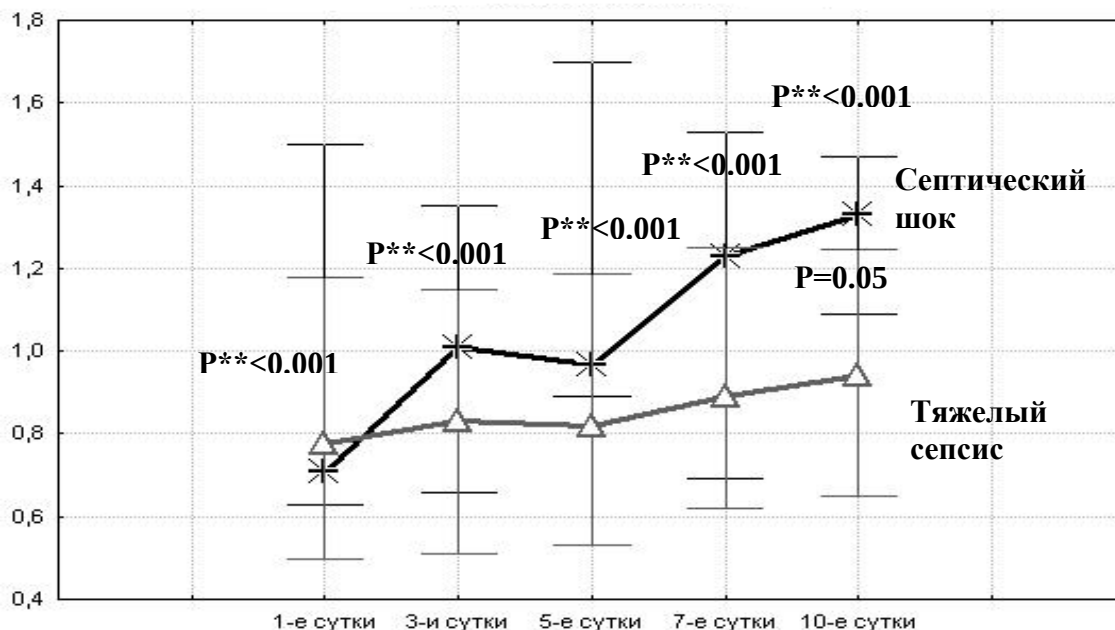


Рис. 3.2.10. Динамика уровня ЛПО (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в группах пациентов с тяжелым сепсисом (n=104) и септическим шоком (n=58): P – достоверность различий в группе пациентов с септическим шоком в сравнении с 1-ми сутками; P^{**} - достоверность различий между группами.

Таким образом, более тяжелые проявления системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с септическим шоком были сопряжены с низким уровнем холестерина и ЛПВП на всех этапах исследования, достоверным ростом ТГ и ЛПНП к 10-м суткам, а также высоким содержанием на всех этапах сравнения в сыворотке крови ЛПО с достоверным ростом этого показателя к 10-м суткам в отличие от пациентов группы тяжелого сепсиса. Низкий уровень холестерина был сопряжен с более тяжелыми проявлениями ПОН, более высокими уровнями СРБ и провоспалительных цитокинов, низкими плазменными концентрациями трансферрина, достоверно более высоким уровнем 28-суточной летальности. Поэтому его можно считать достаточно надежным и дешевым воспалительным маркером. Высокая концентрация ЛПО также позволяет рассматривать этот показатель в качестве надежного дополнительного маркера тяжести у пациентов с септическим шоком.

3.3. Сравнительный анализ маркеров системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции, липидного и белкового обменов, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исхода заболевания

Данные сравнительного анализа групп выживших и умерших пациентов в зависимости от тяжести состояния, длительности госпитализации в стационаре и ОРИТ, продолжительности ИВЛ представлены в таблице 3.3.1.

Таблица 3.3.1 - Сравнительная характеристика умерших и выживших пациентов с тяжелым сепсисом по исходной тяжести состояния и некоторым параклиническим показателям

Показатель	Сутки	Умершие (n=80) (медиана; границы межквартильного интервала)	Выжившие (n=82) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		48 (33.5; 57.5)	38 (26; 49)	0.000
к/д ОРИТ		10 (5; 14)	12 (7; 15)	0.129
к/д ИВЛ		8 (4; 14)	7 (3; 11)	0.115
к/д госпитальн.		12 (7; 20.5)	29.5 (23; 37)	0.000
APACHE II, баллы	1	19 (15; 23)	15 (12; 18)	0.000
	3	17 (14; 21)	13 (11; 16)	0.000
	5	17 (13; 21.5)	12 (9; 15)	0.000
	7	18 (13; 23)	11 (8; 14)	0.000
	10	18.5 (14; 23)	10 (7; 12)	0.000
SOFA, баллы	1	7 (5; 10)	5 (3; 7)	0.001
	3	7 (5; 10)	4 (3; 7)	0.000
	5	8 (5; 11)	4 (2; 6)	0.000
	7	8 (6; 10)	3 (2; 6)	0.000
	10	8 (6; 10)	2 (1; 4)	0.000

P – достоверность различий между группами

Выявлено достоверное отличие пациентов по возрасту – средний возраст умерших пациентов оказался выше: 48 (33.5; 57.5) лет против 38 (26; 49) лет, $p < 0.001$. Достоверной разницы по длительности госпитализации в ОРИТ и продолжительности ИВЛ между группами не получено. При изучении интегральной оценки степени тяжести по шкалам APACHE II,

SOFA выявлены достоверные отличия между группами на всех этапах исследования, что закономерно свидетельствовало о большей тяжести и степени полиорганной дисфункции в группе умерших. Причем в группе умерших достоверных изменений тяжести состояния по шкале APACHE II от 1-х к 10-14-м суткам не происходило, в группе выживших этот показатель достоверно снижался на всех этапах исследования по сравнению с 1-ми сутками (рисунок 3.3.1).

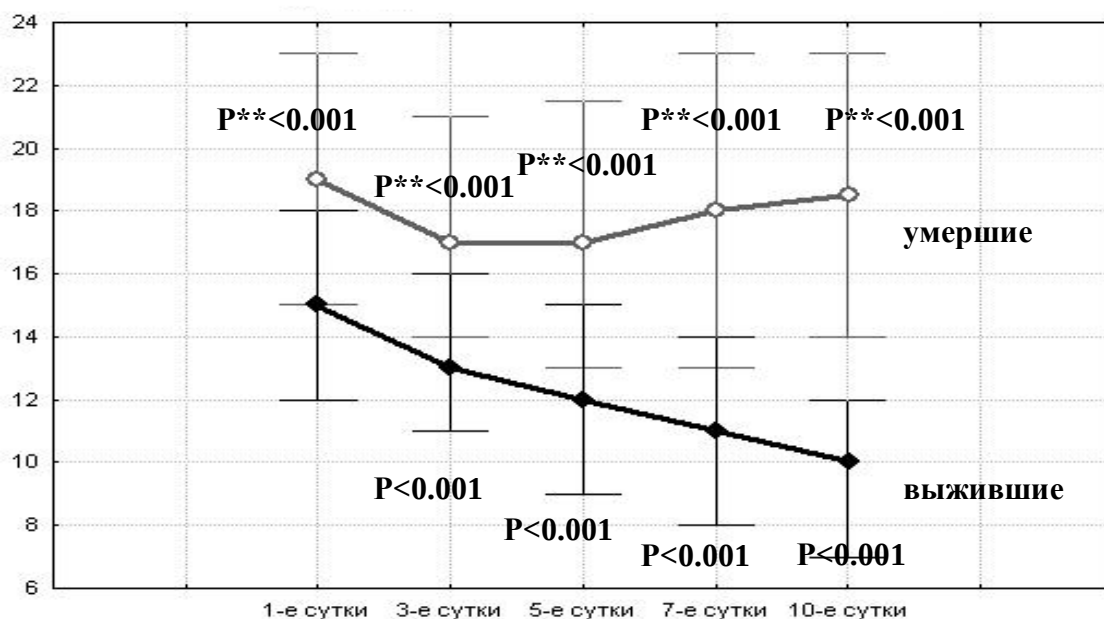


Рисунок 3.3.1. Сравнительная оценка показателя степени тяжести по шкале APACHE II (медиана; границы межквартильного интервала; баллы) между подгруппами умерших и выживших пациентов с тяжелым сепсисом: P - достоверность на этапах исследования в группе выживших по сравнению с 1-ми сутками; P** - достоверность различий между группами выживших и умерших.

Анализ тяжести ПОН по шкале SOFA продемонстрировал достоверную положительную динамику этого показателя от 1-х к 10-м суткам в группе выживших и достоверную отрицательную динамику в группе умерших пациентов (рисунок 3.3.2).

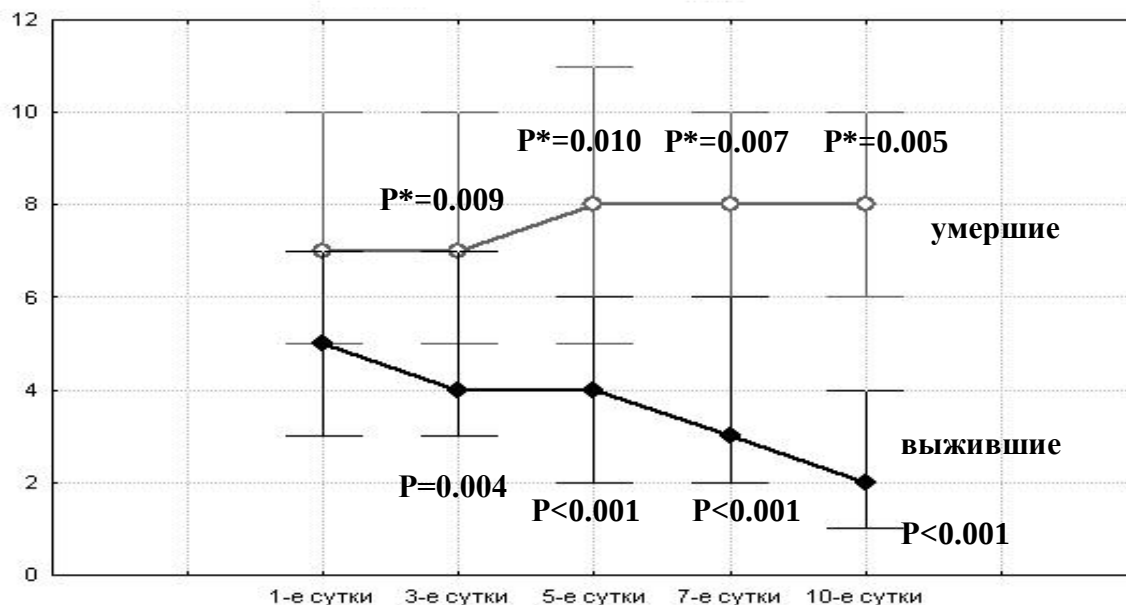


Рисунок 3.3.2. Сравнительная оценка динамики шкалы SOFA (медиана; границы межквартильного интервала; баллы) между подгруппами умерших и выживших пациентов с тяжелым сепсисом: P-достоверность на этапах исследования в группе выживших по сравнению с 1-ми сутками; P* - достоверность на этапах исследования в группе умерших по сравнению с 1-ми сутками.

Таким образом, группа умерших пациентов закономерно демонстрировала достоверно более высокие показатели тяжести состояния и степени полиорганной дисфункции. Достоверных изменений показателя тяжести состояния по шкале APACHE II в группе умерших на этапах исследования не происходило, в группе выживших он достоверно снижался. Оценка изменений ПОН по шкале SOFA показала достоверное снижение этого показателя в баллах в группе выживших, и – достоверное повышение в группе умерших с достоверным отличием этого показателя между группами на всех этапах исследования.

Динамика изменений маркеров воспаления показала отсутствие отличий по сывороточному уровню СРБ между группами сравнения на всех этапах исследования (таблица 3.3.2). В каждой из групп было выявлено достоверное снижение этого показателя, начиная с 5-х суток по сравнению с 1-ми сутками.

Таблица 3.3.2 - Сравнительная оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции между группами выживших и умерших пациентов с тяжелым сепсисом.

Показатель	Сутки	Умершие (n=82) (медиана; границы межквартильного интервала)	Выжившие (n=80) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	189.9 (133.94; 272.44)	162.7 (117.9; 249.7)	0.241
	3	175.5 (106.6; 238.46)	174.6 (96.3; 207.5)	0.632
	5	136.5 (87.4; 175.49)	130 (78.3; 192.4)	0.557
	7	116.1 (65.45; 173.88)	94.5 (61.2; 132.3)	0.255
	10	118.1 (59.22; 193.9)	85.4 (53.8; 138.1)	0.146
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	3.9 (3.2; 6.6)	4.46 (3.6; 7.25)	0.348
	3	4.4 (3.5; 6)	5 (4.1; 6.6)	0.151
	5	4.4 (3.8; 7.6)	5.2 (4; 7.65)	0.327
	7	4.65 (3.9; 7.4)	5.3 (4.4; 6.2)	0.490
	10	6.1 (4.5; 6.85)	5 (4; 7.1)	0.615
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.95 (1.15; 2.95)	1.9 (0.9; 3.2)	0.566
	3	2.15 (1.5; 3.7)	1.4 (0.7; 2.6)	0.004
	5	2.5 (1.4; 3.6)	1.4 (0.75; 2.3)	0.002
	7	2.4 (1.4; 3.7)	1.3 (0.8; 2.2)	0.000
	10	2.3 (1.61; 4.6)	1.62 (0.7; 2.6)	0.005
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	7.08 (3.04; 10.33)	4.95 (3.65; 7.2)	0.539
	3	5.63 (2.77; 8.83)	4.69 (3.18; 7.11)	0.577
	5	3.54 (2.07; 7.14)	3.93 (3; 5.52)	0.436
	7	3.07 (2.01; 5)	3.65 (2.9; 6.92)	0.267
	10	3.5 (1.89; 8)	3.91 (3.03; 6.17)	0.373
МАУ, мг/мл (0-30)	1	55 (4.9; 131)	25 (13; 44)	0.333
	3	29.5 (20.5; 43.5)	31 (16; 44)	0.810
	5	33 (17; 41)	43 (20; 68)	0.524
	7	57 (24; 90)	27.5 (6; 37)	0.714
	10	72 (72; 72)	39 (39; 39)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	2.38 (1.03; 10)	3.74 (0.56; 10)	0.442
	3	5.3 (1.83; 10.18)	2.79 (0.61; 8.73)	0.702
	5	2.68 (1.4; 9.855)	1.93 (0.72; 4.1)	0.861
	7	3.3 (0.80; 10)	1.82 (0.69; 6.34)	0.456
IL-8, пг/мл (<30)	1	125 (46.9; 209.7)	50.5 (23.3; 238.9)	0.034
	3	124.9 (59; 247.5)	45 (19; 206)	0.016
	5	118 (31; 250)	53 (21.8; 125)	0.079
	7	156.2 (45.4; 246.2)	134 (42; 276.4)	0.768
IL-6, пг/мл (<30)	1	269.5 (131.5; 301)	301 (262.5; 301)	0.260
	3	301 (264.5; 316.5)	301 (276; 301)	0.337
	5	301 (283; 379.5)	222 (110; 301)	0.006
	7	150 (75; 265)	246 (84; 323)	0.652
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3.98 (1; 5)	3.5 (0; 6)	0.997
	3	2.5 (0; 5)	4 (0; 8)	0.478
	5	3 (0.5; 5)	3.1 (0; 9)	0.865
	7	3.9 (1.9; 18.9)	16.05 (6; 19.6)	0.223

P – достоверность различий между группами

Продолжение таблицы 3.3.2.

Показатель	Сутки	Умершие (n=82) (медиана; границы межквартильного интервала)	Выжившие (n=80) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.3 (0.5; 4.9)	1.2 (0; 2.6)	0.339
	3	1.2 (0; 3.3)	1.2 (0.9; 2.8)	0.208
	5	1.25 (0; 6.9)	1.4 (0.5; 2.5)	0.903
	7	7.6 (4.9; 9.9)	7.4 (4.9; 10.2)	0.715

P – достоверность различий между группами

По уровню метаболитов NO группы между собой не отличались, однако в группе умерших прослеживается тенденция к повышению этого показателя от 1-х к 10-м суткам. Лактат артериальной крови имел достоверно большие значения в группе умерших на всех этапах исследования, начиная с 3-х суток (таблица 3.3.2). Если в группе умерших достоверных изменений этого показателя между этапами исследования не отмечалось, то в группе выживших больных уровень лактата достоверно снижался к 3-м и 7-м суткам по сравнению с 1-ми сутками ($p=0.046$). Достоверных отличий по уровню Д-димеров и микроальбуминурии между группами не выявлено.

По уровню прокальцитонина (PCT) достоверных различий между группами выживших и умерших пациентов с тяжелым сепсисом не выявлено, однако средние значения этого показателя были выше в группе умерших на всех этапах исследования (таблица 3.3.2). Обращает на себя внимание отсутствие изменений уровня PCT в группе умерших, и тенденция к снижению его в группе выживших. Анализ изменений сывороточных концентраций интерлейкинов показал, что в группе умерших были выявлены достоверно большие значения провоспалительного IL-8 в 1-е ($p=0.034$) и 3-и ($p=0.016$) сутки, причем эта тенденция сохранялась и к 5-м суткам ($p=0.079$), и провоспалительного IL-6 - на 5-е сутки ($p=0.006$). Средние значения обоих показателей существенно превышали нормальные величины. Достоверных отличий между группами по уровню провоспалительного цитокина TNF- α и противовоспалительного IL-4 и в каждой из групп на этапах исследования не

выявлено. Причем, если концентрация TNF- α в обеих группах была повышена незначительно, то содержание IL-4 не превышало нормальных значений в обеих группах в 1-е – 5-е сутки, достоверно повышаясь к 7-м суткам: от 1.3 (0.5; 4.9) пг/мл до 7.6 (4.9; 9.9) пг/мл в группе умерших ($p<0.001$) и от 1.2 (0; 2.6) пг/мл до 7.4 (4.9; 10.2) пг/мл в группе выживших ($p<0.001$).

Таким образом, в группе умерших пациентов наблюдались достоверно более высокие значения провоспалительного IL-8 с 1-х суток исследования и провоспалительного IL-6 на 5-е сутки, что сопровождалось достоверно большими значениями концентрации лактата в артериальной крови и могло свидетельствовать в пользу закономерно более тяжелого течения системной воспалительной реакции в группе умерших пациентов.

Сравнительная оценка изменений параметров липидного обмена показала, что в группе умерших больных с тяжелым сепсисом уровень холестерина имел достоверно более низкие значения на всех этапах исследования по сравнению с группой выживших пациентов (таблица 3.3.3). При этом достоверных отличий по уровню холестерина в каждой из групп сравнения на этапах исследования по отношению к 1-м суткам не выявлено. Концентрация холестерина в обеих группах была ниже нормальных показателей, но более значительно - в группе умерших. Содержание триглицеридов в сыворотке крови к 10-м суткам было достоверно выше в группе умерших, где она превышала на этом этапе и нормальный их уровень в сыворотке крови. Достоверных отличий в изменениях этого показателя в группе выживших не выявлено, а в группе умерших уровень триглицеридов достоверно повышался от 1-х к 7-м ($p=0.048$) и к 10-м суткам ($p<0.001$).

Анализ изменений липидных фракций показал следующее (таблица 3.3.3). Уровень ЛПВП в обеих группах был ниже нормальных значений более чем в 3 раза, ЛПНП – более чем в 2 раза, а уровень ЛПОНП находился в пределах нормальных значений. Достоверно более высокий уровень ЛПВП был выявлен на 5-е сутки в группе выживших пациентов с сепсисом в

сравнении с группой умерших. Достоверных изменений концентрации ЛПВП в каждой из групп на этапах исследования не происходило, но в группе выживших прослеживалась тенденция к повышению этого показателя от 1-х к 10-м суткам. Достоверных изменений в сывороточной концентрации ЛПНП между группами сравнения и в каждой из них на этапах исследования не выявлено. Динамика изменений уровня ЛПОНП в группе умерших сопровождалась достоверным увеличением этого показателя к 10-м суткам в сравнении с группой выживших пациентов. При этом в группе умерших уровень ЛПОНП достоверно увеличивался в сравнении с 1-ми сутками к 7-м суткам ($p=0.028$) и к 10-м суткам ($p=0.001$), а в группе выживших - к 7-м суткам ($p=0.041$), далее не изменяясь.

В целом, группа умерших пациентов с тяжелым сепсисом характеризовалась в сравнении с группой выживших существенно более низким уровнем ХС на всех этапах исследования, значительным снижением сывороточной концентрации ЛПВП с достоверной разницей на 5-е сутки между выжившими и умершими, достоверно большим ростом уровня ТГ и ЛПОНП к 10-м суткам, с превышением значений этих показателей относительно нормы в группе умерших. Содержание ЛПНП в сыворотке крови было снижено в обеих группах и достоверно между ними не отличалось. Уровень гликемии также был достоверно выше в группе умерших пациентов, начиная с 3-х суток исследования. При этом в группе выживших этот показатель достоверно снижался к 5-м ($p=0.031$), 7-м ($p=0.031$) и 10-м ($p=0.006$) суткам в сравнении с 1-ми сутками, а в группе умерших исходно повышенная концентрация гликемии достоверно между этапами исследования не изменялась (таблица 3.3.3).

Концентрация альбумина и трансферрина в обеих группах была ниже нормы, достоверно между группами на этапах исследования не отличаясь (таблица 3.3.3).

Таблица 3.3.3 – Сравнительная оценка показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у выживших и умерших пациентов с тяжелым сепсисом.

Показатель	Сутки	Умершие (n=82) (медиана; границы межквартильного интервала)	Выжившие (n=80) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.9 (1.4; 2.4)	2.4 (1.6; 3.13)	0.032
	3	1.75 (1.4; 2.3)	2.1 (1.7; 2.8)	0.031
	5	1.75 (1.3; 2.18)	2.2 (1.6; 3.1)	0.003
	7	1.86 (1.3; 2.5)	2.4 (1.7; 3.3)	0.010
	10	1.77 (1.4; 2.7)	2.4 (2; 3.02)	0.010
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.55 (0.84; 2.73)	1.45 (1.01; 2.23)	0.862
	3	1.88 (1.29; 2.79)	1.69 (1.09; 2.33)	0.445
	5	2.22 (1.53; 2.89)	1.81 (1.26; 2.71)	0.286
	7	1.94 (1.36; 3.28)	2.09 (1.35; 2.84)	0.928
	10	2.61 (1.83; 3.76)	2.04 (1.43; 2.66)	0.055
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.39 (0.25; 0.56)	0.37 (0.28; 0.49)	0.901
	3	0.36 (0.25; 0.47)	0.41 (0.28; 0.54)	0.398
	5	0.29 (0.18; 0.41)	0.42 (0.34; 0.53)	0.026
	7	0.34 (0.18; 0.52)	0.47 (0.3; 0.53)	0.236
	10	0.36 (0.2; 0.55)	0.47 (0.25; 0.59)	0.250
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.12 (0.79; 1.66)	1.09 (0.7; 1.83)	0.776
	3	1.2 (0.5; 1.4)	1.1 (0.69; 1.92)	0.534
	5	0.85 (0.49; 1.7)	1.12 (0.725; 1.99)	0.271
	7	1.1 (0.42; 2.1)	1.17 (0.755; 1.7)	0.514
	10	1.2 (0.6; 1.93)	1.4 (0.67; 1.87)	0.373
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.72 (0.41; 1.25)	0.67 (0.46; 1.02)	0.942
	3	0.99 (0.6; 1.31)	0.77 (0.5; 1.07)	0.239
	5	0.99 (0.68; 1.34)	0.83 (0.58; 1.24)	0.345
	7	0.89 (0.62; 1.50)	0.97 (0.62; 1.3)	0.925
	10	1.2 (0.805; 1.72)	0.93 (0.63; 1.22)	0.043
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8 (6.8; 10.1)	7.7 (6; 10)	0.249
	3	7.8 (6.4; 11.2)	6.9 (5.9; 8.8)	0.023
	5	8.6 (7; 12.3)	7 (5.6; 9.1)	0.002
	7	8.55 (7; 11)	7 (4.9; 8.9)	0.001
	10	8.45 (5.85; 14.3)	6.65 (5.4; 8.35)	0.014
Альбумин, г/л (>35)	1	22 (18.75; 26)	22.2 (19.9; 26)	0.820
	3	21.1 (19; 23)	22.6 (18.9; 26)	0.252
	5	22.5 (19.7; 25.6)	23.6 (19.6; 27.6)	0.059
	7	23 (19; 25.7)	24.3 (22; 27.2)	0.200
	10	23.5 (21; 27.1)	23.7 (21; 27.5)	0.247
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.92 (0.74; 1.15)	0.88 (0.8; 1.14)	0.906
	3	0.87 (0.71; 1.06)	0.92 (0.78; 1.18)	1.000
	5	0.9 (0.6; 1.35)	0.96 (0.79; 1.06)	1.000
	7	1.01 (0.81; 1.47)	0.91 (0.85; 0.97)	1.000
	10	0.98 (0.19; 1.3)	0.96 (0.85; 1.35)	1.000

P - достоверность различий между группами

Снижение уровня холестерина и ЛПВП, повышение уровня гликемии при сепсисе делает пациента более восприимчивым к инфекции, что может привести к развитию порочного круга, к прогрессирующему развитию полиорганной недостаточности и смерти, а также повышает риск развития эндотелиоза. Достоверность отличий между выжившими и умершими пациентами с сепсисом по уровню ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПОНП в сочетании с данными многофакторного анализа и ROC-анализа позволяет рассматривать эти показатели как возможные предикторы неблагоприятного исхода.

Выявление взаимосвязей между сывороточными уровнями показателей липидного обмена, гликемии с исходом тяжелого сепсиса стало поводом для проведения корреляционного анализа этих параметров с продолжительностью пребывания в стационаре и ОРИТ, длительностью ИВЛ.

3.4. Влияние показателей липидного обмена и гликемии на длительность пребывания в стационаре и ОРИТ, продолжительность ИВЛ и исход заболевания

Анализ влияния показателей липидного и углеводного обменов на длительность госпитализации в стационаре и ОРИТ и продолжительность ИВЛ провели с помощью коэффициента корреляции Спирмена и Сомерса (таблицы 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3.) и трактовали следующим образом: большие положительные значения признака были характерны для выживших больных, а большие отрицательные – для умерших.

Выявлена средней силы отрицательная корреляционная связь между ЛПВП и продолжительностью госпитализации в ОРИТ ($r = -0.6$, $p=0.005$) на 10-е сутки наблюдения (таблица 3.4.1). По другим показателям корреляционные связи отсутствовали (ХС, ЛПНП) или имели слабую силу (ТГ, ЛПОНП, гликемия).

Таблица 3.4.1. – Взаимосвязь показателей ЛПВП и гликемии с длительностью госпитализации в ОРИТ.

Показатель	Сутки	Коэффициент Спирмена (медиана; 95%-й доверительный интервал)	P
ЛПВП	1 сутки	0.11 (-0.21; 0.41)	0.505
	3 сутки	0.21 (-0.11; 0.49)	0.203
	5 сутки	0.10 (-0.22; 0.40)	0.548
	7 сутки	-0.04 (-0.37; 0.30)	0.812
	10 сутки	-0.60 (-0.82; -0.21)	0.005
	14 сутки	-0.24 (-0.73; 0.42)	0.479
Гликемия	1 сутки	0.15 (-0.07; 0.36)	0.188
	3 сутки	0.03 (-0.20; 0.25)	0.824
	5 сутки	0.32 (0.11; 0.51)	0.004
	7 сутки	0.32 (0.09; 0.52)	0.006
	10 сутки	0.24 (-0.04; 0.49)	0.087
	14 сутки	0.19 (-0.16; 0.49)	0.284

Повышенный уровень гликемии имел положительную корреляционную связь средней силы с реанимационным койко-днем на 5-е и 7-е сутки. Исследование корреляционной зависимости между показателями липидного обмена, гликемии и продолжительностью госпитализации в стационаре показало наличие отрицательной корреляционной связи средней силы на 10-е сутки между уровнем ХС и госпитальным койко-днем, а между уровнем ТГ и ЛПОНП и госпитальным койко-днем отрицательной средней силы корреляционной связи – на 14-е сутки (таблица 3.4.2). Положительная корреляционная связь средней степени выявлена и между уровнем гликемии и длительностью госпитализации в стационаре на 7-е сутки. Корреляционных связей с другими параметрами не выявлено. Достоверного влияния показателей липидного (ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП) и уровня гликемии на продолжительность ИВЛ не выявлено (таблица 3.4.2).

Таким образом, наиболее убедительно выглядит взаимосвязь между уровнем ЛПВП на 10-е сутки и продолжительностью госпитализации в ОРИТ, свидетельствующий о более низком уровне ЛПВП у умерших пациентов (коэффициент Спирмена = -0.60 (-0.82; -0.21), $p=0.005$).

Таблица 3.4.2 – Взаимосвязь показателей липидного обмена и гликемии с длительностью госпитализации в стационаре.

Показатель	Сутки	Коэффициент Спирмена (медиана; 95%-й доверительный интервал)	P
Холестерин	1-е	-0.09 (-0.30; 0.14)	0.456
	3-и	-0.10 (-0.32; 0.12)	0.380
	5-е	-0.14 (-0.35; 0.09)	0.231
	7-е	-0.17 (-0.39; 0.07)	0.165
	10-е	-0.35 (-0.57; -0.08)	0.011
	14-е	-0.28 (-0.59; 0.11)	0.151
Триглицериды	1-е	0.09 (-0.13; 0.31)	0.427
	3-и	0.11 (-0.12; 0.32)	0.348
	5-е	0.02 (-0.21; 0.24)	0.891
	7-е	0.02 (-0.22; 0.25)	0.894
	10-е	-0.14 (-0.40; 0.15)	0.344
	14-е	-0.33 (-0.63; 0.04)	0.082
ЛПОНП	1-е	0.12 (-0.11; 0.34)	0.292
	3-и	0.13 (-0.10; 0.35)	0.252
	5-е	0.06 (-0.18; 0.29)	0.624
	7-е	0.09 (-0.15; 0.33)	0.454
	10-е	-0.16 (-0.42; 0.12)	0.255
	14-е	-0.38 (-0.65; -0.01)	0.045
Гликемия	1-е	0.09 (-0.14; 0.30)	0.455
	3-и	0.06 (-0.16; 0.28)	0.579
	5-е	0.28 (0.07; 0.48)	0.012
	7-е	0.34 (0.12; 0.53)	0.004
	10-е	0.27 (-0.00; 0.51)	0.051
	14-е	0.29 (-0.05; 0.57)	0.092

Исследование наличия взаимосвязей между показателями липидного и углеводного обмена и исходом заболевания с помощью коэффициента Сомерса выявило следующие закономерности (таблица 3.4.3). Наблюдалась слабой силы положительная корреляционная связь между уровнем холестерина и исходом заболевания с 1-х по 7-е сутки, «усиливающаяся» к 10-м суткам: от $r=0.21$ (0.03; 0.39), $p=0.024$ до $r=0.33$ (0.11; 0.55), $p=0.004$, что с весьма определенной долей может позволить сделать следующее предположение - чем выше уровень холестерина, тем выше шансы на благоприятный исход.

Таблица 3.4.3 – Корреляционный анализ между показателями липидного обмена и гликемии и исходом тяжелого сепсиса.

Показатель	Сутки	Коэффициент Сомерса	P	Границы 95% доверительного интервала
Холестерин	1 сутки	0.2077922	0.024	0.0269849 - 0.3885996
	3 сутки	0.2183048	0.018	0.0368576 - 0.399752
	5 сутки	0.2717434	0.004	0.0884481 - 0.4550387
	7 сутки	0.2902965	0.005	0.0899959 - 0.4905971
	10 сутки	0.3284314	0.004	0.1048857 - 0.5519771
	14 сутки	0.2987013	0.041	0.0127778 - 0.5846248
Триглицериды	1 сутки	-0.0517749	0.588	-0.2388977 - 0.135348
	3 сутки	-0.0893875	0.348	-0.2761544 - 0.0973795
	5 сутки	-0.0787092	0.421	-0.2705694 - 0.113151
	7 сутки	-0.0762803	0.481	-0.2885834 - 0.1360228
	10 сутки	-0.2927807	0.013	-0.5247699 - -0.0607916
	14 сутки	-0.3203463	0.023	-0.5964962 - -0.0441965
ЛПВП	1 сутки	0.043956	0.722	-0.1978612 - 0.2857733
	3 сутки	0.2411243	0.046	0.0041301 - 0.4781184
	5 сутки	0.2407117	0.053	-0.0028408 - 0.4842641
	7 сутки	0.2292857	0.084	-0.0308646 - 0.4894361
	10 сутки	0.2939394	0.06	-0.0119242 - 0.599803
	14 сутки	0.3719008	0.095	-0.0641082 - 0.8079099
ЛПНП	1 сутки	0.0833333	0.498	-0.1576539 - 0.3243205
	3 сутки	0.1089744	0.387	-0.1379898 - 0.3559385
	5 сутки	0.2490842	0.039	0.012015 - 0.4861535
	7 сутки	0.1985348	0.142	-0.0662213 - 0.4632909
	10 сутки	0.2030303	0.205	-0.1111278 - 0.5171884
	14 сутки	0.2396694	0.274	-0.1894929 - 0.6688318
ЛПОНП	1 сутки	-0.0331373	0.737	-0.2265432 - 0.1602687
	3 сутки	-0.0333059	0.738	-0.2281132 - -0.1615014
	5 сутки	-0.1186067	0.238	-0.3158081 - 0.0785947
	7 сутки	-0.0114566	0.92	-0.2360179 - 0.2131047
	10 сутки	-0.2246154	0.075	-0.4721601 - 0.0229293
	14 сутки	-0.1256158	0.422	-0.4322873 - 0.1810558
Гликемия	1 сутки	-0.1316764	0.15	-0.3110736 - 0.0477207
	3 сутки	-0.2253498	0.013	-0.4036286 - -0.0470709
	5 сутки	-0.3256033	0	-0.5033019 - -0.1479047
	7 сутки	-0.3646881	0	-0.5557839 - -0.1735923
	10 сутки	-0.3069054	0.009	-0.5372261 - -0.0765846
	14 сутки	-0.3402597	0.011	-0.6022903 - -0.0782292

Слабая положительная корреляционная связь прослеживается в отношении ЛПВП и ЛПОНП, а также отрицательная средней силы корреляционная связь между исходом сепсиса и уровнем ТГ ($r = -0.32$ (-0.59 ; -0.04), $p = 0.023$) и гликемии ($r = -0.34$ (-0.60 ; -0.08), $p = 0.011$) к 10-14 суткам наблюдения, не могут убедительно говорить об их роли в развитии и течении

системного воспаления на основании проведенного корреляционного анализа (таблица 3.4.3).

Учитывая, что выявленные связи имеют среднюю или слабую силу, убедительно говорить о существовании взаимосвязи между уровнем холестерина, триглицеридов, гликемии, фракций β -ЛП и исходом заболевания не представляется возможным.

Полученные результаты стали поводом для проведения дальнейшего сравнительного анализа в общей популяции септических больных с делением их на подгруппы по уровню триглицеридов (>2.3 ммоль/л и <2.3 ммоль/л), холестерина (<2 ммоль/л и >2 ммоль/л) и гликемии (>8.3 ммоль/л и <8.3 ммоль/л).

3.5. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного уровня триглицеридемии

Деление пациентов на подгруппы по исходному сывороточному уровню триглицеридов (ТГ >2.3 ммоль/л и ТГ <2.3 ммоль/л) показало отсутствие достоверных отличий между ними по возрасту, продолжительности ИВЛ и длительности пребывания в ОРИТ (таблица 3.5.1). Средняя продолжительность госпитализации в стационаре была достоверно ниже у пациентов с тяжелым сепсисом и уровнем ТГ >2.3 ммоль/л: 15 (8; 29) суток против 23 (15; 32) дней, ($p=0.013$). При этом уровень 28-суточной летальности в группе пациентов с сепсисом и ТГ >2.3 ммоль/л был достоверно выше: 63.79% против 41.84% в группе с ТГ <2.3 ммоль/л ($p=0.013$). Кроме того, в группе пациентов с сывороточным уровнем ТГ >2.3 ммоль/л реже встречались больные с перитонитом ($p=0.036$),

достоверных различий по другим локализациям первичного очага инфекции не выявлено.

Таблица 3.5.1 – Сравнительная характеристика пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного сывороточного уровня триглицеридов.

	ТГ<2.3 ммоль/л (n=98) (медиана; границы межквартильного интервала)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет	42.5 (28; 56)	41.5 (32.5; 55)	0.879
к/д ОРИТ, сутки	11 (7; 15)	10.5 (5.5; 14)	0.404
к/д ИВЛ, сутки	7.5 (3; 12)	8 (4; 13)	0.862
к/д госпитальный, сутки	23 (15; 32)	15 (8; 29)	0.013
Уровень ТГ, ммоль/л	1.14 (0.74; 1.55)	3.06 (2.47; 4.03)	0.000
Акушерский сепсис	9 (9.18 %)	5 (8.62 %)	0.864
Перитонит	45 (45.92 %)	16 (27.58 %)	0.036
Панкреонекроз	24 (26.53%)	22 (36.21 %)	0.275
Инфекция мягких тканей	8 (8.16 %)	4 (6.9 %)	0.981
Пневмония	5 (6.12 %)	7 (15.52 %)	0.205
Уросепсис	6 (4.08 %)	4 (5.17 %)	0.883
28-суточная летальность (%)	41 (41.84 %)	37 (63.79 %)	0.013

P - достоверность различий между группами

У пациентов с уровнем ТГ<2.3 ммоль/л концентрация ТГ была в 2-3 раза ниже, чем в группе пациентов, где уровень ТГ был выше 2.3 ммоль/л. В подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л показатель ТГ был выше нормы, не изменялся достоверно в сравнении с исходными данными, значимо отличаясь от подгруппы с ТГ<2.3 ммоль/л на всех этапах исследования. В подгруппе с ТГ<2.3 ммоль/л выявлено достоверное повышение этого параметра на 5-е (p=0.002), 7-е (p<0.001) и 10-е (p<0.001) сутки в сравнении с 1-ми сутками (рисунок 3.5.1).

Более высокий уровень летальности при превышении нормальных значений ТГ (63.8 % против 41.8 %, p=0.013) сопровождался закономерно более коротким пребыванием больных с ТГ>2.3 ммоль/л в стационаре. Перитонит как причина развития тяжелого сепсиса у пациентов с высоким уровнем ТГ встречалась достоверно реже (p=0.036). Среди других факторов достоверных отличий в распределении пациентов на группы по уровню ТГ (>2.3 или <2.3 ммоль/л) не выявлено.

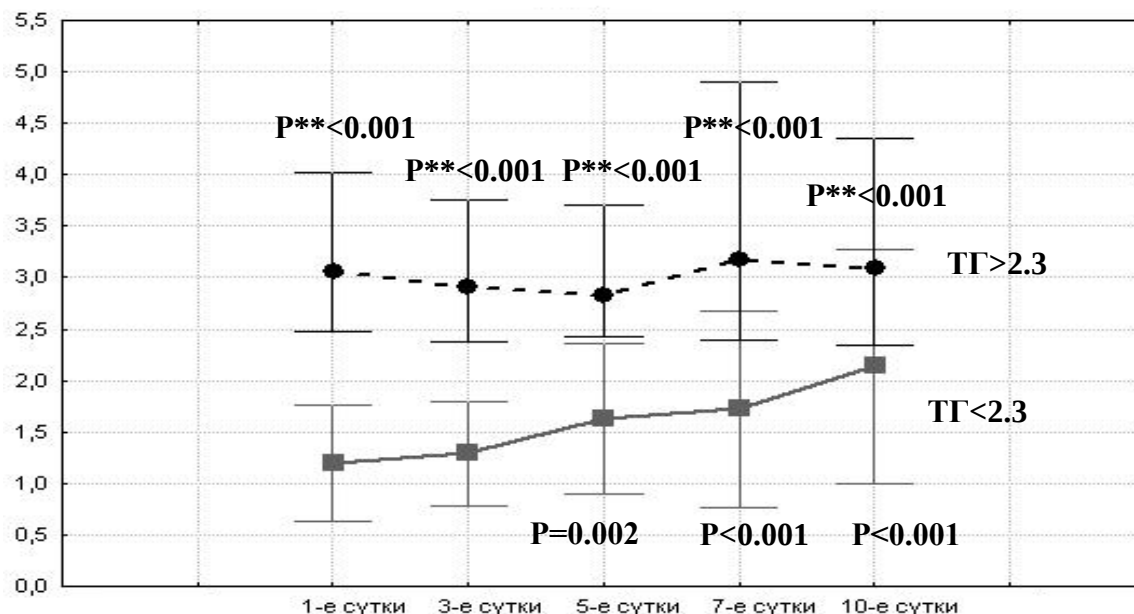


Рисунок 3.5.1. Изменение уровня ТГ ($M \pm \delta$; ммоль/л) в подгруппах сравнения на этапах исследования: P - достоверность изменений показателя ТГ в подгруппе с ТГ < 2,3 ммоль/л в сравнении с 1-ми сутками; P** - достоверность различий между группами сравнения.

Данные по динамике тяжести состояния и ПОН представлены в таблице 3.5.2.

Таблица 3.5.2 - Сравнительная характеристика тяжести состояния пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня триглицеридемии.

Показатель	Сутки	ТГ < 2.3 ммоль/л (n=98) (медиана; границы межквартильного интервала)	ТГ > 2.3 ммоль/л (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
APACHE II, баллы	1	16 (13; 21)	18 (15; 22)	0.089
	3	14 (11; 18)	16 (13; 21)	0.162
	5	14 (10; 17.5)	15 (11; 21)	0.044
	7	14 (10; 19)	13 (10; 18)	0.635
	10	13 (9; 18)	13 (9; 20)	0.971
SOFA, баллы	1	5 (3; 8)	7 (4.5; 9)	0.009
	3	5 (3; 8)	6.5 (5; 9)	0.003
	5	5 (2; 8)	6 (4; 11)	0.003
	7	5 (2; 8)	6 (2; 9)	0.518
	10	4 (2; 8)	7 (2; 10)	0.233

P - достоверность различий между группами

По тяжести состояния с оценкой по шкале APACHE II достоверно более высокие значения были в подгруппе пациентов с ТГ > 2.3 ммоль/л на 5-

е сутки ($p=0.044$). Причем, если в подгруппе с $TG < 2.3$ ммоль/л показатель АРАСНЕ II достоверно снижался на каждом этапе исследования в сравнении с 1-ми сутками ($p < 0.001$), то в подгруппе с $TG > 2.3$ ммоль/л достоверное снижение степени тяжести по шкале АРАСНЕ II происходило только к 7-м суткам, $p=0.043$. Тяжесть ПОН по шкале SOFA также достоверно была выше в подгруппе с $TG > 2.3$ ммоль/л в 1-е ($p=0.009$), 3-и ($p=0.003$) и 5-е сутки ($p=0.003$). Достоверных изменений этого показателя в каждой из групп в сравнении с исходными данными не происходило (таблица 3.5.2).

Концентрация СРБ в обеих группах исходно значительно превышала нормальные значения и не имела достоверной разницы между ними (таблица 3.5.3). В подгруппе с $TG < 2.3$ ммоль/л показатель СРБ достоверно снижался на каждом этапе исследования в сравнении с 1-ми сутками, а в подгруппе с $TG > 2.3$ ммоль/л – только к 10-м суткам. Уровень метаболитов NO в сыворотке венозной крови и концентрация лактата в артериальной крови достоверно между подгруппами не отличались. В каждой из подгрупп достоверных изменений этих показателей, находившихся в пределах нормальных значений, не было выявлено. Достоверных отличий между группами сравнения не выявлено и при анализе изменений показателя МАУ. Таким образом, повышение уровня TG не сопровождалось изменениями маркеров эндотелиальной дисфункции и артериального лактата.

Уровень прокальцитонина при сравнении групп достоверных отличий на этапах исследования не имел (таблица 3.5.3). Концентрация провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 была выше нормы в обеих группах на всех этапах исследования, но достоверных отличий между ними выявлено не было. Более высокий уровень СРБ в группе с $TG > 2.3$ ммоль/л сопровождался достоверно более высокими значениями TNF- α в 1-е сутки. В последующем, на 3-и, 5-е и 7-е сутки исследования, данная тенденция сохранялась, однако, достоверной разницы между группами сравнения на этих этапах выявлено не было.

Таблица 3.5.3 - Сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня триглицеридемии.

Показатель	Сутки	ТГ<2.3 ммоль/л (n=98) (медиана; границы межквартильного интервала)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	185.2 (134.47; 248.4)	185.7 (112.87; 303.08)	0.982
	3	173.2 (113.2; 211.3)	180.2 (106.6; 236)	0.795
	5	128.4 (82.74; 169.2)	149.4 (87.5; 237.4)	0.074
	7	96.2 (65.36; 132.3)	107.7 (58.95; 187.35)	0.480
	10	96.3 (52.9; 160)	92.5 (65.38; 185.3)	0.786
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.5 (3.5; 6.8)	3.75 (3.55; 6.8)	0.478
	3	4.95 (4; 6.1)	4.4 (3.9; 6.6)	0.879
	5	4.75 (3.8; 7.5)	4.95 (3.9; 7.8)	0.665
	7	5.2 (3.8; 6.7)	4.85 (3.9; 6.7)	0.697
	10	5.1 (4.1; 7)	6.35 (4; 7.1)	0.600
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.9 (1; 3.1)	1.75 (.9; 2.5)	0.669
	3	1.98 (1.1; 3.23)	1.65 (.9; 2.7)	0.426
	5	1.8 (1.1; 3)	1.65 (.7; 3.3)	0.885
	7	1.7 (1.1; 3.2)	1.56 (1; 2.8)	0.551
	10	1.95 (1.2; 3.55)	2.1 (1.1; 4.55)	0.683
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.15 (3.45; 10.31)	6.2 (3; 9.45)	0.758
	3	5.07 (3.18; 8.83)	4.27 (3; 8.08)	0.474
	5	3.94 (3; 7)	3.4 (2.1; 5.95)	0.091
	7	3.76 (2.08; 7.13)	3.12 (2.58; 3.92)	0.236
	10	4.72 (2.77; 7.67)	2.96 (1.91; 4)	0.052
МАУ, мг/мл (0-30)	1	24.45 (4.9; 44)	29 (13; 71)	0.611
	3	13 (4.9; 44)	31 (28; 56)	0.262
	5	32.45 (4.9; 60)	33 (20; 68)	0.778
	7	20 (6; 34)	30.5 (21; 90)	0.500
	10	39 (39; 39)	72 (72; 72)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	4.09 (1.34; 10)	1.87 (0.557; 10)	0.137
	3	4.2 (0.66; 11.42)	4.4 (1.25; 10)	0.592
	5	1.93 (1.14; 4.1)	2.68 (0.721; 9.71)	0.216
	7	2.71 (1.18; 8.95)	2.32 (0.54; 6.86)	0.440
IL-8, пг/мл (<30)	1	80 (38; 198.6)	134.95 (33; 250)	0.367
	3	94.75 (24.2; 218)	92.5 (37.1; 246)	0.438
	5	59.4 (25; 201.6)	133.25 (27; 250)	0.228
	7	189 (42; 257)	98 (60; 246.2)	0.364
IL-6, пг/мл (<30)	1	301 (235; 301)	300 (244; 301)	0.410
	3	301 (189.5; 301)	301 (290; 301)	0.594
	5	299 (200; 301)	301 (125; 301)	0.664
	7	299 (200; 301)	301 (125; 301)	0.664
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	2.25 (0; 5)	4 (1.9; 13)	0.035
	3	2.5 (0; 5)	4 (0; 10)	0.185
	5	2.5 (0; 4.1)	3.85 (1; 13)	0.167
	7	4.8 (3.8; 19.5)	17.85 (8.65; 19.25)	0.197
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.8; 4.9)	1.2 (0.5; 3)	0.696
	3	1.2 (0.7; 3.85)	1 (0.5; 1.6)	0.376
	5	1.3 (0.5; 4.9)	1.35 (0; 4.9)	0.702
	7	6.25 (4.9; 9.9)	9.9 (4.9; 10.5)	0.776

P - достоверность различий между группами

Показатель противовоспалительного цитокина IL-4 не превышал нормальных значений в обеих группах и имел одинаковую тенденцию к повышению его сывороточной концентрации к 7-м суткам (таблица 3.5.3). В целом, можно говорить о том, что гипертриглицеридемия сопровождалась более высоким уровнем СРБ и концентраций провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α , с достоверно большими значениями последнего в 1-е сутки.

В обеих подгруппах уровень холестерина был ниже нормы на всех этапах исследования, в группе с уровнем ТГ < 2.3 ммоль/л содержание ХС было достоверно ниже в 1-е – 7-е сутки, к 10-м суткам достоверные отличия по этому показателю между группами отсутствовали (таблица 3.5.4). Достоверных изменений концентрации ХС в подгруппе с ТГ > 2.3 ммоль/л не выявлено. В подгруппе с ТГ < 2.3 ммоль/л уровень ХС достоверно повышался к 10-м суткам, $p=0.016$ (рисунок 3.5.2).

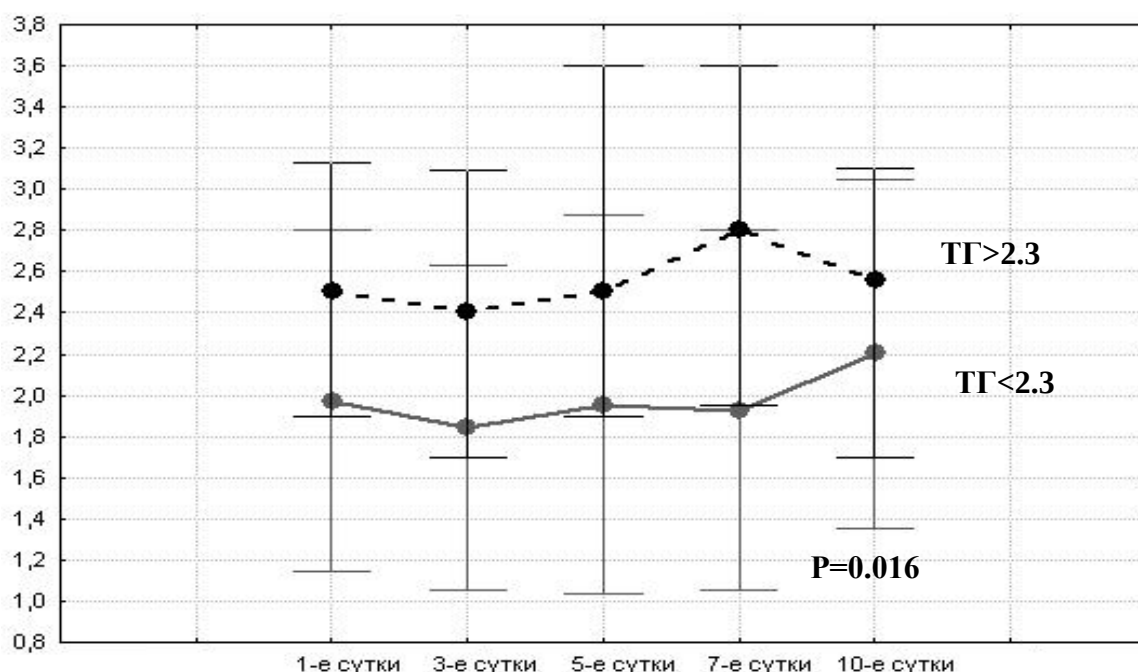


Рисунок 3.5.2. Динамика изменений уровня холестерина (М±δ; ммоль/л) в подгруппах сравнения в зависимости от уровня ТГ: P - достоверность в подгруппе с ТГ < 2,3 ммоль/л в сравнении с 1-ми сутками.

Анализ изменений фракций β -ЛП показал снижение концентрации ЛПВП в 3-4 раза в обеих группах с сравнении с нормальными значениями. Хотя достоверной разницы между группами не выявлено, прослеживается тенденция к меньшим средним значениям сывороточного уровня ЛПВП в группе с $\text{TГ} > 2.3$ ммоль/л (таблица 3.5.4). Содержание ЛПНП также в обеих группах было ниже нормы в 2 раза на всех этапах исследования, однако в группе с $\text{TГ} > 2.3$ ммоль/л уровень ЛПНП был достоверно выше в 1-е – 7-е сутки. Достоверных изменений показателя ЛПНП в каждой из групп на этапах исследования в сравнении с исходными данными не происходило. Достоверная разница по уровню ЛПОНП между группами с $\text{TГ} > 2.3$ ммоль/л и $\text{TГ} < 2.3$ ммоль/л выявлена на каждом этапе исследования. Концентрация ЛПОНП в группе с $\text{TГ} < 2.3$ ммоль/л была в пределах нормы на всех этапах и достоверно увеличивалась от 1-х к 5-м ($p=0.003$), 7-м ($p<0.001$) и 10-м ($p=0.001$) суткам, а в группе с $\text{TГ} > 2.3$ ммоль/л – была выше нормы на всех этапах исследования, достоверно между этапами не изменяясь (рисунок 3.5.3).

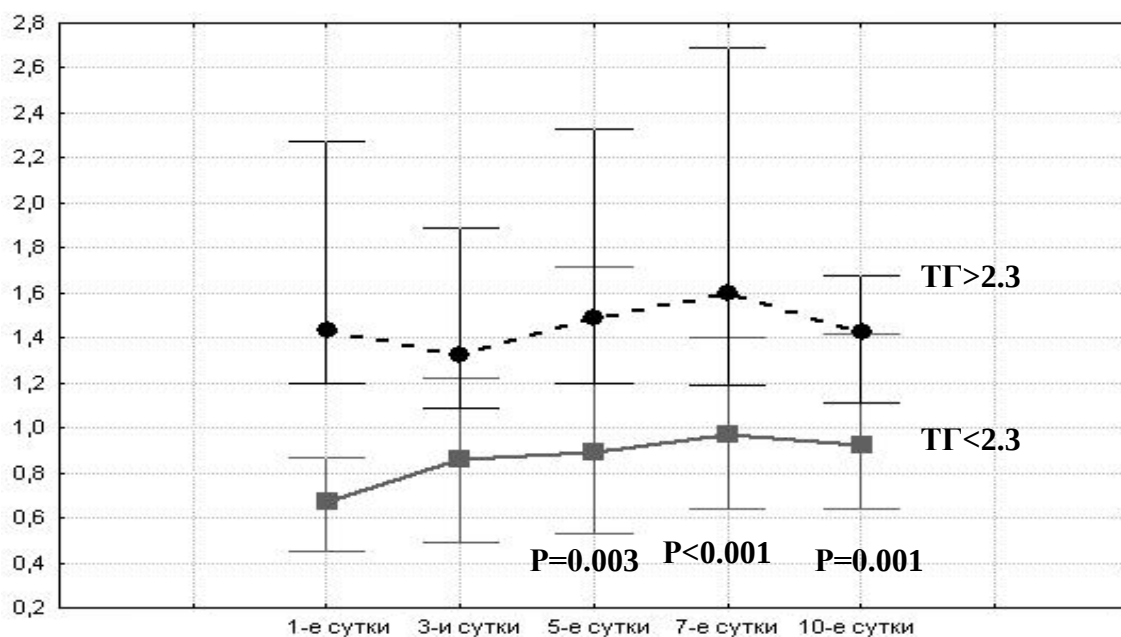


Рисунок 3.5.3. Динамика уровня ЛПО (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в подгруппах сравнения в зависимости от уровня ТГ: P - достоверность в группе с $\text{TГ} < 2,3$ ммоль/л в сравнении с 1-ми сутками.

Таблица 3.5.4 – Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня триглицеридемии

Показатель	Сутки	ТГ<2.3 ммоль/л (n=98) (медиана; границы межквартильного интервала)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=58) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.76 (1.36; 2.4)	2.5 (1.9; 3.7)	0.000
	3	1.79 (1.3; 2.2)	2.4 (1.7; 3.09)	0.000
	5	1.8 (1.4; 2.1)	2.41 (1.66; 3.2)	0.000
	7	1.79 (1.27; 2.3)	2.8 (1.95; 3.6)	0.000
	10	2.1 (1.62; 2.7)	2.52 (1.7; 3.1)	0.217
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.41 (0.29; 0.58)	0.32 (0.21; 0.47)	0.097
	3	0.42 (0.29; 0.51)	0.34 (0.24; 0.47)	0.388
	5	0.37 (0.19; 0.5)	0.36 (0.22; 0.46)	0.916
	7	0.42 (0.23; 0.53)	0.39 (0.21; 0.53)	0.822
	10	0.43 (0.24; 0.59)	0.36 (0.18; 0.5)	0.192
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	0.96 (0.7; 1.47)	1.44 (0.96; 2.05)	0.040
	3	1.03 (0.55; 1.4)	1.4 (0.9; 2.09)	0.030
	5	0.82 (0.49; 1.2)	1.7 (0.73; 2.55)	0.004
	7	0.99 (0.5; 1.32)	1.92 (1.15; 2.48)	0.001
	10	1.32 (0.6; 1.8)	1.24 (0.6; 2.09)	0.594
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.53 (0.35; 0.71)	1.4 (1.14; 1.85)	0.000
	3	0.63 (0.44; 0.78)	1.32 (1.09; 1.72)	0.000
	5	0.71 (0.51; 0.91)	1.32 (1.16; 1.7)	0.000
	7	0.72 (0.55; 1.02)	1.46 (1.1; 2.55)	0.000
	10	0.87 (0.62; 1.23)	1.42 (1.08; 2)	0.000
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	7.4 (5.9; 9.2)	9.1 (7.3; 12.65)	0.000
	3	6.9 (5.9; 8.7)	8.1 (6.4; 12.5)	0.011
	5	7 (5.45; 9.05)	9.3 (7; 15)	0.000
	7	7.4 (5.6; 9.1)	8.65 (5.6; 11)	0.077
	10	6.7 (5.2; 10)	8 (6.3; 13.4)	0.045
Альбумин, г/л (>35)	1	22 (18.9; 25)	22.7 (20; 26.3)	0.366
	3	20.7 (18.5; 24.05)	22.6 (20; 26.6)	0.020
	5	22.9 (19; 26)	23.3 (20; 26.4)	0.788
	7	23.7 (21.1; 27)	24 (21; 27)	0.873
	10	23.15 (20.25; 26.8)	24.5 (21; 28.4)	0.198
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.97 (0.84; 1.15)	0.83 (0.78; 1.1)	0.012
	3	0.9 (0.72; 1.09)	0.91 (0.78; 1.11)	1.000
	5	0.94 (0.79; 1.19)	1 (0.79; 1.12)	0.556
	7	0.91 (0.85; 1.04)	0.9 (0.87; 1.18)	1.000
	10	0.98 (0.84; 1.29)	0.93 (0.85; 1.34)	0.339

P - достоверность различий между группами

Уровень гликемии имел достоверно более высокие значения в подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л в 1-е (p<0.001), 3-и (p=0.011), 5-е (p<0.001) и 10-е (p=0.045) сутки, причем средний уровень гликемии был близок или выше

уровня «стрессовой» гликемии в группе с ТГ>2.3 ммоль/л (таблица 3.5.4). Уровень альбумина был ниже нормы в обеих подгруппах, имея достоверно больший уровень на 3-и сутки в подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л. Исходное содержание трансферрина в сыворотке крови было достоверно выше в группе с нормальным уровнем ТГ, далее на этапах исследования достоверной разницы по этому показателю между группами не выявлено.

Таким образом, группа с высоким уровнем ТГ характеризовалась большей степенью тяжести состояния больных исходно и на этапах исследования, более высокими уровнями СРБ и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и исходно - TNF- α . Несмотря на достоверно большее содержание ХС в группе с ТГ>2.3 ммоль/л, этот показатель был ниже нормы на всех этапах исследования и сопровождался более высоким потреблением ЛПВП и ЛПНП, которые были ниже нормы в обеих группах. Увеличение ТГ>2.3 ммоль/л сопровождалось достоверным увеличением концентрации ЛПНП в 1-7-е сутки и достоверным увеличением ЛПОНП - и в сравнении с нормой, и в сравнении с группой нормотриглицеридемии. В целом, в группе пациентов с ТГ>2.3 ммоль/л отмечается отчетливый сдвиг в сторону провоспалительного звена в развитии системной воспалительной реакции, сопровождающийся преобладанием концентрации провоспалительных β -ЛП (ЛПНП и ЛПОНП) и достоверное повышение уровня 28-суточной летальности ($p=0.013$).

3.6. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного уровня холестерина

Группы сравнения в зависимости от исходного уровня холестерина, за точку разделения которого мы приняли значение 2 ммоль/л, обладающего по данным ROC-анализа наибольшей чувствительностью (62%) и

специфичностью (58%), достоверно отличались между собой по возрасту (табл. 3.5.1) – группа пациентов с тяжелым сепсисом и уровнем ХС<2 ммоль/л (средний уровень - 1.5 (1.29; 1.79) ммоль/л) была старше, чем группа больных с содержанием ХС>2 ммоль/л (средний уровень - 2.7 (2.4; 3.5) ммоль/л). По длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре, продолжительности ИВЛ группы между собой не отличались. Распределение пациентов по первичной локализации очага инфекции достоверных отличий между группами сравнения также не выявило (таблица 3.6.1).

Таблица 3.6.1 – Сравнительная характеристика пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от исходного сывороточного уровня холестерина.

Показатель	ХС<2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС>2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет	47 (31.5; 57)	38 (27.5; 51)	0.014
к/д ОРИТ, сутки	10 (7; 15)	12 (7; 15)	0.294
к/д ИВЛ, сутки	7 (3; 12)	8 (5; 12.5)	0.291
к/д госпитальн., сутки	22 (12; 31)	21 (14; 33)	0.428
Уровень ХС, ммоль/л	1.5 (1.29; 1.79)	2.7 (2.4; 3.5)	0.000
Акушерский сепсис	11 (7.69 %)	3 (27.27 %)	0.110
Перитонит	58 (40.56 %)	2 (18.18 %)	0.231
Панкреонекроз	41 (28.67 %)	3 (27.27 %)	0.839
Инфекция мягких тканей	12 (8.39 %)	0 (0 %)	0.717
Пневмония	9 (6.29%)	2 (18.18 %)	0.400
Уросепсис	9 (6.29 %)	1 (9.09 %)	0.774
28-суточная летальность (%)	58 % (n=47)	39.7 % (n=29)	0.025

P – достоверность различий между подгруппами

Содержание ХС в сыворотке крови было достоверно ниже в группе с уровнем ХС<2 ммоль/л на всех этапах исследования, и в каждой из групп сравнения этот показатель достоверно не отличался от исходных данных на этапах исследования (рисунок 3.6.1).

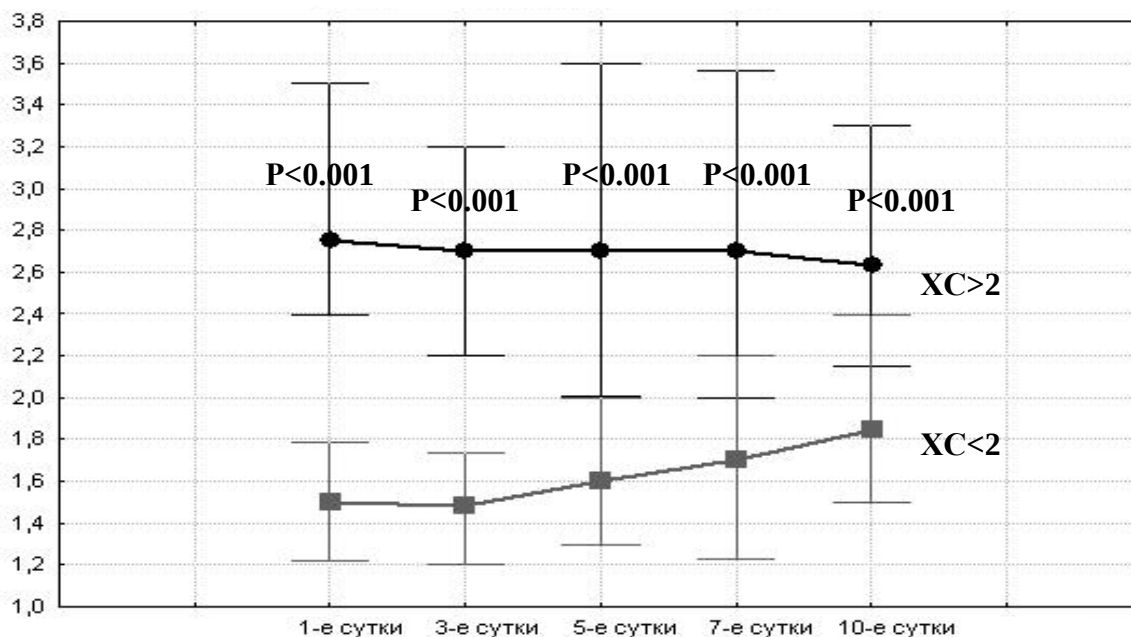


Рисунок 3.6.1. Динамика сывороточного уровня ХС (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в подгруппах сравнения: Р – достоверность различий между группами сравнения.

Сравнительный анализ тяжести состояния показал достоверно более высокую оценку в баллах по шкале АРАСНЕ II в группе с ХС < 2 ммоль/л на 7-е сутки (таблица 3.6.2.). Причем эта тенденция сохранялась и к 10-м суткам – $p=0.064$.

Таблица 3.6.2 – Сравнительная характеристика тяжести состояния пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня холестерина.

Показатель	Сутки	ХС < 2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС > 2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	Р
АРАСНЕ II, баллы	1	17 (13.5; 22)	16 (13; 21)	0.399
	3	15 (13; 19)	14.5 (11.5; 18)	0.307
	5	15 (11; 20)	13.5 (10; 18)	0.235
	7	14 (12; 20)	12 (9; 16.5)	0.024
	10	15.5 (9; 25.5)	11 (7; 19)	0.064
SOFA, баллы	1	5 (3; 8)	6 (4; 9)	0.133
	3	6 (3; 8)	6 (4; 8.5)	0.543
	5	5 (3; 9)	5 (3; 9)	0.469
	7	5 (3; 8)	5 (2; 8)	0.454
	10	6 (2; 9)	4.5 (1.5; 7.5)	0.091

Р - достоверность различий между группами

Достоверных отличий в оценке ПОН по шкале SOFA между группами независимо от уровня ХС не выявлено (таблица 3.6.2).. Отмечена тенденция к снижению показателя SOFA в группе пациентов с $ХС > 2$ ммоль/л к 10-м суткам. Изменения в показателях тяжести и ПОН сопровождались достоверным повышением летальности в подгруппе с $ХС < 2$ ммоль/л - 58% против 39.7% в подгруппе с $ХС > 2$ ммоль/л ($p=0.025$).

Сравнительный анализ маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции не выявил достоверной разницы по уровню СРБ, который был существенно выше нормы и достоверно снижался в обеих группах к 10-м суткам в сравнении с исходными данными, $p < 0.001$ (таблица 3.6.3). Обращают на себя внимание более высокие средние значения СРБ в группе с $ХС < 2$ ммоль/л. Содержание метаболитов NO в сыворотке крови пациентов с уровнем $ХС < 2$ ммоль/л был достоверно выше в 1-е ($p=0.019$) и 3-и ($p=0.010$) сутки в сравнении с группой больных с сепсисом с $ХС > 2$ ммоль/л. Достоверных изменений этого показателя в каждой из групп сравнения в сравнении с исходными данными не выявлено. Уровень артериального лактата также был выше в группе с содержанием $ХС < 2$ ммоль/л. Достоверная разница по этому показателю выявлена между группами на 3-и сутки (табл. 3.6.3). Достоверных отличий по концентрации Д-димеров, средние значения которой были в обеих группах выше нормы в 10-раз, не выявлено. Уровень микроальбуминурии (МАУ) практически не превышал нормальных показателей и не имел достоверных отличий между группами.

Различий по уровню интерлейкинов, как провоспалительных, так и противовоспалительных, не выявлено (таблица 3.6.3). При этом уровень прокальцитонина был умеренно повышен в обеих группах, содержание IL-8 и IL-6 повышено значительно, а средние значения TNF- α и IL-4 – находились в нормальных пределах.

Таблица 3.6.3 - Сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня холестерина

Показатель	Сутки	ХС<2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС>2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	188.6 (134.5; 232.4)	158.5 (100.9; 247.5)	0.087
	3	173.2 (115.5; 212.9)	166.5 (86.8; 209.65)	0.396
	5	132.1 (79.3; 187.1)	127.9 (76.5; 171.4)	0.733
	7	107.8 (64.5; 132.3)	98.01 (56.1; 159.85)	0.733
	10	95.4 (61.65; 160.63)	78.9 (61.5; 141.6)	0.723
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	5.1 (3.85; 7.7)	4 (3.5; 6.1)	0.019
	3	5.2 (4.1; 7.1)	4.1 (3.6; 5.2)	0.010
	5	4.75 (3.9; 7.8)	4.75 (3.8; 6.4)	0.467
	7	5.3 (3.905; 7)	4.8 (3.9; 6.2)	0.443
	10	5 (4; 6.2)	4.8 (3.6; 7.1)	0.911
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.9 (0.9; 3.4)	1.8 (1; 2.9)	0.686
	3	2.2 (1.1; 3.8)	1.4 (0.75; 2.55)	0.008
	5	2 (1.1; 3.6)	1.7 (1; 2.7)	0.214
	7	1.61 (1.1; 3.6)	1.7 (1.1; 2.9)	0.682
	10	2.2 (1.4; 4.23)	1.7 (1.1; 2.8)	0.095
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	4.71 (3.34; 8)	5.61 (3; 9.47)	0.513
	3	4.7 (3.2; 7.2)	4.57 (3; 7.47)	0.739
	5	3.91 (2.27; 6.46)	3.78 (2.56; 6.52)	0.939
	7	3.82 (2.07; 6.7)	3.34 (2.8; 5)	0.704
	10	3.56 (2.09; 7.16)	3.48 (2.79; 5.8)	0.856
МАУ, мг/мл (0-30)	1	13 (4.9; 44)	29 (13; 71)	0.383
	3	31 (13; 44)	28 (16; 56)	0.850
	5	50.5 (41; 60)	26 (17; 68)	0.500
	7	6 (6; 6)	34 (21; 90)	0.500
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	3.375 (1.3; 10)	3.165 (0.83; 10)	0.235
	3	4.2 (1.23; 14.01)	2.4 (0.72; 6.32)	0.181
	5	2 (1.19; 4.1)	2.55 (0.77; 6.53)	0.477
	7	3.48 (1.69; 10)	1.33 (0.54; 3.53)	0.824
IL-8, пг/мл (<30)	1	78 (37.1; 166.3)	92.5 (29; 250)	0.981
	3	88.8 (33.8; 245.6)	110.5 (34.9; 250)	0.824
	5	59.4 (24.9; 201.6)	138.6 (46; 250)	0.289
	7	60.65 (25; 240.7)	118 (42; 257)	0.391
IL-6, пг/мл (<30)	1	301 (235; 371)	286.5 (240; 301)	0.171
	3	301 (222; 301)	301 (285; 301)	0.831
	5	286 (205; 314)	250.5 (110; 301)	0.146
	7	248 (83; 301)	244 (125; 301)	0.994
TNF-α, пг/мл (<2.5)	1	3.5 (0; 5)	2.5 (0; 6)	0.948
	3	2.5 (0; 5)	2.5 (0; 8)	0.707
	5	2 (0; 4)	3.7 (0; 10)	0.632
	7	2.5 (0; 4.8)	3.85 (0; 10)	0.579

P - достоверность различий между группами

Продолжение таблицы 3.6.3.

Показатель	Сутки	ХС<2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС>2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.35 (0.35; 7.4)	1.25 (0.9; 4.9)	0.593
	3	1.45 (0; 9.9)	1.2 (0.9; 4.9)	0.517
	5	1.45 (0.25; 8.35)	1.3 (0; 4.9)	0.440
	7	1.6 (0; 8.35)	1.35 (0; 4.9)	0.617

P - достоверность различий между группами

Таким образом, группа пациентов с уровнем ХС<2 ммоль/л характеризовалась достоверно более высоким содержанием метаболитов NO в 1-3-и сутки и лактата на 3-и сутки на фоне стабильно высоких концентраций СРБ, Д-димеров и провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6.

Анализ изменений показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина, трансферрина, гликемии представлен в таблице 3.6.4. Повышение ХС>2 ммоль/л сопровождалось достоверно более высоким уровнем ТГ на всех этапах исследования. Достоверных изменений показателя ТГ в группе с ХС>2 ммоль/л на этапах исследования выявлено не было, а в группе с ХС<2 ммоль/л он повышался к 10-м суткам ($p<0.05$). Сравнительный анализ изменений фракций β -ЛП на этапах исследования показал следующее. Концентрация в сыворотке крови ЛПВП и ЛПНП была ниже нормы в обеих группах на всех этапах исследования, однако в группе с уровнем ХС<2 ммоль/л уровень ЛПВП был достоверно ниже в 1-е – 7-е сутки, а уровень ЛПНП был достоверно ниже на всех этапах исследования, что может свидетельствовать в пользу высокого их потребления, или значительного дефицита в группе пациентов с тяжелым сепсисом и уровнем ХС<2. Содержание ЛПОНП в сыворотке крови находилось в пределах нормальных значений в обеих группах, однако в группе с ХС>2 ммоль/л этот показатель был достоверно выше на всех этапах исследования.

Таблица 3.6.4 – Сравнительная характеристика нарушений липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня холестерина

Показатель	Сутки	ХС<2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС>2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.37 (0.93; 1.97)	2.29 (1.38; 3.37)	0.000
	3	1.38 (0.9; 2.02)	2.25 (1.68; 3.24)	0.000
	5	1.49 (1.03; 2.38)	2.2 (1.55; 3.02)	0.000
	7	1.62 (1.11; 2.71)	2.39 (1.63; 3.39)	0.001
	10	2.01 (1.35; 2.72)	2.36 (1.87; 3.09)	0.046
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.29 (0.21; 0.45)	0.44 (0.3; 0.53)	0.010
	3	0.31 (0.24; 0.42)	0.46 (0.29; 0.57)	0.002
	5	0.26 (0.16; 0.44)	0.46 (0.32; 0.6)	0.000
	7	0.32 (0.17; 0.49)	0.47 (0.31; 0.6)	0.014
	10	0.29 (0.22; 0.59)	0.43 (0.36; 0.55)	0.310
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	0.8 (0.6; 1.1)	1.73 (1.24; 2.09)	0.000
	3	0.73 (0.4; 1.05)	1.54 (1.3; 1.93)	0.000
	5	0.7 (0.3; 1.02)	1.53 (1.06; 2)	0.000
	7	0.81 (0.42; 1.3)	1.6 (1.14; 2.13)	0.000
	10	0.81 (0.57; 1.7)	1.5 (1.04; 2.02)	0.029
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.66 (0.45; 0.91)	1.06 (0.63; 1.50)	0.000
	3	0.64 (0.41; 0.99)	1.03 (0.76; 1.44)	0.000
	5	0.68 (0.47; 1.11)	1.03 (0.71; 1.47)	0.000
	7	0.76 (0.51; 1.25)	1.1 (0.82; 1.56)	0.001
	10	0.92 (0.59; 1.25)	1.09 (0.86; 1.42)	0.046
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	7.8 (6; 9.7)	7.8 (6.3; 10.1)	0.446
	3	7 (6; 9.5)	7.45 (6.35; 10.2)	0.609
	5	7 (5.6; 9.2)	8.55 (6.3; 10.2)	0.109
	7	7.4 (5.8; 9)	8.5 (5.3; 10.3)	0.253
	10	6.7 (5.5; 10.6)	7.35 (5.9; 10.55)	0.663
Альбумин, г/л (>35)	1	21.75 (18; 24.3)	23 (20.8; 26.2)	0.023
	3	20 (17.6; 23)	22.95 (20; 27.1)	0.000
	5	22.4 (19; 25)	23.85 (20.7; 28.3)	0.017
	7	23.5 (21.7; 25.7)	24.4 (20.2; 27.2)	0.510
	10	23.3 (20.7; 27.6)	23.8 (21.1; 27.1)	0.694
Трансферрин, г/л (2-3.6)	1	0.79 (0.75; 0.87)	1.03 (0.92; 1.31)	0.001
	3	0.82 (0.73; 0.91)	0.97 (0.8; 1.31)	0.015
	5	0.86 (0.73; 1.04)	0.97 (0.85; 1.35)	0.101
	7	0.88 (0.85; 1.04)	0.96 (0.86; 1.17)	0.603
	10	0.85 (0.69; 1.34)	0.98 (0.92; 1.35)	0.522

P - достоверность различий между группами

По уровню гликемии достоверных отличий между группами не было выявлено (таблица 3.6.4). Несмотря на то, что концентрация альбумина и трансферрина в обеих группах была существенно ниже нормы на всех этапах

исследования, группа пациентов с $\text{XC} > 2$ ммоль/л характеризовалась наличием достоверно больших значений альбумина в 1-е ($p=0.023$), 3-и ($p<0.001$) и 5-е ($p=0.017$) сутки, а трансферрина в 1-е ($p=0.001$) и 3-и ($p=0.015$) сутки.

Итак, деление общей гетерогенной популяции пациентов с тяжелым сепсисом на группы в зависимости от уровня ХС ($\text{XC} < 2$ и $\text{XC} > 2$ ммоль/л) позволило выявить следующие закономерности изменений маркеров воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателей липидного, белкового обменов, гликемии. Группа пациентов с $\text{XC} < 2$ ммоль/л была достоверно старше по возрасту и демонстрировала более высокую тяжесть состояния по шкале APACHE II с достоверным отличием по этому показателю на 7-е сутки в сравнении с группой больных, у которых уровень $\text{XC} > 2$ ммоль/л, характеризовалась достоверно более высоким содержанием метаболитов NO в 1-3-и сутки, лактата на 3-и сутки, наличием высоких концентраций провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6, значительным достоверным снижением ЛПВП (в 1-е – 7-е сутки) и ЛПНП (в 1-е – 10-е сутки), более низкими значениями ЛПОНП на всех этапах исследования, а также достоверным уменьшением сывороточной концентрации альбумина в 1-е – 5-е сутки и трансферрина в 1-е – 3-и сутки. Кроме того в группе пациентов с исходной концентрацией $\text{XC} < 2$ ммоль/л выявлен достоверно более высокий уровень 28-суточной летальности – 58% против 39.7%, $p=0.025$. Следовательно, уровень $\text{XC} < 2$ можно рассматривать как критический, сопровождающийся выраженным воспалением, существенной эндотелиальной дисфункцией с повышением проницаемости эндотелия и увеличением экстравазации альбумина во внесосудистое пространство.

3.7. Сравнительная характеристика течения системной воспалительной реакции и нарушений липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии

При делении общей популяции пациентов с сепсисом в зависимости от уровня гликемии и проведении сравнительного анализа выявлена достоверная разница между группами сравнения по возрасту пациентов: в группе с уровнем гликемии > 8.3 ммоль/л больные были старше – 47 (34; 57) лет против 39 (26; 54) лет, $p=0.039$ (таблица 3.7.1).

Таблица 3.7.1 – Сравнительная характеристика пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии

	Гликемия <8.3 ммоль/л (n=91)	Гликемия >8.3 ммоль/л (n=71)	P
Возраст, лет	39 (26; 54)	47 (34; 57)	0.039
к/д ОРИТ, сутки	11 (6; 14)	10 (7; 15)	0.810
к/д ИВЛ, сутки	7 (3; 11)	8 (4; 13)	0.437
к/д госпитальн., сутки	23 (12.5; 33)	20.5 (12; 30)	0.496
Гликемия, ммоль/л	6.4 (5.8; 7.4)	10.3 (9.3; 14.5)	0.000
Акушерский сепсис (n; %)	9 (9.89 %)	5 (7.04 %)	0.720
Перитонит (n; %)	38 (41.76 %)	23 (32.39 %)	0.290
Панкреонекроз (n; %)	22 (24.18 %)	26 (36.62 %)	0.122
Инфекция мягких тканей (n; %)	6 (6.59%)	9 (12.67 %)	0.293
28-суточная летальность (%)	32.9 (n=30)	50.7 (n=36)	0.034

P - достоверность различий между группами

Достоверных отличий между группами «гликемия >8.3 ммоль/л» и «гликемия <8.3 ммоль/л» в зависимости от локализации первичного очага инфекции, продолжительности госпитализации в ОРИТ и стационаре, а также длительности ИВЛ не обнаружено. Летальность в группе с высокой гликемией (>8.3 ммоль/л) была достоверно выше – 50,7% против 32,9% ($p=0.034$). Сравнение пациентов исследуемых групп по тяжести состояния и ПОН показало отсутствие достоверных отличий между ними на всех этапах исследования (таблица 3.7.2).

Таблица 3.7.2 - Сравнительная характеристика тяжести состояния пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии.

Показатель	Сутки	Гликемия < 8.3 (n=91) (медиана; границы межквартильного интервала)	Гликемия > 8.3 (n=71) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
APACHE II, баллы	1	17 (12; 22)	18 (15; 22)	0.293
	3	14 (12; 18)	15 (13; 20)	0.313
	5	14 (10; 18)	15 (11; 20)	0.278
	7	12 (9; 18)	14 (11.5; 19.5)	0.126
	10	12 (8; 18)	14 (11; 20)	0.212
SOFA, баллы	1	6 (3; 8)	6 (4; 9)	0.450
	3	6 (3; 8)	6 (4; 8)	0.512
	5	5.5 (2; 9)	5 (3; 9)	0.729
	7	5 (2; 9)	5.5 (3; 8)	0.735
	10	5 (2; 8)	5 (2; 9)	0.642

P – достоверность различий между группами

При изучении динамики этих показателей внутри каждой из групп выявлено достоверное снижение баллов по шкале APACHE II и в группе с уровнем гликемии >8.3 ммоль/л, и в группе с гликемией <8.3 ммоль/л от 1-х к 10-м суткам (рисунок 3.7.1). Достоверных изменений на этапах исследования по шкале SOFA в каждой из групп сравнения не выявлено.

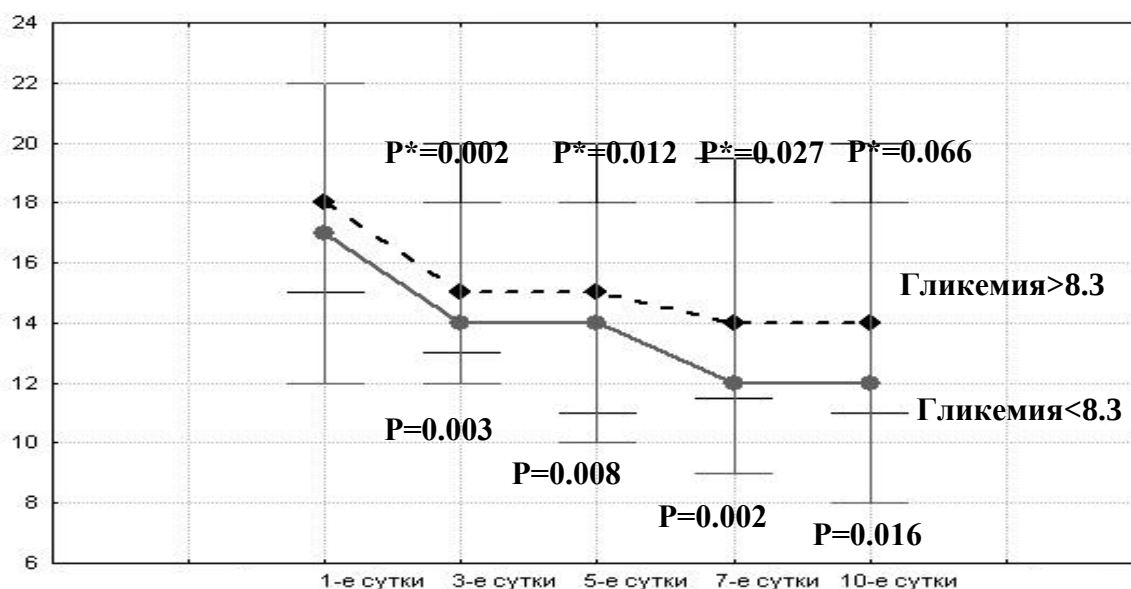


Рисунок 3.7.1. Сравнительная динамика показателя тяжести по шкале APACHE II (медиана; границы межквартильного интервала; баллы) в подгруппах сравнения: P*-достоверность в сравнении с 1-ми сутками в группе с гликемией >8.3 ммоль/л; P – достоверность в сравнении с 1-ми сутками в группе с гликемией <8.3 ммоль/л.

Средний уровень СРБ в сыворотке крови был выше на всех этапах исследования (таблица 3.7.3) в группе с гликемией >8.3 ммоль/л, однако достоверная разница между группами по этому показателю отмечена только на 7-е сутки (117 (72.3; 166.3) мг/л в группе с гликемией >8.3 ммоль/л против 85.44 (59; 125.2) мг/л в группе с гликемией <8.3 ммоль/л, $p=0.049$). В группе с уровнем гликемии >8.3 ммоль/л концентрация СРБ достоверно снижалась на каждом этапе в сравнении с 1-ми сутками, в группе с гликемией <8.3 ммоль/л достоверное снижение этого показателя отмечалось только с 5-х суток (рисунок 3.7.2.).

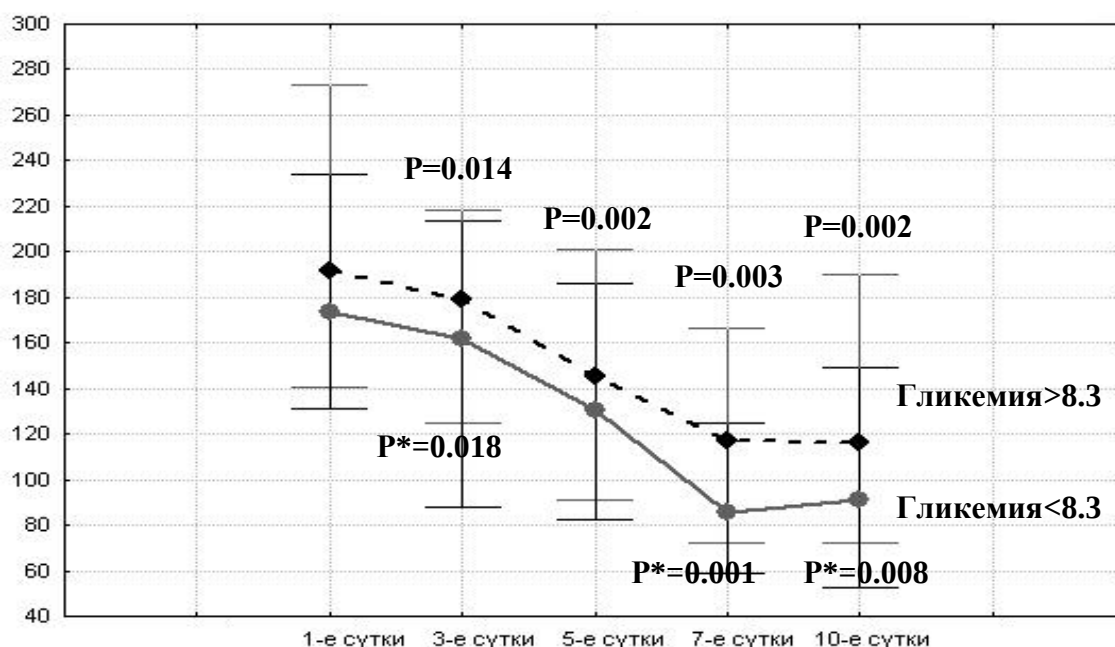


Рисунок 3.7.2. Динамика сывороточного уровня СРБ (медиана; границы межквартильного интервала; мг/л) в подгруппах в зависимости от уровня гликемии: P* - достоверность в сравнении с 1-ми сутками в группе с уровнем гликемии <8.3 ммоль/л; P - достоверность в сравнении с 1-ми сутками в группе с уровнем гликемии >8.3 ммоль/л.

Метаболиты NO имели достоверно большую концентрацию в 1-е сутки в группе с гликемией <8.3 ммоль/л, которая далее достоверно между группами не отличалась (таблица 3.7.3).

Таблица 3.7.3 - Сравнительная характеристика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии.

Показатель	Сутки	Гликемия < 8.3 (n=91) (медиана; границы межквартильного интервала)	Гликемия > 8.3 (n=71) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	173.9 (131.25; 234.37)	191.5 (140.72; 273.3)	0.477
	3	161.6 (88.3; 213.4)	179.1 (125.2; 218.02)	0.574
	5	130.1 (82.74; 186.13)	144.9 (91.25; 200.85)	0.416
	7	85.4 (59; 125.2)	117 (72.3; 166.3)	0.049
	10	91.4 (52.9; 149)	115.8 (72.6; 190.2)	0.276
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.41 (3.6; 7.7)	3.7 (3.2; 6.2)	0.050
	3	4.85 (4; 7.15)	4.81 (3.9; 6)	0.535
	5	4.9 (3.85; 7.85)	4.4 (3.8; 7.4)	0.349
	7	4.65 (3.96; 6.1)	5.15 (3.9; 7.25)	0.632
	10	5 (3.9; 7)	5.7 (4.9; 7.1)	0.256
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.9 (1; 2.9)	1.7 (.95; 3.05)	0.990
	3	2 (1.1; 3.23)	1.7 (1; 2.5)	0.292
	5	1.7 (1.1; 2.75)	2.05 (1; 3.35)	0.368
	7	1.6 (1.1; 2.8)	1.65 (1.1; 3.2)	0.377
	10	1.75 (0.81; 3.6)	2.1 (1.4; 3.6)	0.206
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	6.14 (3.45; 9.47)	5.44 (3.43; 9.45)	0.777
	3	4.81 (3.12; 7.19)	5.57 (3.08; 9)	0.610
	5	3.75 (2.27; 6.39)	3.91 (2.56; 6.09)	0.872
	7	3.73 (2.58; 7.13)	3.14 (1.81; 4.5)	0.134
	10	3.94 (2.74; 8)	3.7 (1.91; 7.16)	0.371
МАУ, мг/мл (0-30)	1	32.5 (12.95; 87.5)	29 (13; 55)	0.667
	3	28.5 (8.95; 50)	31 (28; 31)	0.651
	5	29.5 (15.45; 46.5)	41 (20; 68)	0.444
	7	15 (5.45; 29)	63.5 (29; 105)	0.114
	10	32.5 (12.95; 87.5)	29 (13; 55)	0.667
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	3.41 (1.03; 8.75)	2.46 (0.74; 10)	0.824
	3	4.37 (0.72; 10)	3.93 (1.02; 8.86)	0.505
	5	2.49 (1.14; 4.1)	2.11 (0.96; 9.86)	0.401
	7	3.53 (1.94; 10)	0.99 (0.41; 3.53)	0.077
IL-8, пг/мл (<30)	1	108 (35; 209.7)	84.5 (38; 250)	0.965
	3	94.75 (31.45; 240.45)	85.75 (33.8; 238.9)	0.860
	5	80 (31; 249)	83.65 (23.55; 228.05)	0.501
	7	189 (22.9; 257)	121 (60; 246.2)	0.688
IL-6, пг/мл (<30)	1	282.5 (223; 301)	301 (297; 301)	0.911
	3	301 (220; 301)	301 (276; 301)	0.717
	5	301 (233; 301)	232.5 (110; 301)	0.407
	7	203 (75; 248)	244 (84; 377)	0.649
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3 (0; 5)	4 (1; 5.5)	0.494
	3	4 (0; 7)	2.5 (0; 7)	0.679
	5	3.5 (1; 7)	1.9 (0; 5)	0.399
	7	8.6 (3.95; 19.55)	13.2 (1.9; 18.9)	0.943
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.25 (0.55; 4.9)	1.2 (0.5; 4.9)	0.824
	3	1.2 (0.25; 3.7)	1.2 (0.65; 2.2)	0.996
	5	1.25 (0; 4.9)	1.4 (0; 4.9)	0.695
	7	8.75 (4.9; 10.2)	4.9 (4.9; 9.9)	0.549

P - достоверность различий между группами

Если в группе с гликемией <8.3 ммоль/л показатель метаболитов NO в динамике от 1-х к 10-м суткам достоверно не изменялся, то в группе с гликемией >8.3 ммоль/л отмечен его достоверный рост от 1-х суток к 10-м: от 3.7 (3.2; 6.2) мкмоль/л до 5.7 (4.9; 7.7) мкмоль/л, $p=0.05$ (таблица 3.7.3). Достоверных различий по уровню артериального лактата, Д-димеров и МАУ между группами не выявлено. Содержание прокальцитонина в сыворотке крови больных с сепсисом не имело достоверных отличий между группами в 1-5-е сутки и незначительно превышало нормальные значения, будучи менее 5 нг/мл. К 7-м суткам исследования выявлена тенденция к снижению этого показателя в группе с гликемией >8.3 ммоль/л в сравнении с группой, где уровень гликемии был < 8.3 ммоль/л – 0.99 (0.41; 3.53) нг/мл против 3.53 (1.94; 10) нг/мл, $p=0.077$. Достоверной разницы сывороточных концентраций интерлейкинов между обеими подгруппами не выявлено на всех этапах исследования. В обеих группах независимо от уровня гликемии концентрация интерлейкина IL-8 была выше в 3-6 раз, а интерлейкина IL-6 – в 7-10 раз относительно нормальных значений. Провоспалительный TNF- α достоверно повышался в подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л на 7-е сутки по сравнению с 1-ми сутками ($p=0.042$), а в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л – на 7 сутки по сравнению с 3-ми ($p=0.045$) и 5-ми ($p=0.001$) сутками. Уровень интерлейкина IL-4 не превышал нормальные значения, увеличиваясь недостоверно к 7 суткам, причем в подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л эта тенденция прослеживалась более отчетливо.

Таким образом, в развитии системного воспаления преобладала провоспалительная реакция в обеих подгруппах независимо от уровня гликемии с достоверным повышением провоспалительного TNF- α к 7-м суткам в обеих группах. В группе пациентов с гликемией <8.3 ммоль/л, кроме этого, выявлены более высокие средние значения прокальцитонина и IL-4 к 7-м суткам. В целом, подгруппа с гликемией >8.3 ммоль/л характеризовалась достоверно большими значениями сывороточного уровня

СРБ, более высокими значениями TNF- α и меньшими значениями IL-4 к 7-м суткам, а также меньшим уровнем метаболитов NO и прокальцитонина.

Анализ нарушений липидного обмена показал отсутствие достоверной разницы между группами по уровню ХС (таблица 3.7.4.). Содержание холестерина было ниже нормы в обеих группах на всех этапах исследования.

Сывороточная концентрация триглицеридов в группе с гликемией >8.3 ммоль/л была достоверно выше в 1-е сутки ($p=0.049$), оставаясь, тем не менее, в пределах нормы в обеих группах (таблица 3.7.4). Уровень ЛПВП в обеих группах был ниже в 3-4 раза и имел тенденцию к повышению этого показателя в группе с гликемией >8.3 ммоль/л на 7-е сутки - 0.48 (0.33; 0.56) ммоль/л против 0.31 (0.18; 0.52) ммоль/л, $p=0.058$ (табл. 3.7.4). Сывороточная концентрация ЛПНП в обеих группах была ниже нормы более чем в 2 раза, оставаясь достоверно более высокой на 7-е сутки в группе с гликемией >8.3 ммоль/л. Исходный уровень ЛПОНП был достоверно выше в группе пациентов с гликемией >8.3 ммоль/л ($p=0.030$) в сравнении с группой гликемии <8.3 ммоль/л и на этапах исследования в этой группе достоверно не изменялся. В группе с гликемией <8.3 ммоль/л содержание ЛПОНП в сыворотке крови достоверно повышалось к 7- суткам от 0.63 (0.38; 1.02) ммоль/л до 0.86 (0.56; 1.28) ммоль/л, $p=0.015$. Достоверных различий концентрации альбумина, который был значительно ниже нормы на всех этапах исследования, между группами не выявлено. Содержание трансферрина также было существенно ниже нормы в обеих группах, достоверных отличий между группами и между этапами сравнения в каждой из групп по этому показателю не выявлено.

По уровню гликемии группы достоверно отличались в 1-е – 7-е сутки исследования, причем в группе с гликемией >8.3 ммоль/л этот показатель на указанных этапах исследования превышал уровень стрессовой гипергликемии (рисунок 3.7.3).

Таблица 3.7.4 – Сравнительная характеристика изменений липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Сутки	Гликемия < 8.3 (n=91) (медиана; границы межквартильного интервала)	Гликемия > 8.3 (n=71) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.92 (1.5; 2.5)	2.1 (1.47; 3)	0.234
	3	2 (1.475; 2.65)	1.9 (1.4; 2.7)	0.993
	5	2 (1.45; 2.85)	2 (1.6; 2.7)	0.841
	7	2.01 (1.62; 2.6)	2.2 (1.42; 3.3)	0.711
	10	2.33 (1.7; 3.02)	2.06 (1.6; 2.9)	0.661
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.37 (0.84; 2.21)	1.81 (1.09; 3.06)	0.049
	3	1.66 (1.24; 2.37)	2.04 (1.12; 2.93)	0.241
	5	1.96 (1.27; 2.6)	2.01 (1.45; 3.03)	0.149
	7	1.87 (1.23; 2.8)	2.19 (1.41; 3.39)	0.130
	10	2.1 (1.4; 3.01)	2.43 (1.87; 3.42)	0.197
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.39 (0.28; 0.54)	0.37 (0.26; 0.52)	0.751
	3	0.36 (0.25; 0.49)	0.41 (0.27; 0.48)	0.445
	5	0.31 (0.18; 0.44)	0.4 (0.23; 0.55)	0.102
	7	0.31 (0.18; 0.515)	0.48 (0.33; 0.56)	0.058
	10	0.32 (0.22; 0.59)	0.47 (0.26; 0.58)	0.302
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.09 (0.69; 1.68)	1.12 (0.8; 1.9)	0.796
	3	1.06 (0.56; 1.42)	1.32 (0.85; 2.02)	0.156
	5	0.92 (0.49; 1.4)	1.1 (0.7; 2.17)	0.094
	7	1 (0.61; 1.35)	1.5 (0.55; 2.25)	0.030
	10	1.37 (0.6; 1.9)	1.22 (0.6; 1.87)	0.199
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.63 (0.38; 1.02)	0.83 (0.52; 1.41)	0.030
	3	0.76 (0.57; 1.09)	0.96 (0.52; 1.35)	0.159
	5	0.9 (0.58; 1.2)	0.92 (0.67; 1.39)	0.146
	7	0.86 (0.56; 1.28)	1 (0.65; 1.56)	0.148
	10	0.96 (0.64; 1.38)	1.1 (0.77; 1.57)	0.322
Альбумин, г/л (>35)	1	22.25 (18.9; 25)	22.2 (19.8; 26)	0.847
	3	21.45 (19.7; 25.3)	21.7 (18.8; 24.3)	0.454
	5	23.1 (18.8; 26.4)	22.9 (19.9; 25.7)	0.752
	7	23.75 (21.1; 27)	23.45 (21; 27.1)	0.942
	10	23.25 (21.3; 27.25)	23.5 (20.3; 28)	0.850
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.96 (0.79; 1.39)	0.88 (0.83; 0.99)	1.000
	3	0.92 (0.75; 1.34)	0.89 (0.77; 0.99)	1.000
	5	0.96 (0.79; 1.42)	0.93 (0.79; 1.06)	1.000
	7	0.96 (0.87; 1.16)	0.9 (0.85; 0.98)	1.000
	10	1.04 (0.92; 1.58)	0.84 (0.73; 1.17)	1.000

P - достоверность различий между группами

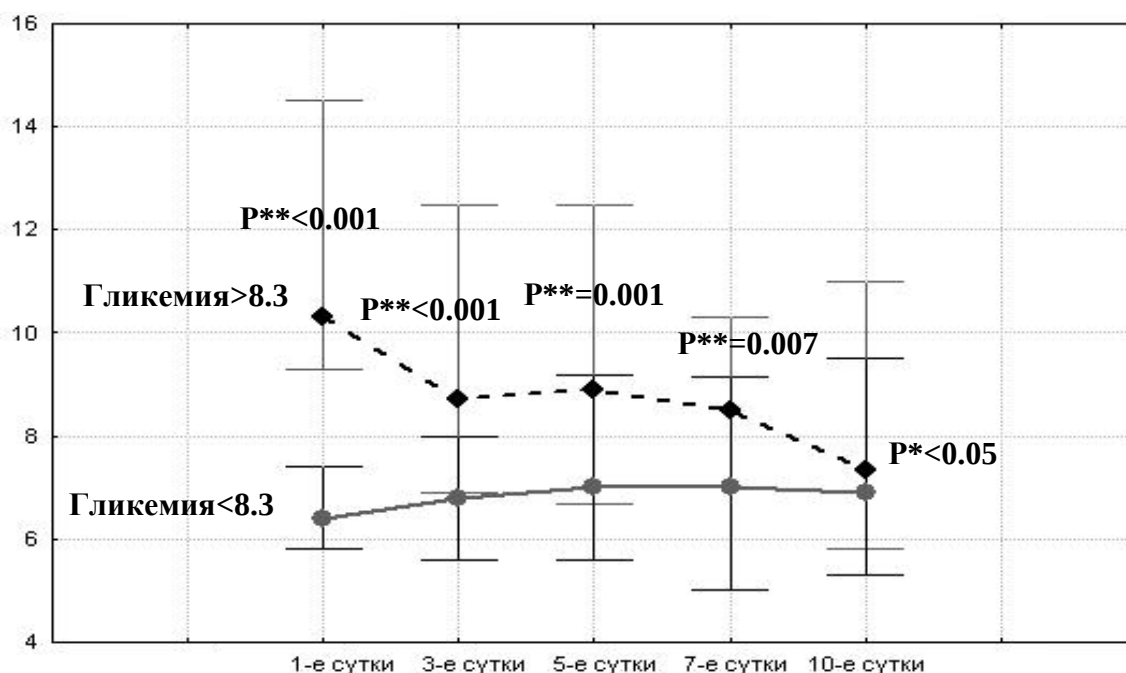


Рисунок 3.7.3. Динамика уровня гликемии (медиана; границы межквартильного интервала; ммоль/л) в группах сравнения: P^{**} - достоверность различий между группами с разным уровнем гликемии; P^* - достоверность различий в группе с гликемией > 8.3 ммоль/л в сравнении с 1-ми сутками.

Таким образом, обе группы пациентов с тяжелым сепсисом независимо от уровня гликемии характеризовались наличием низкого уровня холестерина, ЛПВП и ЛПНП, нормальных уровней ТГ и ЛПОНП. В группе с гликемией > 8.3 ммоль/л выявлены более высокие значения ТГ и ЛПОНП в 1-е сутки, а ЛПВП и ЛПНП на 7-е сутки. Достоверных отличий по уровню альбумина и трансферрина между группами не выявлено, но оба показателя были существенно ниже нормальных значений на всех этапах исследования. Группа больных с тяжелым сепсисом и уровнем гликемии > 8.3 ммоль/л в сравнении с группой пациентов, где порог гликемии не превышал уровня «стрессовой», не демонстрировала достоверных отличий по степени тяжести и ПОН на всех этапах исследования. При этом пациенты в группе с гликемией > 8.3 ммоль/л были достоверно старше, имели достоверно большие значения сывороточного уровня СРБ, более высокие значения TNF- α и меньшие значения IL-4, что свидетельствует в пользу преобладания

провоспалительного компонента системной воспалительной реакции у пациентов этой группы. Низкий уровень ХС, ЛПВП и ЛПНП у пациентов группы с гликемией >8.3 ммоль/л сопровождался наличием более высоких исходных значений сывороточных концентраций ТГ и ЛПОНП, отсутствием отличий по APACHE II и SOFA, но достоверно более высоким уровнем 28-суточной летальности.

Резюме.

Проведенный сравнительный анализ изменений изучаемых показателей тяжести течения СБР и липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом, септическим шоком, ROC-анализ и многофакторный анализ, достоверность полученных результатов позволили нам сформулировать ряд положений.

Изменения показателей липидного обмена на фоне описанных особенностей течения СБР характеризовались наличием исходно низких уровней холестерина (более чем в 2 раза относительно нормы), ЛПВП и ЛПНП, значительного снижения этих показателей к 3-5-м суткам на фоне достоверного повышения ТГ и ЛПОНП к 7-10-м суткам. Данные изменения липидного профиля могут свидетельствовать о высоком потреблении липидных фракций, обладающих эндотоксин-связывающей способностью (ЛПВП, ЛПНП), либо о прогрессирующем их дефиците у пациентов с тяжелым сепсисом. Снижение сывороточной концентрации приводит к активации окисления ЛПНП, что неизбежно ведет к уменьшению уровня ЛПНП с компенсаторным повышением ЛПОНП в сыворотке крови.

Низкий уровень холестерина и ЛПВП, рост ТГ и ЛПНП, значимое увеличение сывороточной концентрации ЛПОНП у пациентов с септическим шоком были сопряжены с более тяжелыми проявлениями ПОН и тяжести состояния, более высоким уровнем СРБ и провоспалительных цитокинов, низким плазменным уровнем трансферрина, что позволяет рассматривать уровень ХС, как и ЛПОНП, в качестве надежных и дешевых дополнительных воспалительных маркеров у пациентов с септическим шоком.

Уровень ХС < 2 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом, в целом, следует рассматривать как критический, поскольку он сопровождается выраженными проявлениями тяжести течения СВР и достоверно более высоким уровнем 28-суточной летальности – 58% против 39.7%, $p=0.025$.

Течение СВР у пациентов с сывороточным уровнем ТГ > 2.3 ммоль/л характеризовалось повышением тяжести состояния пациентов по интегральным шкалам оценки тяжести, более высоким уровнем гликемии, СРБ и провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α и низким уровнем противовоспалительного IL-4 и было сопряжено с достоверным повышением показателя 28-суточной летальности.

Пациенты в группе с уровнем гликемии > 8.3 ммоль/л были старше, имели большие значения уровня СРБ и TNF- α и меньшие значения IL-4, что свидетельствовало в пользу более тяжелого течения СВР у больных этой группы. Несмотря на то, что деление пациентов на группы в зависимости от уровня гликемии не сопровождалось наличием достоверных отличий по степени тяжести и ПОН, летальность в группе с гликемией > 8.3 ммоль/л была достоверно выше: 50.7% против 32.9% в группе с гликемией < 8.3 ммоль/л ($p=0.034$).

Таким образом, у пациентов с тяжелым сепсисом выявлены проявления прогрессирующего течения системной воспалительной реакции, которые были сопряжены с развитием тяжелой дислипидемии, выражавшейся в устойчивом снижении холестерина, существенном снижении ЛПВП, росте ЛПОНП, и сопровождавшихся существенным снижением сывороточных уровней альбумина и трансферрина. Наличие достоверных отличий по плазменным уровням гликемии, ХС, ТГ, ЛПОНП, а также результаты многофакторного и ROC-анализа дают возможность утверждать, что сывороточные уровни ТГ, ХС и ЛПОНП имеют достоверную прогностическую значимость в оценке исхода тяжелого сепсиса и септического шока и могут рассматриваться как возможные предикторы неблагоприятного исхода.

Глава 4. Сравнительный анализ особенностей течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, изменений показателей белкового обмена и гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом и различной локализацией первичного очага инфекции

Полиэтиологичность (гетерогенность) сепсиса является определенным камнем преткновения во многих спорах относительно вариантов его течения и исхода, несмотря на общие закономерности реализации патогенетических механизмов. В значительной степени на развитие и течение сепсиса оказывает и характер первичного очага инфекции. В доступной литературе практически не рассматриваются вопросы отличий в изменениях липидного и других видов обменов при сепсисе различной локализации, что является, на наш взгляд, основанием для изучения особенностей клинико-лабораторного течения системной воспалительной реакции и обменных процессов у этой категории пациентов в зависимости от локализации первичного очага инфекта.

Нами была проведена сравнительная оценка тяжести состояния, показателей системной воспалительной реакции, маркеров эндотелиальной дисфункции, липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у групп пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации. Последняя группа для удобства далее в рассуждениях будет именоваться как группа «неабдоминального» сепсиса.

При сравнении групп пациентов с тяжелым абдоминальным и «неабдоминальным» сепсисом была выявлена достоверная разница по возрасту – пациенты с абдоминальным сепсисом были старше ($p=0.008$). Достоверных отличий по длительности госпитализации в ОРИТ, стационаре

и продолжительности ИВЛ между группами сравнения не получено (таблица 4.1).

Таблица 4.1 - Сравнительная характеристика тяжести состояния и некоторых параклинических показателей в группах пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации очага инфекции

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис (n=109) (медиана; границы межквартильного интервала)	Сепсис другой локализации (n=53) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		44 (34; 57)	33.5 (23; 53)	0.008
APACHE II, баллы	1	16 (13; 20)	19.5 (15; 23)	0.018
	3	14 (12; 19)	15.5 (13.5; 19)	0.240
	5	14 (10.5; 18)	14 (11; 19)	0.788
	7	14 (10.5; 18.5)	12 (10; 18)	0.233
	10	15.5 (11.5; 20.5)	10 (6; 14)	0.000
SOFA, баллы	1	5 (3; 8)	7.5 (5; 9)	0.000
	3	6 (3; 8)	6.5 (5; 9)	0.022
	5	5 (3; 8)	5.5 (3.5; 9.5)	0.312
	7	5 (3; 8)	6 (2; 9)	0.828
	10	6 (2; 9)	3.5 (1; 7)	0.057
28-суточная летальность, %		54,1 (n=59)	30,2 (n=16)	0.007
к/д в ОРИТ, сутки		10.5 (7; 15)	11.5 (7; 14.5)	0.996
к/д госпитальный, сутки		22 (11.5; 31.5)	20.5 (14; 33.5)	0.765
к/д ИВЛ, сутки		7 (3; 12.5)	8 (3.5; 11.5)	0.917

P – достоверность различий между группами

Анализ показателя тяжести пациентов по шкале APACHE II выявил большую исходную тяжесть в группе «неабдоминального» сепсиса – 19.5 (15; 23) баллов против 16 (13; 20) баллов в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, $p=0.018$ (таблица 4.1). В группе абдоминального сепсиса показатель тяжести по шкале APACHE II достоверно снижался к 3-м ($p=0.015$), 5-м ($p=0.001$) и 7-м ($p=0.005$) суткам в сравнении с исходными данными, а к 10-м суткам он вновь увеличивался, от 1-х суток достоверно не отличаясь. Более тяжелая исходно по шкале APACHE II группа «неабдоминального» сепсиса демонстрировала положительную динамику в виде снижения этого показателя в сравнении с 1-ми сутками к 3-м ($p=0.005$), 5-м ($p=0.006$), 7-м ($p<0.001$) и 10-м ($p<0.001$) суткам (рисунок 4.1).

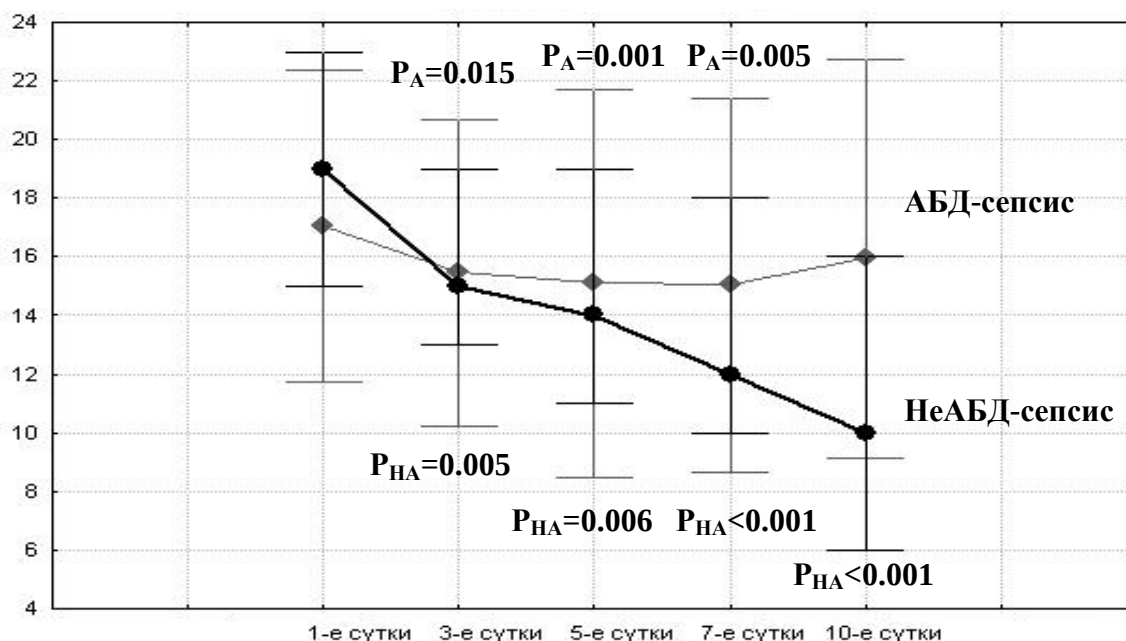


Рисунок 4.1. Сравнительная оценка тяжести состояния по шкале APACHE II ($M \pm \delta$; баллы) в группах пациентов с абдоминальным и «неабдоминальным» сепсисом: P_A - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, P_{HA} - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом.

Анализ динамики показателя полиорганной недостаточности по шкале SOFA (таблица 4.1) выявил наличие исходно более высоких значений в группе пациентов с тяжелым «неабдоминальным» сепсисом (7.5 (5; 9) против 5 (3; 8) баллов в группе абдоминального сепсиса, $p < 0.001$), который далее снижался к 7-м ($p = 0.025$) и к 10-м ($p < 0.001$) суткам в отличие от группы пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, где этот показатель между этапами исследования не изменялся (рисунок 4.2). На 10-е сутки пациенты группы абдоминального сепсиса были тяжелее в сравнении с группой «неабдоминального» сепсиса по значениям APACHE II и SOFA (рисунок 4.1, рисунок 4.2).

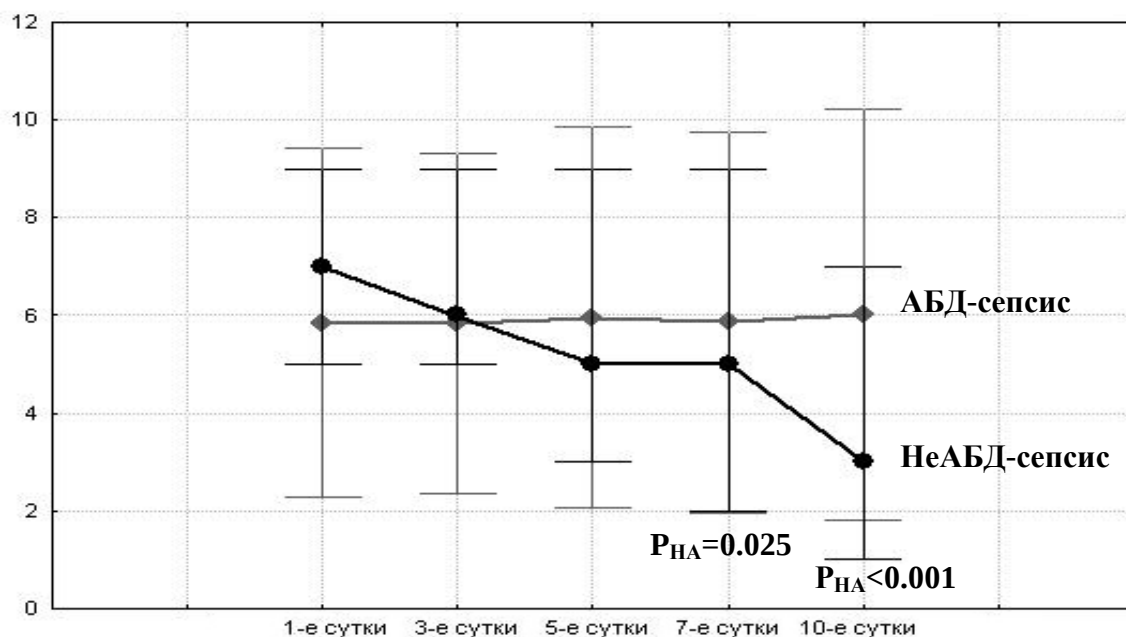


Рисунок 4.2 - Сравнительная оценка тяжести ПОН по шкале SOFA ($M \pm \delta$; баллы) в группах пациентов с абдоминальным и «неабдоминальным» сепсисом: $P_{НА}$ - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом.

Таким образом, исходно более тяжелые пациенты (по шкалам АРАСНЕ II и SOFA) находились в группе пациентов с очагом инфекции «неабдоминальной» локализации, но имели значимую положительную динамику по этим показателям в отличие от пациентов группы с абдоминальным сепсисом. Отрицательная динамика тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и одновременное отсутствие динамики по шкале SOFA сопровождалось более высоким уровнем 28-суточной летальности в группе абдоминального сепсиса ($p=0.007$).

Сравнительный анализ изменений маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции представлен в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Сравнительная оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации очага инфекции

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис (n=109) (медиана; границы межквартильного интервала)	Сепсис другой локализации (n=53) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	182 (131.5; 236.33)	150 (106.2; 248.4)	0.140
	3	180.01 (115.95; 216.6)	131 (66.88; 184.3)	0.004
	5	141.3 (82.74; 190.1)	105.7 (73.19; 151.55)	0.048
	7	112.7 (66.7; 162.45)	80.4 (45.8; 130)	0.031
	10	96.95 (63.2; 169.2)	76.94 (56.15; 119.2)	0.277
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.46 (3.6; 6.25)	6.8 (3.7; 9.1)	0.047
	3	4.8 (4; 5.95)	5.15 (3.7; 8.75)	0.490
	5	4.4 (3.8; 5.9)	6.6 (4.1; 8.8)	0.020
	7	4.8 (3.8; 6.7)	5.4 (4.15; 6.5)	0.453
	10	5 (4; 6.5)	4.1 (3.9; 6.2)	0.611
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.8 (1; 3)	2.45 (1.031; 5.03)	0.042
	3	1.9 (1; 3.23)	2.4 (1.03; 3.2)	0.277
	5	1.75 (1.1; 3)	1.77 (1.1; 3.5)	0.389
	7	1.7 (1.2; 3.2)	1.6 (.9; 3)	0.390
	10	2 (1.4; 3.7)	1.65 (1.05; 3.3)	0.451
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.65 (3.43; 8.3)	3.72 (2.77; 9.47)	0.199
	3	5.11 (3.2; 7.47)	3.49 (2.64; 6.65)	0.080
	5	3.98 (2.56; 6.52)	3.42 (2.18; 5.16)	0.307
	7	3.73 (2.08; 6.13)	3.1 (3; 4)	0.595
	10	3.38 (2.09; 7.16)	3.88 (3; 5.8)	0.658
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	1.99 (0.83; 4.74)	10 (6.71; 11.15)	0.000
	3	2.2 0(0.72; 5.33)	19.8 (11.99; 30.44)	0.001
	5	1.78 (0.81; 3.69)	10 (4.1; 10.72)	0.051
	7	1.69 (0.66; 4)	8.46 (2.53; 41.11)	0.035
IL-8, пг/мл (<30)	1	78 (35; 183)	122 (33.8; 284)	0.492
	3	92.5 (28; 246)	94.95 (37.1; 235.3)	0.698
	5	91 (27; 245.6)	167.15 (21.8; 244)	0.836
	7	92 (26.5; 250)	70 (24.1; 229.2)	0.805
IL-6, пг/мл (<30)	1	296 (235; 301)	301 (301; 301)	0.402
	3	301 (222; 301)	301 (301; 301)	0.459
	5	286 (160; 301)	185.5 (70; 301)	0.566
	7	246 (110; 301)	185.5 (70; 301)	0.677
TNF-α, пг/мл (<2.5)	1	3.5 (0; 5)	1.9 (0; 4)	0.432
	3	3 (0; 7)	2 (0; 4.1)	0.298
	5	2.5 (0; 6)	2 (0; 4)	0.584
	7	3 (0; 6)	3.8 (0; 4.1)	0.766
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.2; 4.9)	4.9 (1.5; 11.8)	0.012
	3	1.2 (0; 4.9)	4.9 (1.2; 11.3)	0.029
	5	1.3 (0; 4.9)	4.9 (1.6; 11.8)	0.014
	7	1.3 (0; 6.4)	4.9 (1.2; 10.5)	0.065

P - достоверность различий между подгруппами

Пациенты группы тяжелого абдоминального сепсиса демонстрировали достоверно более высокий сывороточный уровень СРБ на 3-и ($p=0.004$), 5-е ($p=0.048$) и 7-е ($p=0.031$) сутки в сравнении с группой пациентов с тяжелым «неабдоминальным» сепсисом. В группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом концентрация СРБ снижалась в сравнении с исходными данными, начиная с 3-х суток ($p<0.001$), а в группе пациентов с абдоминальным сепсисом – только с 5-х суток ($p<0.001$). Концентрация метаболитов NO исходно была выше в группе «неабдоминального» сепсиса (6.8 (3.7; 9.1) мкмоль/л против 4.46 (3.6; 6.25) мкмоль/л в группе абдоминального сепсиса, $p=0.047$), превышала нормальные значения и оставалась более высокой на 5-е сутки - 6.6 (4.1; 8.8) мкмоль/л против 4.4 (3.8; 5.9) мкмоль/л в группе абдоминального сепсиса, $p=0.020$, снижаясь от 1-х к 10-м суткам ($p=0.035$) до нормальных величин (таблица 4.2). Достоверной динамики содержания в сыворотке крови метаболитов NO в группе абдоминального сепсиса, где этот показатель находился в пределах нормы на всех этапах исследования, не выявлено.

Исходная большая тяжесть состояния пациентов группы «неабдоминального» сепсиса сопровождалась исходно более высоким уровнем лактата в сравнении с пациентами группы абдоминального сепсиса: 2.45 (1.03; 5.03) ммоль/л против 1.8 (1; 3) ммоль/л, $p=0.042$ (таблица 4.2). Достоверных изменений концентрации артериального лактата в группе абдоминального сепсиса не выявлено, а в группе «неабдоминального» сепсиса этот показатель снижался к 7-м суткам ($p<0.001$). Концентрация Д-димеров превышала нормальные показатели в обеих группах в 6-10 раз, достоверных отличий между группами по этому показателю на этапах исследования не выявлено. При анализе изменений концентрации медиаторов воспаления выявлено существенное увеличение концентрации прокальцитонина в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом в 1-е ($p<0.001$), 3-и ($p=0.001$), 5-е ($p=0.051$) и 7-е ($p=0.035$) сутки исследования в сравнении с группой абдоминального сепсиса. В группе «неабдоминального»

сепсиса уровень прокальцитонина сначала повышался на 3-и сутки ($p=0.039$), а затем снижался к 10-м суткам в сравнении с 3-ми сутками исследования ($p<0.001$). В группе абдоминального сепсиса этот параметр достоверно повышался к 10-м суткам ($p<0.001$) в сравнении с исходными данными (рисунок 4.3).

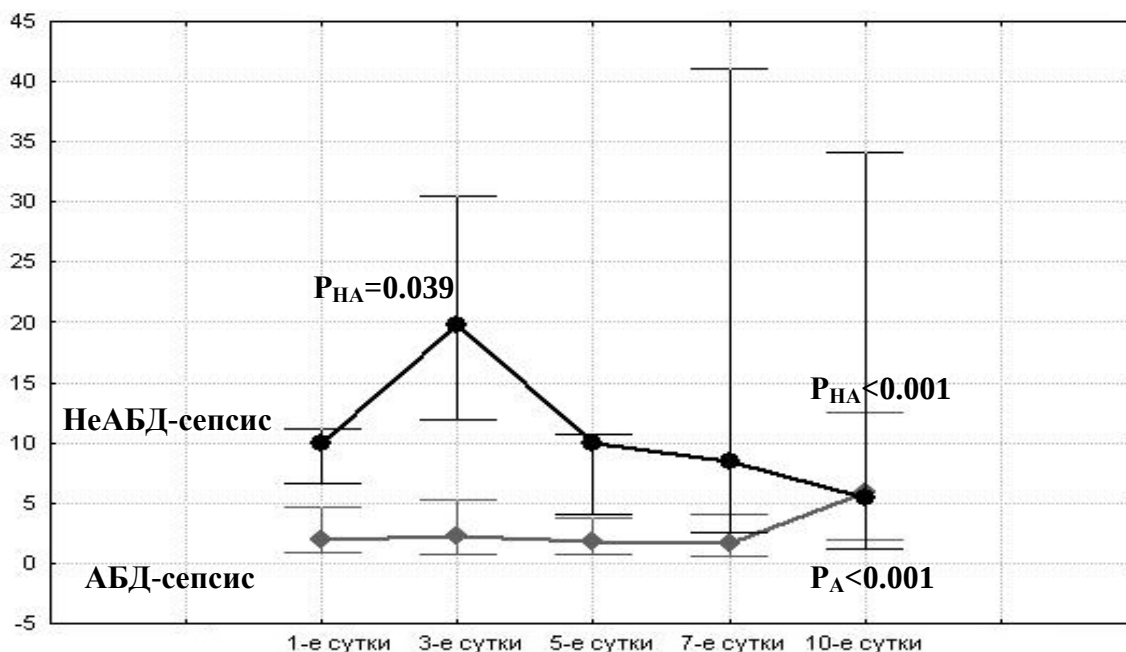


Рисунок 4.3 – Сравнительная динамика сывороточного уровня прокальцитонина (медиана; границы межквартильного интервала; нг/мл) в группах абдоминального и «неабдоминального» сепсиса: P_A – достоверность различий уровня прокальцитонина в группе абдоминального сепсиса в сравнении с исходными данными, P_{HA} – достоверность различий уровня прокальцитонина в группе «неабдоминального» сепсиса в сравнении с исходными данными.

Концентрация провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6 была значительно выше нормы в обеих группах на всех этапах исследования (таблица 4.2). Содержание в сыворотке крови TNF- α практически не отличалось от нормальных величин на всех этапах исследования независимо от причины сепсиса и достоверно не изменялось. Уровень противовоспалительного IL-4 был достоверно выше в группе «неабдоминального» сепсиса на всех этапах исследования, превышая нормальные значения в 2 раза.

Таким образом, были выявлены следующие особенности в течении системной воспалительной реакции в группе абдоминального сепсиса, которые заключались в наличии более высокого сывороточного уровня СРБ на фоне нормального уровня артериального лактата и метаболитов NO, стабильно высокого содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6, а также повышения уровня прокальцитонина от 1-х к 10-м суткам и снижения концентрации противовоспалительного IL-4.

Пациенты группы «неабдоминального» сепсиса, несмотря на более высокую исходную тяжесть состояния, высокий уровень прокальцитонина, метаболитов NO и артериального лактата характеризовались более значимой положительной динамикой изучаемых параметров (СРБ, метаболитов NO, артериального лактата) в отличие от группы абдоминального сепсиса. Стабильно высокие уровни провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6 сопровождалась в этой группе достоверным снижением РСТ к 7-м суткам и достоверно более высоким уровнем противовоспалительного цитокина IL-4 на всех этапах исследования.

Можно с высокой вероятностью утверждать, что в группе пациентов с абдоминальным сепсисом наблюдалось более тяжелое течение и прогрессирование системной воспалительной реакции, сопровождающееся увеличением степени тяжести и ПОН и достоверным повышением уровня 28-суточной летальности.

Сравнительный анализ показателей липидного обмена показал снижение сывороточной концентрации ХС относительно нормы в обеих группах, при этом в группе тяжелого абдоминального сепсиса этот показатель был достоверно ниже на всех этапах исследования (таблица 4.3). В группе пациентов с абдоминальным сепсисом отмечено достоверное повышение концентрации ХС в сыворотке крови к 10-м сутками в сравнении с исходными данными ($p=0.041$), а в группе с «неабдоминальным» сепсисом достоверных изменений показателя ХС на этапах исследования выявлено не было.

Таблица 4.3 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации очага инфекции

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис (n=109) (медиана; границы межквартильного интервала)	Сепсис другой локализации (n=53) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	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)	2.72 (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, ммоль/л (<2.3)	1-е	1.53 (1.08; 2.4)	1.99 (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)	2.21 (1.28; 3.05)	0.905
	10-е	2.16 (1.67; 3.04)	2.39 (1.56; 3.01)	0.968
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1-е	0.37 (0.26; 0.5)	0.32 (0.19; 0.49)	0.401
	3-и	0.37 (0.25; 0.51)	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 (0.29; 0.59)	0.619
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1-е	1.13 (0.75; 1.64)	1.39 (0.62; 1.9)	0.432
	3-и	1.08 (0.58; 1.50)	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, ммоль/л (0.27-1.04)	1-е	0.69 (0.48; 1.02)	0.83 (0.59; 1.24)	0.142
	3-и	0.73 (0.48; 1.01)	1 (0.62; 1.24)	0.036
	5-е	0.81 (0.53; 1.15)	0.81 (0.57; 1.22)	0.368
	7-е	0.88 (0.61; 1.27)	0.95 (0.56; 1.23)	0.835
	10-е	0.94 (0.66; 1.24)	1.08 (0.72; 1.28)	0.658
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	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
Альбумин, г/л (>35 г/л)	1-е	22 (18.95; 26)	22.5 (19.9; 25)	0.693
	3-и	21.15 (18.95; 24.7)	22.4 (19.6; 25.9)	0.494
	5-е	22.95 (19.15; 26.05)	23.3 (20.35; 28.35)	0.254
	7-е	23.65 (21; 26.5)	24 (21.5; 27)	0.789
	10-е	23.4 (20.5; 27.15)	24.2 (21.1; 28)	0.353
Трансферрин, г/л (2.0 -3.6)	1-е	0.93 (0.8; 1.14)	0.83 (0.78; 1.4)	0.597
	3-и	0.92 (0.77; 1.09)	0.81 (0.75; 1.34)	0.654
	5-е	0.96 (0.85; 1.12)	0.79 (0.76; 1.18)	0.858
	7-е	0.94 (0.85; 1.18)	0.89 (0.81; 1.03)	0.574
	10-е	0.93 (0.84; 1.34)	0.98 (0.69; 1.87)	0.713

P - достоверность различий между подгруппами

По уровню ТГ, который в обеих группах был в пределах нормальных величин, исследуемые группы друг от друга не отличались. В каждой из сравниваемых подгрупп на этапах исследования достоверных изменений концентрации ТГ в сравнении с исходными данными не выявлено.

Анализ изменений липидных фракций показал, что концентрация ЛПВП и ЛПНП была существенно снижена относительно нормальных показателей в обеих группах (таблица 4.3). Достоверных отличий по уровню ЛПВП не выявлено, однако в группе «неабдоминального» сепсиса отмечено появление тенденции к повышению этого показателя к 10-м суткам в сравнении с 1-ми сутками – от 0.32 (0.19; 0.49) ммоль/л до 0.44 (0.29; 0.59) ммоль/л, $p=0.064$. Концентрация ЛПНП в группе пациентов с абдоминальным сепсисом была достоверно ниже в сравнении с группой пациентов с «неабдоминальным» сепсисом на 7-е сутки ($p=0.056$) с сохранением этой тенденции к 10-м суткам ($p=0.066$), что косвенно может свидетельствовать о большем потреблении этой фракции β -ЛП в группе больных с абдоминальным сепсисом. Уровень ЛПОНП в группе больных с «неабдоминальным» сепсисом был выше, чем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, с достоверной разницей на 3-и сутки – 1 (0.62; 1.24) ммоль/л против 0.73 (0.48; 1.01) ммоль/л ($p=0.036$). Причем в группе пациентов с абдоминальным сепсисом выявлено достоверное увеличение уровня ЛПОНП к 10-м суткам ($p=0.009$) в сравнении с исходными данными. Достоверных изменений ЛПОНП на этапах исследования в группе «неабдоминального» сепсиса не выявлено.

По уровню гликемии выявлена достоверная разница на 10-е сутки исследования: 7.5 (5.9; 11.9) ммоль/л в группе с абдоминальным сепсисом в сравнении с 6.4 (4.8; 8.5) ммоль/л в группе «неабдоминального» сепсиса, $p=0.022$ (таблица 4.3). Достоверных изменений показателя гликемии в группе абдоминального сепсиса не выявлено, а в группе пациентов с сепсисом другой этиологии он достоверно снижался к 10-м суткам ($p=0.018$). Сывороточный уровень альбумина и трансферрина был существенно ниже

нормы в обеих группах и достоверных различий между ними на этапах исследования не имел.

Для выявления возможного влияния показателей липидного и углеводного обмена на исход тяжелого сепсиса был проведен корреляционный анализ в группах абдоминального и «неабдоминального» сепсиса между показателями ХС, ТГ, липидных фракций, гликемии и продолжительностью госпитализации в ОРИТ и стационаре, длительностью ИВЛ и клиническим исходом (таблица 4.4).

Таблица 4.4 - Сравнение корреляционных связей между показателями липидного обмена и гликемии с длительностью госпитализации в ОРИТ и стационаре, продолжительностью ИВЛ

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис		«Неабдоминальный» сепсис	
		Коэффициент Спирмена	Р	Коэффициент Спирмена	Р
1. Длительность госпитализации в ОРИТ					
Гликемия	1	0.02 (-0.23; 0.27)	0.881	0.05 (-0.43; 0.50)	0.846
	3	-0.28 (-0.50; -0.02)	0.034	-0.70 (-0.89; -0.31)	0.002
	5	-0.11 (-0.37; 0.16)	0.431	0.00 (-0.57; 0.58)	0.991
	7	0.06 (-0.24; 0.35)	0.716	-0.36 (-0.79; 0.30)	0.271
	10	-0.45 (-0.67; -0.14)	0.006	-0.73 (-0.87; -0.28)	0.040
2. Длительность госпитализации в стационаре					
Гликемия	1	-0.11 (-0.35; 0.15)	0.417	0.14 (-0.35; 0.57)	0.582
	3	-0.33 (-0.54; -0.08)	0.012	-0.55 (-0.82; -0.07)	0.028
	5	-0.03 (-0.30; 0.24)	0.827	-0.14 (-0.66; 0.47)	0.665
	7	-0.12 (-0.40; 0.19)	0.448	-0.56 (-0.87; 0.05)	0.070
	10	-0.44 (-0.67; -0.13)	0.007	-0.62	0.102
3. Продолжительность ИВЛ					
ЛПВП	1	-0.18 (-0.44; 0.10)	0.202	0.32	0.538
	3	-0.35 (-0.58; -0.07)	0.017	0.30	0.624
	5	-0.16 (-0.43; 0.14)	0.308	0.00	1.000
	7	-0.01 (-0.34; 0.32)	0.963	0.80	0.200
	10	-0.17 (-0.50; 0.21)	0.388	-0.80	0.200
ЛПНП	1	-0.23 (-0.48; 0.05)	0.111	0.58	0.228
	3	-0.34 (-0.57; -0.05)	0.021	0.30	0.624
	5	-0.28 (-0.53; 0.01)	0.062	-0.20	0.800
	7	-0.11 (-0.42; 0.24)	0.547	0.40	0.600
	10	-0.11 (-0.46; 0.27)	0.570	0.00	1.000
Гликемия	1	-0.02 (-0.27; 0.23)	0.849	0.46 (-0.01; 0.76)	0.057
	3	-0.25 (-0.48; 0.01)	0.060	-0.41 (-0.75; 0.11)	0.115
	5	-0.07-0.33; 0.20)	0.605	-0.00 (-0.58; 0.57)	0.991
	7	0.01(-0.29;0.31)	0.938	-0.00 (-0.60; 0.60)	0.995
	10	-0.39 (-0.63; -0.08)	0.017	-0.47	0.243

Сравнительный анализ показал, что у пациентов группы «неабдоминального» сепсиса существует сильная взаимосвязь уровня гликемии с продолжительностью госпитализации в ОРИТ на 3-и и 10-е сутки и средней силы взаимосвязь между длительностью госпитализации в стационаре и гликемией на 3-и сутки. В группе абдоминального сепсиса корреляции имели среднюю и слабую силу между гликемией и длительностью госпитализации в ОРИТ и стационаре, а также между уровнем ЛПВП, ЛПНП, гликемией и продолжительностью ИВЛ.

Сравнительный анализ взаимосвязи показателей липидного обмена и гликемии с исходом сепсиса представлен в таблице 4.5. В группе абдоминального сепсиса прослеживается слабой и средней силы зависимость исхода заболевания от уровня холестерина, триглицеридов, липидных фракций и гликемии: чем выше содержание холестерина и ЛПВП, и чем ниже уровень триглицеридов, ЛПОНП и гликемии, тем выше вероятность благоприятного исхода. Для исхода тяжелого «неабдоминального» сепсиса показатели липидного обмена значения не имели, но уровень гликемии, возможно, мог влиять на исход сепсиса.

Далее для выявления возможных предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов с сепсисом и различной локализацией источника инфекции был проведен ROC-анализ, который показал, что в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом наиболее прогностически ценными для оценки исхода заболевания являлись оценка тяжести состояния по шкале APACHE II, а также сывороточный уровень холестерина ($ХС < 2$ ммоль/л, чувствительность-64%, специфичность-74%), $p < 0.05$ (рисунок 4.4). При этом в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом пациенты с низким уровнем холестерина ($ХС < 2$ ммоль/л) встречались реже: 55% против 82% в группе абдоминального сепсиса, $p < 0.001$.

Таблица 4.5 - Сравнение взаимосвязей показателей липидного обмена и гликемии с исходом заболевания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации

Показатель	Сутки	Абдоминальный сепсис			«Неабдоминальный» сепсис		
		Коэффициент Сомерса	P	95% доверительный интервал	Коэффициент Сомерса	P	95% доверительный интервал
Холестерин	1-е	0,1103825	0,333	-0,1130395 - 0,3338046	0,1160714	0,562	-0,2764403 - 0,5085832
	3-и	0,167433	0,139	-0,0541206 - 0,3889865	-0,0064935	0,974	-0,3913713 - 0,3783843
	5-е	0,2320988	0,041	0,00943580 - 0,4547617	0,109375	0,590	-0,2885137 - 0,5072637
	7-е	0,2122093	0,093	-0,0351829 - 0,4596015	0,2166667	0,336	-0,2242842 - 0,6576175
	10-е	0,2777778	0,046	0,0047055 - 0,5508501	0,0795455	0,775	-0,4652342 - 0,6243251
Триглицериды	1-е	-0,0954463	0,402	-0,3185282 - 0,1276357	-0,0424107	0,828	-0,4254381 - 0,3406167
	3-и	-0,1498084	0,193	-0,3751117 - 0,0754948	-0,1082251	0,593	-0,504676 - 0,2882258
	5-е	-0,2090535	0,071	-0,43614 - 0,018033	0,1953125	0,307	-0,1795648 - 0,5701898
	7-е	-0,2633721	0,034	-0,5065699 - -0,0201743	0,3933333	0,083	-0,051615 - 0,8382817
	10-е	-0,4885057	0,000	-0,7330764 - -0,2439351	0,1818182	0,494	-0,3387888 - 0,7024252
ЛПВП	1-е	0,0765517	0,572	-0,188966 - 0,3420694	-0,0166667	0,959	-0,6445603 - 0,611227
	3-и	0,350697	0,006	0,1003612 - 0,6010328	-0,02	0,956	-0,7322626 - 0,6922626
	5-е	0,3601533	0,006	0,1044636 - 0,6158429	-0,3	0,356	-0,936716 - 0,336716
	7-е	0,258547	0,074	-0,0250901 - 0,5421841	0,1944444	0,577	-0,4892126 - 0,8781015
	10-е	0,3642241	0,026	0,0441425 - 0,6843057	-0,125	0,827	-1,24771 - 0,9977104
ЛПНП	1-е	0,1482759	0,272	-0,116335 - 0,4128867	-0,2166667	0,525	-0,8841019 - 0,4507686
	3-и	0,1694791	0,222	-0,1024943 - 0,4414525	-0,36	0,259	-0,9853301 - 0,2653301
	5-е	0,2712644	0,042	0,0093798 - 0,5331489	-0,1	0,769	-0,7665198 - 0,5665198
	7-е	0,2274725	0,122	-0,0605614 - 0,5155064	-0,0555556	0,883	-0,7936421 - 0,682531
	10-е	0,237069	0,167	-0,0989832 - 0,5731211	0	1,000	1,058502 - 1,058502
ЛПОНП	1-е	-0,1137421	0,336	-0,3453566 - 0,1178724	0,0408654	0,834	-0,3405698 - 0,4223006
	3-и	-0,1305903	0,276	-0,3656127 - 0,104432	0,0126263	0,952	-0,3984279 - 0,4236804
	5-е	-0,2586368	0,027	-0,487416 - -0,0298576	0,1472222	0,464	-0,2469439 - 0,5413883
	7-е	-0,1862881	0,161	-0,4468788 - 0,0743026	0,4938272	0.021	0,075439 - 0,9122153
	10-е	-0,4004449	0,004	-0,673627 - -0,1272629	0,1309524	0,637	-0,4128245 - 0,6747293
Гликемия	1-е	-0,0684588	0,559	-0,2979721 - 0,1610546	-0,1941176	0,232	-0,512752 - 0,1245167
	3-и	-0,1785441	0,122	-0,4049319 - 0,0478437	-0,2843137	0,099	-0,6218807 - 0,0532533
	5-е	-0,3	0,009	-0,5243858 - -0,0756142	-0,3744589	0.031	-0,7146051 - -0,0343126
	7-е	-0,3181818	0,008	-0,5549219 - -0,0814418	-0,4333333	0.012	-0,7727271 - -0,0939395
	10-е	-0,2557915	0,069	-0,5310413 - 0,0194583	-0,4541063	0.054	-0,9156805 - 0,007468

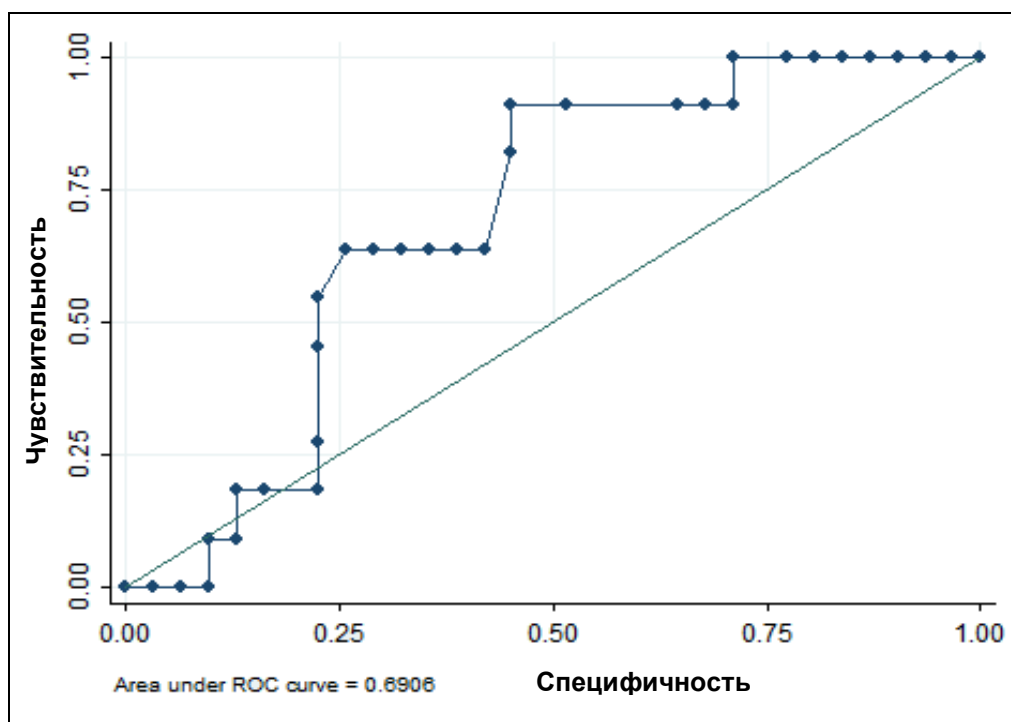


Рисунок 4.4. Прогностическая значимость сывороточного уровня холестерина для клинического исхода тяжелого сепсиса в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом (площадь под ROC-кривой=0.6906, $p<0.05$).

Остальные параметры в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом оказались не информативны (таблица 4.6).

Таблица 4.6 – Результаты ROC-анализа по оценке влияния показателей липидного обмена и гликемии на неблагоприятный исход у пациентов с «неабдоминальным» сепсисом

Показатель	AUC	95% доверительный интервал	P
APACHE II	0.734	(0.583; 0.841)	<0.05
SOFA	0.632	(0.490; 0.764)	>0.05
Холестерин	0.691	(0.529; 0.824)	<0.05
Триглицериды	0.577	(0.421; 0.730)	>0.05
ЛПВП	0.492	(0.247; 0.753)	>0.05
ЛПНП	0.392	(0.152; 0.646)	>0.05
ЛПОНП	0.611	(0.299; 0.925)	>0.05
Гликемия	0.470	(0.299; 0.925)	>0.05

Проведенный в подгруппах «неабдоминального» сепсиса ROC-анализ позволил выявить, что среди изучаемых параметров (APACHE II, SOFA, показатели липидного обмена, уровень гликемии) наиболее прогностически

ценными для подгруппы пациентов с пневмониогенным сепсисом были показатель тяжести по шкале APACHE II и плазменный уровень ХС (ХС<2 ммоль/л, чувствительность – 100%, специфичность – 86%, $p<0.05$) (таблица 4.7, рисунок 4.5).

Таблица 4.7 – Результаты ROC-анализа по влиянию показателей тяжести, параметров липидного обмена и гликемии на исход тяжелого сепсиса у пациентов с пневмониогенным сепсисом и с инфекциями кожи и мягких тканей

Показатель	Пневмониогенный сепсис			Инфекция кожи и мягких тканей		
	AUC	95% доверительный интервал	P	AUC	95% доверительный интервал	P
APACHE II	0.850	(0.546; 0.981)	<0.05	0.639	(0.384; 0.882)	>0.05
SOFA	0.650	(0.316; 0.861)	>0.05	0.713	(0.449; 0.922)	>0.05
Холестерин	0.857	(0.555; 0.997)	<0.05	0.625	(0.349; 0.901)	>0.05
Триглицериды	0.524	(0.187; 0.813)	>0.05	0.639	(0.349; 0.901)	>0.05
ЛПВП	0.500	(0.147; 0.947)	>0.05	0.583	(0.147; 0.947)	>0.05
ЛПНП	1.000	(0.478; 1.000)	>0.05	1.000	(0.478; 1.000)	>0.05
ЛПОНП	-	-	-	0.681	(0.349; 0.901)	>0.05
Гликемия	0.552	(0.289; 0.823)	>0.05	0.509	(0.266; 0.787)	>0.05

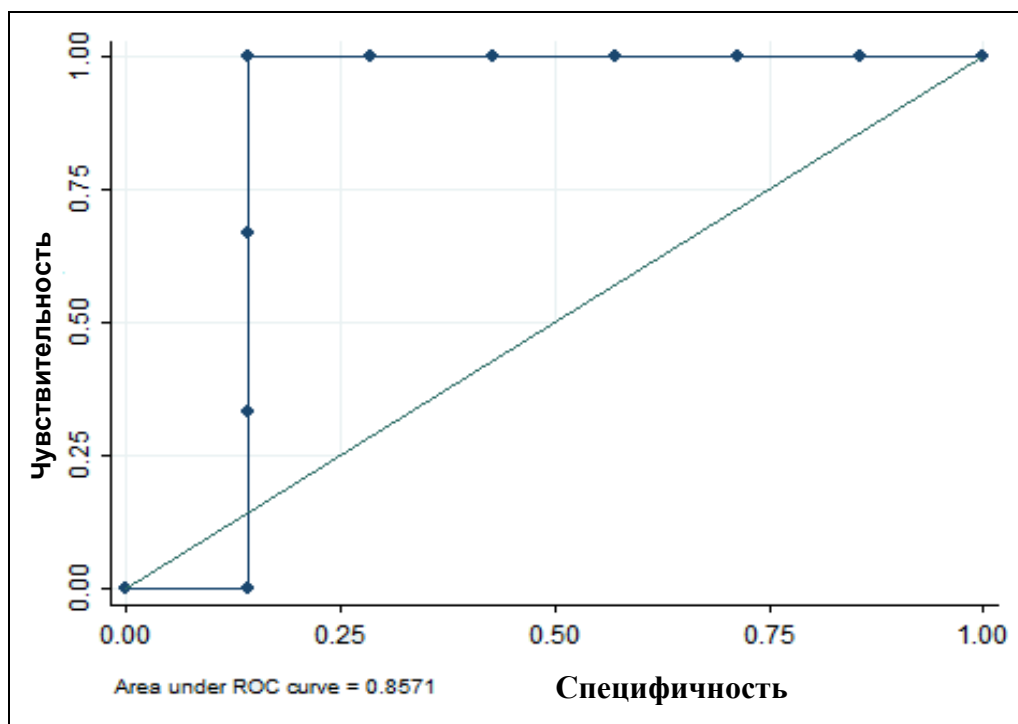


Рисунок 4.5. Прогностическая значимость сывороточного уровня холестерина для клинического исхода тяжелого сепсиса в подгруппе пациентов с пневмониогенным сепсисом (площадь под ROC-кривой=0.8571, $p<0.05$).

Для пациентов с тяжелыми инфекциями кожи и мягких тканей (ИКМТ) при условии большего числа наблюдений, параметром, указывающим на вероятность неблагоприятного исхода, мог являться уровень ЛПНП (ЛПНП<1,3 ммоль/л, чувствительность – 100%, специфичность – 100%, $p>0.05$) (таблица 4.7, рисунок 4.6).

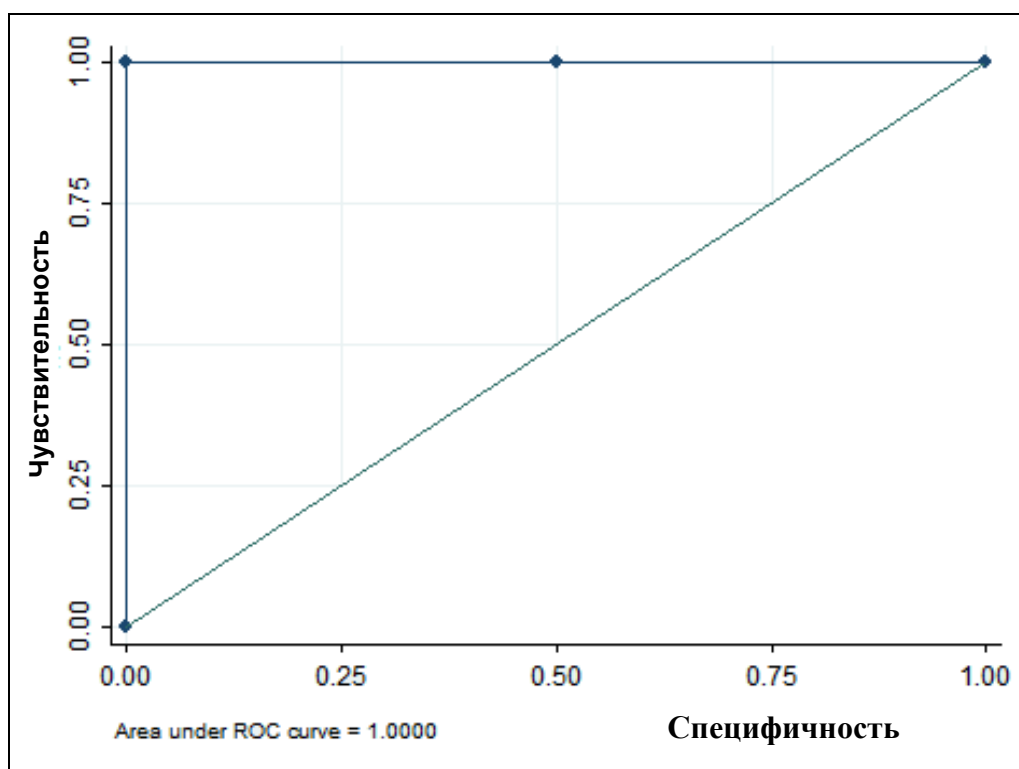


Рисунок 4.6. Прогностическая значимость сывороточного уровня ЛПНП для клинического исхода тяжелого сепсиса в подгруппе пациентов с тяжелыми инфекциями кожи и мягких тканей (площадь под ROC-кривой=1.000, $p>0.05$).

ROC-анализ, проведенный для группы пациентов с абдоминальным сепсисом, показал, что наибольшей информативностью для оценки неблагоприятного клинического исхода тяжелого абдоминального сепсиса обладали шкалы APACHE II, SOFA, а также сывороточный уровень ЛПОНП (>0.69 ммоль/л; чувствительность-86%, специфичность-65%), $p<0.05$ (таблица 4.8, рисунок 4.7).

Таблица 4.8 – Результаты ROC-анализа по влиянию показателей тяжести состояния, параметров липидного обмена и гликемии на исход тяжелого абдоминального сепсиса

Показатель	AUC	95% доверительный интервал	P
APACHE II	0.696	(0.595; 0.777)	<0.05
SOFA	0.727	(0.635; 0.810)	<0.05
Холестерин	0.541	(0.432; 0.638)	>0.05
Триглицериды	0.528	(0.422; 0.628)	>0.05
ЛПВП	0.471	(0.351; 0.594)	>0.05
ЛПНП	0.568	(0.440; 0.684)	>0.05
ЛПОНП	0.728	(0.581; 0.854)	<0.05
Гликемия	0.520	(0.425; 0.621)	>0.05

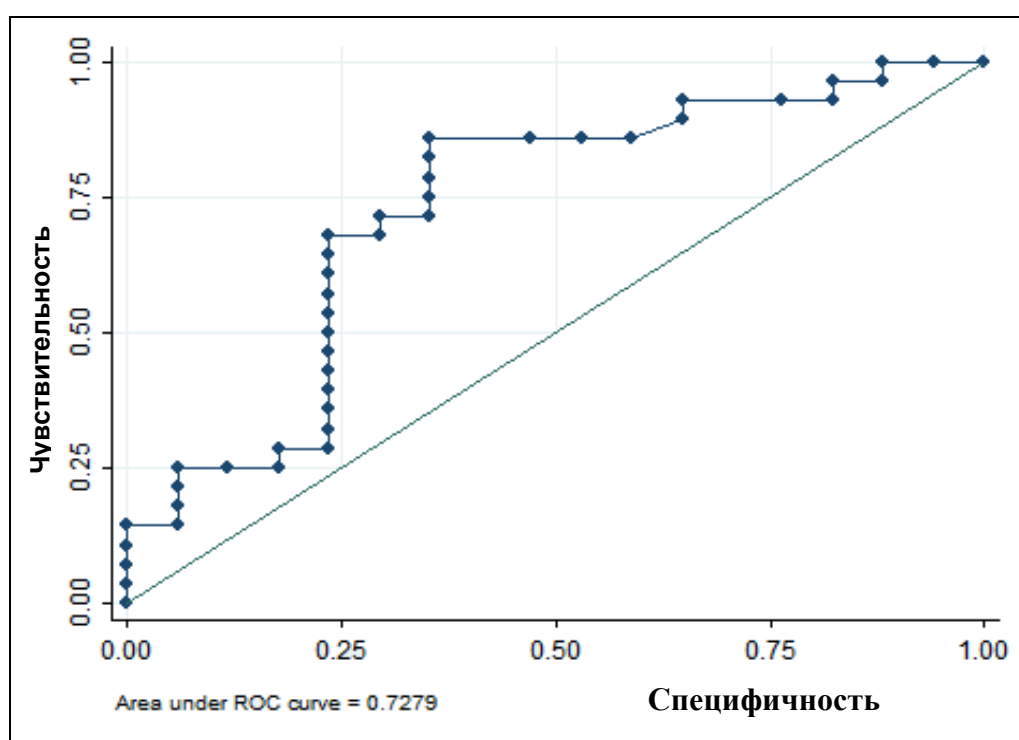


Рисунок 4.7. Прогностическая значимость сывороточного уровня ЛПОНП у пациентов с абдоминальным сепсисом для клинического исхода тяжелого сепсиса (площадь под ROC-кривой=0.7279, $p<0.05$).

Многофакторный анализ, проведенный с помощью метода логистической регрессии, выявил, что в группе анализируемых факторов (холестерин, триглицериды и гликемия; $p=0.041$ для всей модели) вероятность неблагоприятного клинического исхода у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом увеличивается с ростом уровня триглицеридов, $p=0.007$ (таблица 4.9).

Таблица 4.9 – Результаты многофакторного анализа влияния показателей холестерина, триглицеридов и гликемии на клинический исход тяжелого абдоминального сепсиса.

Показатель	Отношение шансов	95% доверительный интервал	P
Триглицериды	3.89	(1.445; 10.496)	0.007
Холестерин	1.72	(0.245; 12.101)	0.585
Гликемия	0.76	(0.319; 1.826)	0.544

Для пациентов с сепсисом не абдоминальной этиологии подобной зависимости не выявлено.

Резюме.

Отличительной особенностью пациентов с экстраабдоминальной локализацией очага инфекции было наличие исходно более тяжелых проявлений системной воспалительной реакции, которые выражались в наличии большей тяжести состояния и проявлений ПОН, более высокого уровня прокальцитонина, метаболитов NO и артериального лактата на фоне стабильно высокого содержания провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6. Однако данная группа пациентов характеризовалась выраженной положительной динамикой изучаемых параметров (СРБ, метаболитов NO, артериального лактата, прокальцитонина, APACHE II и SOFA) и более высоким уровнем IL-4 на всех этапах исследования в отличие от группы абдоминального сепсиса.

Особенностями проявлений тяжести СВР у пациентов с абдоминальным сепсисом было наличие исходно более высокого сывороточного уровня СРБ, гликемии на фоне стабильно высокого содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6. У пациентов этой группы выявлена менее выраженная положительная динамика тяжести состояния по шкале APACHE II (достоверное снижение к 5-м и 7-м суткам с возвращением к исходным значениям на 10-е сутки) и отсутствие достоверных изменений показателя ПОН по шкале SOFA.

У всех пациентов с тяжелым сепсисом независимо от локализации очага инфекции и различий в течении и развитии СВР выявлено низкое содержание ХС, ЛПВП и ЛПНП. Однако сывороточные концентрации ХС,

ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП были достоверно ниже ввиду, вероятно, более высокого их потребления в группе абдоминального сепсиса, в сравнении с пациентами группы «неабдоминального» сепсиса.

Уровень ЛПОНП, одного из активных участников развития и прогрессирования эндотелиоза, у пациентов с абдоминальным сепсисом достоверно увеличивался к 10-суткам ($p < 0.05$) в отличие от пациентов группы «неабдоминального» сепсиса, где он на всех этапах исследования не изменялся, и по результатам ROC-анализа имел для пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом прогностическую значимость для оценки клинического исхода (>0.69 ммоль/л, чувствительность-86%, специфичность-65%, $p < 0.05$).

Одним из предикторов неблагоприятного клинического исхода у пациентов с сепсисом «неабдоминальной» локализации по данным ROC-анализа среди показателей липидного обмена являлся сывороточный уровень ХС (<2 ммоль/л, чувствительность – 64%, специфичность – 74%), $p < 0.05$. У пациентов с пневмониогенным сепсисом уровень ХС был более прогностически значимым по степени чувствительности и специфичности среди всех пациентов с сепсисом «неабдоминальной» локализации (чувствительность – 100%, специфичность – 86%, $p < 0.05$).

Многофакторный анализ показал увеличение вероятности неблагоприятного клинического исхода в группе пациентов с абдоминальным сепсисом с ростом плазменного уровня триглицеридов, $p = 0.041$. Для пациентов с сепсисом экстраабдоминальной локализации очага инфекции подобной зависимости не выявлено.

Наличие более тяжелого, прогрессирующего варианта течения системного воспаления, сопровождающегося значительным потреблением ХС, ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП, развитием грубого липидного дисбаланса у пациентов группы абдоминального сепсиса сопровождалось достоверно большей степенью тяжести и большим уровнем 28-суточной летальности.

Глава 5. Особенности течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, изменений показателей белкового обмена и гликемии, патоморфологии сосудистой стенки и эндотелия у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Полученные данные явились поводом для более детального изучения нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у пациентов с абдоминальным сепсисом. Был проведен анализ изменений этих параметров в зависимости от исхода заболевания, сывороточных уровней ТГ, ХС и гликемии в общей популяции пациентов с абдоминальным сепсисом. Вторым этапом было проведение сравнительного субпопуляционного анализа тяжести системной воспалительной реакции, маркеров эндотелиальной дисфункции, нарушений показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии в подгруппах пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом.

5.1. Характеристика пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания, сывороточных уровней триглицеридов, холестерина и гликемии

При сравнительном анализе подгрупп умерших и выживших пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом выявлена достоверная разница по возрасту, продолжительности ИВЛ и длительности госпитализации в стационаре между ними (таблица 5.1.1): умершие пациенты были старше ($p=0.048$), имели большую продолжительность ИВЛ ($p=0.023$) и меньшие сроки госпитализации в стационаре ($p<0.001$). Подгруппа умерших пациентов характеризовалась более тяжелым состоянием по шкалам

APACHE II и SOFA на всех этапах исследования. Причем в подгруппе умерших показатель тяжести по шкале APACHE II достоверно не изменялся на всех этапах исследования, а показатель SOFA достоверно повышался к 7-10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0.043$). В подгруппе выживших показатель APACHE II достоверно снижался, начиная с 3-х суток и далее ($p<0.001$), а показатель SOFA - к 10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0.009$).

Таблица 5.1.1 - Сравнительная оценка тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода заболевания.

Показатель	Сутки	Умершие (n=57), абдоминальный сепсис	Выжившие (n=52), абдоминальный сепсис	P
Возраст, лет		47.5 (34; 57)	41.5 (34; 50)	0.048
к/д в ОРИТ, сутки		10.5 (6; 15)	10.5 (7; 15)	0.501
к/д ИВЛ, сутки		8.5 (5; 14)	6 (3; 10)	0.023
к/д госпитальный, сутки		12 (8; 21)	32 (25; 42)	0.000
APACHE II, баллы	1	17.5 (14; 22)	15 (12; 17)	0.002
	3	16 (13; 21)	13 (11; 15)	0.000
	5	17 (12; 22)	11 (8; 14)	0.000
	7	17.5 (13.5; 23)	12 (8; 14.5)	0.000
	10	19 (14; 25)	11 (8; 12)	0.000
SOFA, баллы	1	6.5 (5; 9)	4 (3; 6)	0.000
	3	7 (5; 9)	3 (2; 5)	0.000
	5	7.5 (5; 11)	3 (2; 5)	0.000
	7	8 (5; 10)	3 (2; 5)	0.000
	10	8 (6; 10)	2 (1; 3)	0.000

P – достоверность различий между подгруппами

Данные по динамике маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в зависимости от исхода тяжелого сепсиса представлены в таблице 5.1.2. Достоверной разницы на этапах исследования по уровню СРБ, который значительно превышал нормальные значения в обеих подгруппах, не выявлено. Динамика этого показателя в каждой из подгрупп была однотипной и демонстрировала снижение к 7-м суткам и далее в сравнении с 1-ми ($p<0.05$).

Таблица 5.1.2 - Сравнительная оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от исхода

Показатель	Сутки	Умершие (n=57) абдоминальный сепсис	Выжившие (n=52), абдоминальный сепсис	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	189.92 (121.7; 275.75)	165 (134.3; 213)	0.298
	3	190 (115.3; 238.46)	174.6 (124.4; 206.3)	0.364
	5	144.99 (105.5; 191.96)	118.7 (65.36; 186.13)	0.229
	7	114.4 (60.5; 164.68)	110.6 (69.9; 153.7)	0.923
	10	116.64 (68.58; 187.75)	79.79 (61.65; 138.1)	0.138
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.4 (3.6; 6.2)	4.5 (3.6; 6.3)	0.770
	3	4.8 (3.9; 6)	4.8 (4; 5.9)	0.953
	5	4.4 (3.8; 6.5)	4.7 (3.8; 5.9)	0.771
	7	4.8 (3.8; 7.4)	4.8 (3.9; 6)	0.840
	10	5.55 (4; 6.7)	4.8 (3.9; 5.5)	0.270
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	2 (1.3; 3)	1.55 (0.65; 2.9)	0.098
	3	2.15 (1.3; 3.8)	1.21 (0.6; 2.1)	0.002
	5	2.4 (1.4; 3.7)	1.4 (0.6; 2.05)	0.001
	7	2.35 (1.51; 4.3)	1.38 (1; 2)	0.001
	10	2.2 (1.7; 4.8)	1.8 (0.81; 2.56)	0.011
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	6.03 (3.29; 9.95)	4.99 (3.82; 7.2)	0.446
	3	5.59 (3.16; 8.24)	4.78 (3.34; 6.97)	0.854
	5	3.5 (2.1; 6.52)	4.56 (3; 6.47)	0.135
	7	2.91 (1.82; 5.155)	3.92 (3.34; 7.13)	0.050
	10	3.15 (1.75; 8)	3.5 (3.09; 5.48)	0.263
МАУ, мг/мл (<30)	1	34 (8.95; 93)	25 (13; 44)	0.524
	3	29.5 (20.5; 43.5)	26 (16; 44)	0.943
	5	33 (17; 41)	43 (20; 68)	0.524
	7	57 (24; 90)	27.5 (6; 37)	0.714
	10	72 (72; 72)	39 (39; 39)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	2.66 (1.3; 8.75)	1.09 (0.51; 3.98)	0.077
	3	4.37 (1.39; 10.18)	1.34 (0.53; 3.13)	0.026
	5	2.68 (0.99; 9.71)	1.5 (0.71; 2.8)	0.033
	7	3.06 (0.67; 7.38)	1.625 (0.41; 3.53)	0.169
IL-8, пг/мл (<30)	1	100.4 (45.85; 201.8)	37.5 (20; 97)	0.002
	3	124.9 (48; 250)	36.5 (18; 150)	0.006
	5	100 (27; 250)	65 (21; 153)	0.382
	7	121 (26; 250)	60 (27; 153)	0.635
IL-6, пг/мл (<30)	1	269.5 (183.5; 374.5)	298.5 (255; 301)	0.862
	3	301 (222; 301)	301 (220; 301)	0.730
	5	301 (265; 314)	222 (110; 301)	0.014
	7	235 (97; 301)	246 (117.5; 301)	0.834
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3.79 (0; 5)	2.5 (0; 9)	0.875
	3	2.75 (0; 5)	4 (0; 9)	0.681
	5	2.75 (0; 5)	2.5 (0; 9)	0.985
	7	3 (1; 4)	3.25 (0; 11.1)	0.839
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.4 (0.5; 8)	1.05 (0; 1.45)	0.033
	3	1.3 (0; 8.95)	1.2 (0.65; 1.55)	0.348
	5	1.2 (0; 9)	1.3 (0.5; 1.6)	0.917
	7	1.3 (0; 9.9)	1.3 (0.5; 2.5)	0.850

P – достоверность различий между подгруппами

По сывороточной концентрации метаболитов NO достоверной разницы между подгруппами умерших и выживших не выявлено (таблица 5.1.2). Уровень артериального лактата был достоверно выше в подгруппе умерших пациентов с абдоминальным сепсисом на всех этапах исследования, начиная с 3-х суток. Причем в подгруппе умерших он повышался к 7-м суткам в сравнении с 1-ми ($p=0.026$), а в подгруппе выживших достоверно не изменялся. Содержание Д-димеров имело достоверные отличия между изучаемыми подгруппами только на 7-е сутки и было выше в подгруппе выживших. В подгруппе умерших концентрация Д-димеров достоверно снижалась к 7-м суткам в сравнении с 1-ми ($p=0.001$). В подгруппе выживших этот параметр на этапах сравнения достоверно не изменялся.

Сывороточная концентрация прокальцитонина в группе умерших пациентов была выше на всех этапах исследования с достоверной разницей в 1-3-5-е сутки, сохраняя тенденцию к ее повышению на 10-е сутки в отличие от подгруппы выживших, где этот показатель достоверно не изменялся (таблица 5.1.2). Уровень IL-8 в сыворотке крови умерших пациентов превышал нормальные значения более чем в 3 раза, и был выше в 1-е ($p=0.002$) и 3-и ($p=0.006$) сутки в сравнении с подгруппой выживших больных. Концентрация IL-6 была выше нормы в обеих подгруппах, а в подгруппе умерших на 5-е сутки имела достоверно более высокие значения, чем в группе выживших. Причем, в подгруппе умерших уровень IL-6 не изменялся на этапах исследования, оставаясь стабильно высоким, а в подгруппе выживших он снижался к 5-м и 7-м суткам ($p<0.05$). По уровню TNF- α , который в обеих подгруппах незначительно превышал нормальные показатели, достоверной разницы между умершими и выжившими на этапах исследования не выявлено. Сывороточная концентрация противовоспалительного цитокина IL-4 находилась в пределах нормальных значений и исходно была достоверно выше в подгруппе умерших. На остальных этапах достоверных отличий по этому параметру между подгруппами не выявлено.

Анализ нарушений липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии в зависимости от исхода тяжелого сепсиса представлен в таблице 5.1.3. Исходно значительно сниженный относительно нормы в обеих подгруппах сывороточный уровень холестерина имел в подгруппе умерших достоверно более низкие значения на 5-е - 10-е сутки. Концентрация ТГ была выше в подгруппе умерших с достоверно большими ее значениями в сравнении с подгруппой выживших на 7-е -10-е сутки, причем к 10-м суткам уже превышая и нормальные показатели ТГ. Уровень ЛПВП в сыворотке крови был существенно ниже нормы в обеих подгруппах и имел более низкие значения в группе умерших пациентов на 3-и ($p=0.011$), 5-е ($p=0.009$) и 10-е ($p=0.042$) сутки по сравнению с подгруппой выживших больных, что свидетельствует о значительном их потреблении в подгруппе умерших пациентов.

Содержание ЛПНП в сыворотке крови было ниже нормальных показателей в обеих подгруппах и имело более низкие значения в подгруппе умерших пациентов на 5-е сутки ($p=0.050$), что свидетельствует о большем их потреблении (таблица 5.1.3). ЛПОНП хотя и находились в обеих подгруппах в пределах нормальных величин, в подгруппе умерших имели достоверно более высокие значения на фоне более значительного снижения ЛПВП и ЛПНП, превышая нормальный уровень ЛПОНП к 10-м суткам. В каждой из подгрупп достоверных изменений показателей липидного обмена на этапах сравнения не происходило. Гликемия в подгруппе умерших была также достоверно выше на 5-10-е сутки исследования, а достоверной разницы по уровню альбумина и трансферрина между подгруппами также не выявлено, причем оба показателя в обеих подгруппах были существенно ниже нормальных величин на всех этапах исследования.

Таблица 5.1.3 – Сравнительная оценка показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии между подгруппами умерших и выживших пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Показатель	Сутки	Умершие (n=57), абдоминальный сепсис	Выжившие (n=52), абдоминальный сепсис	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.77 (1.31; 2.4)	1.9 (1.5; 2.5)	0.333
	3	1.7 (1.3; 2.2)	1.8 (1.5; 2.2)	0.146
	5	1.63(1.29; 2.01)	1.8 (1.5; 2.3)	0.047
	7	1.7 (1.3; 2.4)	2.1 (1.61; 2.65)	0.096
	10	1.9 (1.45; 2.5)	2.3 (2; 2.7)	0.056
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.59 (1.08; 2.7)	1.47 (1.11; 2.03)	0.402
	3	1.59 (1.08; 2.7)	1.47 (1.11; 2.03)	0.402
	5	1.94 (1.45; 2.72)	1.6 (1.11; 2.32)	0.074
	7	2.2 (1.49; 3.48)	1.86 (1.22; 2.65)	0.039
	10	2.63 (1.95; 3.96)	1.85 (1.37; 2.22)	0.001
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.36 (0.24; 0.5)	0.37 (0.29; 0.5)	0.572
	3	0.31 (0.23; 0.46)	0.43 (0.35; 0.54)	0.011
	5	0.3 (0.19; 0.46)	0.46 (0.37; 0.55)	0.009
	7	0.34 (0.18; 0.51)	0.47 (0.31; 0.54)	0.084
	10	0.33 (0.17; 0.48)	0.45 (0.34; 0.62)	0.042
ЛПНП, ммоль/л (2.5 -4.0)	1	1.14 (0.7; 1.54)	1.13 (0.8; 1.75)	0.274
	3	1.05 (0.5; 1.4)	1.1 (0.75; 1.77)	0.217
	5	0.8 (0.4; 1.2)	1.13 (0.84; 1.61)	0.050
	7	0.9 (0.3; 1.8)	1.17 (0.81; 1.53)	0.131
	10	0.92 (0.54; 1.8)	1.45 (0.74; 1.84)	0.279
ЛПОНП, ммоль/л (0.27 – 1.04)	1	0.71 (0.45; 1.14)	0.65 (0.48; 0.93)	0.336
	3	0.76 (0.52; 1.11)	0.68 (0.44; 0.96)	0.275
	5	0.88 (0.67; 1.25)	0.65 (0.47; 1.01)	0.032
	7	0.91 (0.68; 1.48)	0.86 (0.56; 1.2)	0.162
	10	1.13 (0.86; 1.42)	0.85 (0.62; 1.02)	0.008
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8 (6.8; 10.1)	7.9 (6; 10.1)	0.547
	3	8 (6.4; 11.8)	6.8 (6.3; 10.5)	0.121
	5	8.75 (6.9; 13.6)	6.6 (5; 9.6)	0.010
	7	8.95 (7.1; 11.5)	7 (5.5; 9.6)	0.012
	10	10 (6; 14)	7.2 (5.7; 8.7)	0.079
Альбумин, г/л (>35)	1	22.1 (18.9; 26)	22 (19.6; 24.7)	0.806
	3	20.9 (19; 23.8)	22.05 (18.9; 25)	0.459
	5	22.5 (19.7; 25.8)	23.85 (19; 27)	0.447
	7	23.25 (19.95;27.05)	23.9 (22; 26)	0.346
	10	23.5 (21; 27.4)	23.3 (19; 27)	0.730
Трансферрин, г/л (2.0 – 3.6)	1	0.92 (0.74; 1.15)	0.94 (0.8; 1.14)	0.509
	3	0.87 (0.71; 1.06)	0.94 (0.8; 1.18)	0.259
	5	0.9 (0.6; 1.35)	0.97 (0.92; 1.06)	0.692
	7	1.01 (0.81; 1.47)	0.91 (0.85; 0.97)	0.267
	10	0.98 (0.79; 1.30)	0.93 (0.85; 1.35)	0.913

P – достоверность различий между подгруппами

Таким образом, подгруппа умерших пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом характеризовалась более высоким уровнем лактата и провоспалительных цитокинов прокальцитонина, IL-8 и IL-6 на фоне стабильно высокого уровня СРБ, что в совокупности с показателями тяжести и ПОН доказывает более тяжелое течение системной воспалительной реакции с явным преобладанием провоспалительного звена в ее развитии. Кроме того, группа умерших пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом характеризовалась достоверным повышением уровня гликемии, существенным снижением уровня сывороточного ХС на всех этапах исследования, достоверным повышением концентрации ТГ крови к 10-14 суткам, значительным снижением ЛПВП и ЛПНП, а также повышением ЛПОНП к 10-м суткам.

Для выявления взаимосвязей между показателями липидного обмена и гликемии и их возможного влияния на продолжительность госпитализации в ОРИТ и стационаре, длительность ИВЛ и клинический исход тяжелого сепсиса был проведен корреляционный анализ с вычислением коэффициента Спирмена. Выявлено наличие слабой отрицательной корреляционной связи уровня гликемии с длительностью госпитализации в ОРИТ на 3-и сутки ($r = -0.28$ (-0.5; -0.02); $p = 0.034$), которая возрастала до умеренной к 10-м суткам ($r = -0.45$ (-0.67; -0.14); $p = 0.006$). Показатели липидного обмена (ХС, ТГ, липидные фракции) по результатам корреляционного анализа взаимосвязей с продолжительностью госпитализации в ОРИТ не имели.

В таблицах 5.1.4, 5.1.5 представлены данные корреляционного анализа между показателями липидного обмена и гликемии с длительностью госпитализации в стационаре и продолжительностью ИВЛ у пациентов с абдоминальным сепсисом. Корреляционные связи между уровнем ЛПВП, ЛПНП и длительностью госпитализации в стационаре, а также продолжительностью ИВЛ демонстрировали слабую отрицательную зависимость к 3-м сутками исследования, а в развитии взаимосвязи уровня гликемии с продолжительностью пребывания в стационаре и длительностью

ИВЛ у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом прослеживалось нарастание силы отрицательной корреляционной связи от 3-х суток к 10-м суткам.

Таблица 5.1.4 - Корреляционный анализ между показателями ЛПВП, ЛПНП, гликемии с длительностью госпитализации в стационаре у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Показатель	Сутки	Коэффициент Спирмена (медиана; 95%-й доверительный интервал)	Р
ЛПВП	1	-0.14 (-0.40; 0.14)	0.323
	3	-0.34 (-0.57; -0.05)	0.021
	5	-0.16 (-0.44; 0.14)	0.282
	7	-0.05 (-0.37; 0.29)	0.787
	10	-0.25 (-0.57; 0.13)	0.186
ЛПНП	1	-0.23 (-0.48; 0.05)	0.104
	3	-0.26 (-0.51; 0.03)	0.058
	5	-0.24 (-0.50; 0.06)	0.111
	7	-0.19 (-0.49; 0.16)	0.284
	10	-0.23 (-0.55; 0.15)	0.226
Гликемия	1	-0.11 (-0.35; 0.15)	0.417
	3	-0.33 (-0.54; -0.08)	0.012
	5	-0.03 (-0.30; 0.24)	0.827
	7	-0.12 (-0.40; 0.19)	0.448
	10	-0.44 (-0.67; -0.13)	0.007

Таблица 5.1.5 - Корреляционный анализ между показателями ЛПВП, ЛПНП, гликемии с длительностью ИВЛ у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Показатель	Сутки	Коэффициент Спирмена (медиана; 95%-й доверительный интервал)	Р
ЛПВП	1	-0.18 (-0.44; 0.10)	0.202
	3	-0.35 (-0.58; -0.07)	0.017
	5	-0.16 (-0.43; 0.14)	0.308
	7	-0.01 (-0.34; 0.32)	0.963
	10	-0.17 (-0.50; 0.21)	0.388
ЛПНП	1	-0.23 (-0.48; 0.05)	0.111
	3	-0.34 (-0.57; -0.05)	0.021
	5	-0.28 (-0.53; 0.01)	0.062
	7	-0.11 (-0.42; 0.24)	0.547
	10	-0.11 (-0.46; 0.27)	0.570
Гликемия	1	-0.02 (-0.27; 0.23)	0.849
	3	-0.25 (-0.48; 0.01)	0.060
	5	-0.07 (-0.33; 0.20)	0.605
	7	0.01 (-0.29; 0.31)	0.938
	10	-0.39 (-0.63; -0.08)	0.017

Данные корреляционного анализа взаимосвязей липидного обмена и уровня гликемии с исходом тяжелого абдоминального сепсиса представлены в таблице 5.1.6 и свидетельствуют о том, что для выживших пациентов характерны больший уровень ХС на 5-е ($p=0.041$) и 10-е ($p=0.046$) сутки, меньшая концентрация ТГ на 7-е ($p=0.034$) и 10-е ($p<0.001$) сутки, больший уровень ЛПВП на 3-10-е сутки, меньший уровень ЛПОНП на 5-е ($p=0.027$) и 10-е ($p=0.004$) сутки, а также достоверно меньшие значения уровня гликемии в 3-10-е сутки.

Таблица 5.1.6 - Корреляционный анализ показателей липидного обмена и гликемии с исходом тяжелого абдоминального сепсиса

Показатель	Сутки	Коэффициент Сомерса	Р	Границы 95% доверительного интервала
Холестерин	1	0.1103825	0.333	-0.1130395 – 0.3338046
	3	0.167433	0.139	-0.0541206 - 0.3889865
	5	0.2320988	0.041	0.00943580 - 0.4547617
	7	0.2122093	0.093	-0.0351829 - 0.4596015
	10	0.2777778	0.046	0.0047055 - 0.5508501
Триглицериды	1	-0.0954463	0.402	-0.3185282 - 0.1276357
	3	-0.1498084	0.193	-0.3751117 - 0.0754948
	5	-0.2090535	0.071	-0.43614 - 0.018033
	7	-0.2633721	0.034	-0.5065699 - -0.0201743
	10	-0.4885057	0.000	-0.7330764 - -0.2439351
ЛПВП	1	0.0765517	0.572	-0.188966 - 0.3420694
	3	0.350697	0.006	0.1003612 - 0.6010328
	5	0.3601533	0.006	0.1044636 - 0.6158429
	7	0.258547	0.074	-0.0250901 - 0.5421841
	10	0.3642241	0.026	0.0441425 - 0.6843057
ЛПНП	1	0.1482759	0.272	-0.116335 - 0.4128867
	3	0.1694791	0.222	-0.1024943 - 0.4414525
	5	0.2712644	0.042	0.0093798 - 0.5331489
	7	0.2274725	0.122	-0.0605614 - 0.5155064
	10	0.237069	0.167	-0.0989832 - 0.5731211
ЛПОНП	1	-0.1137421	0.336	-0.3453566 - 0.1178724
	3	-0.1305903	0.276	-0.3656127 - 0.104432
	5	-0.2586368	0.027	-0.487416 - -0.0298576
	7	-0.1862881	0.161	-0.4468788 - 0.0743026
	10	-0.4004449	0.004	-0.673627 - -0.1272629
Гликемия	1	-0.0684588	0.559	-0.2979721 - 0.1610546
	3	-0.1785441	0.122	-0.4049319 - 0.0478437
	5	-0.3	0.009	-0.5243858 - -0.0756142
	7	-0.3181818	0.008	-0.5549219 - -0.0814418
	10	-0.2557915	0.069	-0.5310413 - 0.0194583

С целью дальнейшей детализации изменений показателей тяжести течения системной воспалительной реакции, нарушений липидного обмена, динамики сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом эта группа была поделена на подгруппы в зависимости от уровня триглицеридов (ТГ<2.3 ммоль/л и ТГ>2.3 ммоль/л), холестерина (ХС<2 ммоль/л и ХС>2 ммоль/л) и гликемии (>8.3 ммоль/л и <8.3 ммоль/л).

Деление группы абдоминального сепсиса на подгруппы в зависимости от уровня ТГ не выявило достоверных различий между ними по возрасту, продолжительности ИВЛ и длительности госпитализации в ОРИТ (таблица 5.1.7).

Таблица 5.1.7– Изменение тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня триглицеридов.

Показатель	Сутки	ТГ<2.3 ммоль/л (n=70)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=39)	P
Возраст, лет		45 (31; 57)	43.5 (35; 56.5)	0.911
к/д ОРИТ, сутки		11 (7; 15)	10.5 (6; 14.5)	0.704
к/д ИВЛ, сутки		7 (3; 12)	7.5 (3.5; 13.5)	0.897
к/д госпитальный, сутки		23 (13; 32)	14 (8; 29)	0.049
APACHE II, баллы	1	16 (13; 18)	17.5 (13.5; 21.5)	0.278
	3	14 (11; 18)	14.5 (13; 20)	0.167
	5	12.5 (10; 17)	17 (11; 22)	0.013
	7	14 (11; 18)	13.5 (11; 20)	0.757
	10	15.5 (12; 19)	17 (11; 22)	0.691
SOFA, баллы	1	5 (3; 7)	6 (4; 8.5)	0.035
	3	5 (2; 7)	6 (4; 9)	0.030
	5	4.5 (2; 8)	6 (5; 10)	0.009
	7	5 (3; 8)	6 (3; 8)	0.269
	10	4 (2; 8)	8 (4; 10)	0.074
28-суточная летальность, %		47.1 (n=33)	64.1(n=25)	0.133

P – достоверность различий между подгруппами

Продолжительность госпитализации в стационаре у пациентов подгруппы с уровнем ТГ>2.3 ммоль/л была достоверно ниже, а уровень 28-суточной летальности в этой подгруппе была выше – 64.1 % против 47.1%, хотя достоверных отличий по этому показателю не выявлено (p=0.133).

Тяжесть состояния пациентов с абдоминальным сепсисом по шкале APACHE II в подгруппе с уровнем ТГ >2.3 ммоль/л была выше с достоверной разницей по этому параметру на 5-е сутки ($p=0.013$). Достоверных изменений показателя APACHE II в подгруппе пациентов с ТГ >2.3 ммоль/л на этапах исследования не было, а в подгруппе с ТГ <2.3 ммоль/л он достоверно снижался к 5-м и 7-м суткам ($p<0.05$). Тяжесть ПОН по шкале SOFA была также достоверно выше в группе с уровнем ТГ >2.3 ммоль/л исходно ($p=0.035$) и далее на 3-и ($p=0.030$), 5-е ($p=0.009$) и 10-е ($p=0.040$) сутки. При этом достоверных изменений этого параметра в каждой из подгрупп в сравнении с 1-ми сутками не происходило (таблица 5.1.7).

Динамика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня ТГ представлена в табл. 5.1.8. Концентрация СРБ была достоверно выше на 3-7-е сутки в подгруппе пациентов с уровнем ТГ >2.3 ммоль/л и сопровождалась отсутствием динамики этого показателя в сравнении с 1-ми сутками. В подгруппе пациентов с абдоминальным сепсисом и уровнем ТГ <2.3 ммоль/л показатель СРБ достоверно снижался к 5-м ($p=0.006$), 7-м ($p<0.001$) 10-м ($p=0.001$) суткам в сравнении с исходными данными. Концентрация Д-димеров на 10-е сутки была достоверно ниже в подгруппе пациентов с ТГ >2.3 ммоль/л ($p=0.032$). В подгруппе с ТГ >2.3 ммоль/л этот показатель достоверно снижался на каждом этапе в сравнении с исходными данными ($p<0.05$), а в подгруппе пациентов с ТГ <2.3 ммоль/л он достоверно не изменялся. По уровню метаболитов NO, артериального лактата и МАУ достоверных отличий между подгруппами не выявлено. В каждой из подгрупп эти параметры на этапах исследования в сравнении с исходными данными достоверно не изменялись.

Таблица 5.1.8 - Изменение маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня триглицеридов

Показатель	Сутки	ТГ<2.3 ммоль/л (n=70)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=39)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	175 (131.5; 215)	213.3 (132.9; 285)	0.110
	3	171.2 (114.25; 211.05)	199.2 (164.45; 252.35)	0.056
	5	122 (77.6; 166.1)	162.7 (135.9; 213.9)	0.021
	7	95.6 (60.4; 136.9)	130.7 (93.8; 205.77)	0.016
	10	92.3 (57.73; 141.6)	133.1 (71.77; 190.2)	0.251
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.5 (3.6; 6.4)	4.4 (3.7; 6.1)	0.649
	3	4.8 (4; 5.9)	4.8 (3.9; 6.2)	0.865
	5	4.4 (3.8; 5.9)	4.3 (3.8; 7.2)	0.859
	7	5 (3.8; 6.8)	4.6 (3.9; 6.6)	0.792
	10	5 (4; 6.2)	5.2 (3.9; 6.7)	0.824
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.9 (0.9; 3.1)	1.8 (1.3; 2.5)	0.770
	3	1.98 (1; 3.3)	1.6 (0.9; 2.7)	0.545
	5	2 (1.1; 3)	1.6 (0.7; 2.8)	0.479
	7	1.7 (1.1; 3.3)	1.7 (1.3; 2.6)	0.687
	10	2 (1.4; 3.8)	2 (1.4; 3.1)	0.869
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.32 (3.34; 8.17)	6.09 (3.84; 8.3)	0.515
	3	5.15 (3.2; 7.47)	4.99 (3.21; 8.08)	0.786
	5	4.5 (2.83; 6.6)	3.77 (2.17; 6.05)	0.226
	7	3.89 (2.2; 7.16)	3.21 (1.99; 4.64)	0.105
	10	3.93 (2.74; 7.47)	2.655 (1.7; 3.92)	0.032
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	3.2 (1; 5.38)	1.195 (0.557; 2.92)	0.492
	3	2.32 (0.72; 5.27)	1.59 (0.79; 5.33)	0.802
	5	1.56 (1.14; 2.68)	2.2 (0.72; 8.65)	0.104
	7	1.94 (1.1; 4)	0.6645 (0.33; 3.53)	0.336
IL-8, пг/мл (<30)	1	71 (28.5; 154.15)	118.35 (45; 250)	0.061
	3	89.9 (23; 207.3)	125 (45; 250)	0.198
	5	70 (27; 201.6)	133.25 (25.55; 250)	0.496
	7	114 (27; 244.4)	61.3 (24; 250)	0.746
IL-6, пг/мл (<30)	1	297 (223; 430)	295 (244; 301)	0.274
	3	299 (156; 301)	301 (285; 301)	0.573
	5	280.5 (122; 301)	301 (190; 301)	0.576
	7	248 (200; 301)	190 (110; 301)	0.431
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	2.5 (0; 5)	4 (1; 13.95)	0.046
	3	2.5 (0; 5)	3.75 (0; 12.1)	0.201
	5	2.25 (0; 4.5)	3.5 (1; 15)	0.117
	7	3.25 (0; 5)	2.45 (1; 16.8)	0.635
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.2; 4.9)	1.25 (0.5; 4.9)	0.785
	3	1.2 (0; 4.9)	1.1 (0.65; 4.9)	0.699
	5	1.3 (0; 4.9)	1.3 (0; 6.8)	0.725
	7	1.3 (0; 6.4)	1.15 (0; 5.85)	0.604

P – достоверность различий между подгруппами

Уровень PCT был умеренно повышен в обеих подгруппах и не имел достоверных отличий между ними (таблица 5.1.8). Содержание в сыворотке

крови IL-8 было исходно выше в подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л, далее на этапах исследования не отличаясь между подгруппами. Концентрация IL-6 также была значительно повышена в сравнении с нормой в обеих подгруппах на всех этапах исследования и достоверно между подгруппами не отличалась, имея тенденцию к снижению к 7-м суткам. В подгруппе с ТГ<2.3 ммоль/л это снижение было достоверным ($p=0.05$). Уровень интерлейкина TNF- α исходно был повышен в подгруппе пациентов с ТГ>2.3 ммоль/л без достоверных отличий на остальных этапах. Содержание противовоспалительного цитокина IL-4 не превышало нормальных показателей и не имело достоверных отличий между подгруппами.

Таким образом, подгруппа пациентов с ТГ>2.3 ммоль/л характеризовалась достоверно большим уровнем СРБ, концентрацией провоспалительных цитокинов IL-8, IL-6 и TNF- α , что сопровождалось большей степенью тяжести состояния и ПОН у пациентов этой подгруппы и отсутствием положительной динамики этих показателей на этапах исследования в отличие от подгруппы пациентов с ТГ<2.3 ммоль/л.

Деление группы пациентов с абдоминальным сепсисом на подгруппы по уровню ТГ выявило достоверную разницу по концентрации ТГ между ними на всех этапах сравнения (таблица 5.1.9). В подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л этот показатель на всех этапах был выше нормальных значений. Уровень ТГ>2.3 ммоль/л в сыворотке крови пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом сопровождался достоверно более высоким уровнем ХС на всех этапах исследования. В подгруппе пациентов с ТГ<2.3 ммоль/л концентрация ХС достоверно повышалась к 10-м суткам ($p=0.005$), а в подгруппе с ТГ>2.3 ммоль/л этот показатель оставался стабильно высоким на всех этапах исследования без достоверных отличий в сравнении с исходными данными. Сывороточный уровень ХС на всех этапах в обеих подгруппах был ниже нормы.

Таблица 5.1.9 - Изменение показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня триглицеридов.

Показатель	Сутки	ТГ<2.3 ммоль/л (n=70)	ТГ>2.3 ммоль/л (n=39)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.74 (1.3; 2.1)	2.3 (1.68; 2.9)	0.002
	3	1.7 (1.3; 2.1)	2.2 (1.65; 2.9)	0.002
	5	1.6 (1.3; 2)	2.01 (1.6; 2.83)	0.007
	7	1.7 (1.3; 2.2)	2.65 (1.7; 3.2)	0.000
	10	2 (1.5; 2.49)	2.47 (1.9; 3.1)	0.023
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.24 (0.91; 1.59)	3.11 (2.36; 4.55)	0.000
	3	1.31 (0.94; 1.65)	3.03 (2.44; 4.41)	0.000
	5	1.45 (1.03; 1.96)	2.72 (2.145; 3.69)	0.000
	7	1.69 (1.23; 2.2)	3.38 (2.48; 5.28)	0.000
	10	1.89 (1.4; 2.47)	3.46 (2.23; 4.35)	0.000
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.42 (0.29; 0.55)	0.31 (0.21; 0.43)	0.043
	3	0.42 (0.29; 0.52)	0.31 (0.24; 0.45)	0.147
	5	0.43 (0.22; 0.57)	0.37 (0.22; 0.46)	0.248
	7	0.46 (0.23; 0.57)	0.39 (0.18; 0.48)	0.414
	10	0.39 (0.23; 0.59)	0.4 (0.2; 0.48)	0.709
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.05 (0.72; 1.45)	1.3 (0.92; 1.75)	0.074
	3	1.03 (0.54; 1.4)	1.4 (0.8; 1.92)	0.072
	5	0.96 (0.5; 1.4)	1.1 (0.33; 1.79)	0.469
	7	0.99 (0.5; 1.31)	1.8 (0.55; 2.13)	0.014
	10	0.96 (0.6; 1.7)	1.2 (0.3; 1.93)	0.933
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.59 (0.43; 0.73)	1.28 (1.05; 1.55)	0.000
	3	0.6 (0.43; 0.76)	1.28 (1.09; 1.65)	0.000
	5	0.68 (0.47; 0.9)	1.25 (0.9; 1.62)	0.000
	7	0.80 (0.57; 1.02)	1.45 (0.98; 1.61)	0.000
	10	0.86 (0.63; 1.06)	1.36 (1.02; 1.82)	0.000
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	7.4 (6; 9.3)	10.05 (7.75; 16.45)	0.000
	3	7 (6.2; 8.95)	9.95 (6.9; 14.1)	0.002
	5	7.2 (5.3; 9.2)	10 (7; 16.5)	0.000
	7	7.6 (5.8; 9.8)	9.65 (7.7; 12.9)	0.008
	10	7.2 (5.8; 10.8)	9.1 (6.2; 14)	0.152
Альбумин, г/л (>35)	1	22 (18.3; 24.7)	23.5 (20.2; 26.95)	0.091
	3	20.3 (18; 23.5)	22.95 (20; 26.7)	0.008
	5	20.3 (18; 23.5)	22.95 (20; 26.7)	0.008
	7	23.7 (21; 27)	23.25 (20; 26.5)	0.746
	10	23.15 (20.35; 27.1)	24 (20.3; 27.6)	0.366
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.83 (0.79; 1.1)	0.97 (0.86; 1.14)	0.860
	3	0.94 (0.8; 1.11)	0.9 (0.77; 0.99)	0.265
	5	1.04 (0.91; 1.27)	0.94 (0.81; 0.97)	0.153
	7	0.96 (0.87; 1.27)	0.91 (0.77; 1.04)	0.448
	10	1.12 (0.89; 1.46)	0.92 (0.73; 1.29)	0.229

P – достоверность различий между подгруппами

При анализе изменения липидных фракций выявлены следующие закономерности (таблица 5.1.9). Несмотря на достоверные исходные отличия

по уровням ТГ и ХС в подгруппе с ТГ > 2.3 ммоль/л выявлено существенное достоверное снижение показателя ЛПВП. На остальных этапах разницы между подгруппами по этому параметру не выявлено. Несмотря на то, что содержание ЛПНП в обеих подгруппах было более чем в 2-4 раза ниже нормы, его средние значения были выше в подгруппе пациентов с ТГ > 2.3 ммоль/л с достоверным отличием между подгруппами на 7-е сутки ($p=0.014$). Концентрация ЛПОНП была в пределах нормы в обеих подгруппах, но у пациентов подгруппы с ТГ > 2.3 ммоль/л этот показатель был выше, чем у пациентов подгруппы с ТГ < 2.3 ммоль/л ($p<0.001$). Уровень гликемии был достоверно выше в подгруппе с ТГ > 2.3 ммоль/л в 1-7-е сутки. Концентрация альбумина в 1-5-е сутки была достоверно выше в подгруппе с ТГ > 2.3 ммоль/л, далее достоверно между подгруппами не отличаясь. В целом, показатели альбумина и трансферрина были существенно ниже нормы в обеих подгруппах на всех этапах исследования.

Таким образом, подгруппа пациентов с высоким уровнем ТГ характеризовалась большей степенью тяжести состояния и ПОН, более выраженными проявлениями СВР в виде достоверного повышения уровня СРБ, провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8, значительного снижения концентрации ЛПВП на фоне повышения ЛПНП и, особенно, ЛПОНП, что сдвигает соотношение между липидными фракциями в сторону провоспалительного звена на фоне достоверно более высоких значений гликемии и тенденции к повышению показателя 28-суточной летальности.

Деление пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом на подгруппы в зависимости от уровня ХС (>2 ммоль/л и <2 ммоль/л) не выявило достоверных отличий между ними по возрасту, продолжительности госпитализации в ОРИТ и стационаре и длительности ИВЛ (таблица 5.1.10). Достоверных отличий по степени тяжести по шкале APACHE II и ПОН по шкале SOFA между подгруппами не выявлено. В каждой из подгрупп изменений показателей тяжести и ПОН в сравнении с исходными данными

на этапах исследования также не было. По показателю 28-суточной летальности подгруппы также между собой не отличались.

Таблица 5.1.10 - Изменение тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня холестерина

Показатель	Сутки	ХС>2ммоль/л (n=40)	ХС<2 ммоль/л (n=67)	P
Возраст, лет		41.5 (34; 50)	47 (32; 57)	0.195
к/д ОРИТ, сутки		12 (7; 15.5)	10 (7; 15)	0.564
к/д ИВЛ, сутки		8 (4.5; 12.5)	7 (3; 14)	0.640
к/д госпитальный, сутки		25 (8; 37)	21 (12; 30)	0.562
APACHE II, баллы	1	15 (12; 18)	17 (13; 22)	0.211
	3	14 (12; 20)	14 (12; 19)	0.959
	5	14 (10; 21)	15 (11; 18)	0.909
	7	13 (10; 18)	14 (12; 19)	0.430
	10	14 (9; 21)	16.5 (9.5; 26)	0.326
SOFA, баллы	1	5 (3; 8)	5 (3; 7)	0.766
	3	6 (3; 7)	6 (3; 8)	0.764
	5	5 (3; 9)	5 (3; 9)	0.427
	7	5 (3; 8)	5 (3; 8)	0.816
	10	5.5 (2; 8)	6 (2; 9)	0.385
28-суточная летальность, %		55 (n=22)	59.7 (n=40)	0.688

P – достоверность различий между подгруппами

Сравнительная характеристика изменений маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции представлена в таблице 5.1.11. Уровень СРБ был значительно повышен в обеих подгруппах и достоверно на этапах исследования между ними не отличался, демонстрируя однонаправленную динамику к снижению этого показателя к 7- 10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p<0.05$). Сывороточная концентрация метаболитов NO была достоверно выше в подгруппе пациентов с ХС<2 ммоль/л в 1-3-5-е сутки, на остальных этапах между подгруппами не различаясь. Средние значения артериального лактата также были выше в подгруппе с ХС<2 ммоль/л с достоверной разницей на 3-и ($p=0.005$) и 10-е ($p=0.042$) сутки. Содержание Д-димеров было равнозначно повышено в обеих подгруппах. По уровню Д-димеров и микроальбуминурии подгруппы достоверно между собой не отличались.

Таблица 5.1.11 - Динамика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня холестерина сыворотки крови

Показатель	Сутки	ХС>2 ммоль/л (n=40)	ХС<2 ммоль/л (n=67)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	168 (132.9; 248.8)	188.6 (131.5; 232.4)	0.591
	3	180.6 (153.8; 213.3)	176.3 (115.6; 217.3)	0.848
	5	148 (100; 208.8)	135.6 (77.9; 185.4)	0.311
	7	128 (70.4; 179.9)	96.2 (60.5; 148)	0.180
	10	121.9 (70; 160.2)	92.3 (48.75; 169.9)	0.354
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	3.9 (3.2; 5)	4.73 (3.7; 6.4)	0.026
	3	4.1 (3.6; 4.9)	5 (4.1; 6.4)	0.012
	5	4.1 (3.67; 4.96)	4.7 (3.8; 7.8)	0.051
	7	4.6 (3.68; 5.2)	5.3 (3.9; 7.4)	0.126
	10	4.9 (3.75; 7.6)	5 (4.2; 6)	0.779
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.7 (1; 2.5)	1.9 (.9; 3.1)	0.602
	3	1.3 (0.6; 2.1)	2 (1.1; 3.75)	0.005
	5	1.5 (0.7; 2.5)	2.1 (1.1; 3.6)	0.071
	7	1.7 (1.2; 2.9)	1.65 (1.1; 3.65)	0.893
	10	1.7 (1.15; 2)	2.2 (1.5; 4.5)	0.042
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	6.08 (3.94; 9.45)	5.15 (3.38; 8)	0.238
	3	5.59 (3.13; 7.71)	4.78 (3.2; 7.2)	0.863
	5	4.32 (2.56; 6.57)	3.93 (2.33; 6.46)	0.714
	7	3.575 (2.79; 5.13)	3.75 (2.01; 7.13)	0.710
	10	3.28 (2.58; 7.47)	3.47 (2.09; 7.16)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	1.22 (0.65; 3.86)	2.43 (1.15; 7.07)	0.398
	3	1.59 (0.72; 3.7)	2.67 (1.2; 5.46)	0.347
	5	2.2 (0.721; 4.35)	1.56 (1.19; 2.68)	0.582
	7	0.95 (0.41; 3.53)	2 (1.69; 7.9)	0.039
IL-8, пг/мл (<30)	1	78.75 (30.5; 190.8)	78 (37.1; 166.3)	0.848
	3	110 (23; 250)	90.65 (31.5; 245.8)	0.917
	5	133.25 (46; 250)	60 (25; 201.6)	0.363
	7	118 (18; 250)	70 (27; 244.4)	1.000
IL-6, пг/мл (<30)	1	276 (240; 301)	298 (229; 400.5)	0.168
	3	301 (285; 301)	301 (190.5; 316.5)	0.818
	5	301 (125; 301)	280.5 (205; 314)	0.267
	7	272.5 (157.5; 301)	226.5 (83; 301)	0.688
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3.5 (0; 13)	3.6 (0; 5)	0.867
	3	2.5 (0; 12)	3 (0; 5)	0.870
	5	2.5 (0; 11)	2.5 (0; 4)	0.717
	7	3.8 (0; 13.2)	3 (0; 4)	0.502
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.5; 1.5)	1.3 (0.2; 4.9)	0.226
	3	1.15 (0.4; 1.6)	1.4 (0; 8.2)	0.209
	5	1.1 (0; 1.6)	1.35 (0; 6.8)	0.186
	7	1.2 (0; 2.35)	1.5 (0; 6.8)	0.445

P – достоверность различий между подгруппами

Концентрация прокальцитонина была умеренно повышена в обеих подгруппах, к 10-м суткам в подгруппе с ХС<2 ммоль/л она была достоверно

выше: 2 (1.69; 7.9) нг/мл против 0.949 (0.411; 3.53) нг/мл, $p=0.039$ (таблица 5.1.11). Уровень интерлейкинов IL-8 и IL-6 был существенно выше нормы и достоверно между подгруппами не отличался. Содержание TNF- α и IL-4 в обеих подгруппах не отличалось от нормальных значений и достоверно между подгруппами также не изменялось.

В подгруппе с $ХС < 2$ ммоль/л уровень ХС достоверно повышался к 10-м суткам ($p < 0.001$), а в подгруппе с $ХС > 2$ ммоль/л достоверных изменений этого показателя в сравнении с 1-ми сутками не выявлено (таблица 5.1.12). В обеих подгруппах сравнения концентрация ХС была значительно ниже нормы на всех этапах. Уровень ТГ в подгруппе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и $ХС < 2$ ммоль/л также достоверно повышался к 7-10-м суткам ($p < 0.001$), а в подгруппе с $ХС > 2$ ммоль/л этот параметр достоверно снижался к 10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p = 0.026$). Подгруппа пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и уровнем $ХС < 2$ ммоль/л характеризовалась, помимо достоверного снижения концентрации ТГ в 1-7-е сутки ($p < 0.001$), существенным снижением ЛПВП и ЛПНП в 1-7-е сутки ($p < 0.001$), а также достоверно более низкими значениями ЛПОНП в 1-5-е сутки ($p < 0.001$).

Анализ изменений липидных фракций выявил отсутствие достоверной динамики ЛПВП и ЛПНП в каждой из подгрупп на этапах исследования, а также достоверное повышение ЛПОНП в подгруппе с $ХС < 2$ ммоль/л к 7-м ($p = 0.022$) и 10-м ($p = 0.011$) суткам. К 10-м суткам достоверных отличий между подгруппами по показателям липидного обмена не выявлено (таблица 5.1.12). Средние значения уровня гликемии были ниже в подгруппе с $ХС < 2$ ммоль/л с достоверным отличием на 7-е сутки - 7.4 (5.8; 9.1) ммоль/л против 9.75 (7.05; 12.35) ммоль/л, $p = 0.008$. Сывороточные концентрации альбумина и трансферрина были ниже нормы в обеих подгруппах на всех этапах исследования и имели достоверно более низкие значения в 1-3-и сутки в подгруппе пациентов с $ХС < 2$ ммоль/л.

Таблица 5.1.12 - Изменение показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня холестерина

Показатель	Сутки	ХС>2 ммоль/л (n=40)	ХС<2 ммоль/л (n=67)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	2.58 (2.35; 3.07)	1.5 (1.2; 1.79)	0.000
	3	2.3 (2.1; 2.9)	1.5 (1.2; 1.73)	0.000
	5	2.3 (2.1; 2.9)	1.5 (1.2; 1.73)	0.000
	7	2.44 (2; 3.1)	1.7 (1.3; 2.2)	0.000
	10	2.36 (1.9; 2.7)	1.95 (1.5; 2.49)	0.089
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	2.29 (1.21; 3.88)	1.45 (1.08; 2.14)	0.001
	3	2.21 (1.63; 3.45)	1.43 (0.97; 2.16)	0.000
	5	1.98 (1.5; 3.52)	1.59 (1.08; 2.4)	0.006
	7	2.11 (1.52; 3.39)	1.93 (1.29; 2.84)	0.157
	10	2.18 (1.67; 3.09)	2.04 (1.42; 3.04)	0.600
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.43 (0.33; 0.54)	0.3 (0.21; 0.45)	0.006
	3	0.47 (0.33; 0.57)	0.31 (0.24; 0.43)	0.002
	5	0.46 (0.32; 0.6)	0.3 (0.17; 0.45)	0.001
	7	0.48 (0.31; 0.62)	0.34 (0.18; 0.49)	0.037
	10	0.43 (0.32; 0.51)	0.3 (0.2; 0.61)	0.948
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.66 (1.17; 2.07)	0.8 (0.6; 1.1)	0.000
	3	1.51 (1.2; 1.84)	0.78 (0.4; 1.05)	0.000
	5	1.51 (1; 1.8)	0.7 (0.29; 1.09)	0.000
	7	1.37 (1.04; 1.85)	0.81 (0.42; 1.32)	0.007
	10	1.35 (0.64; 1.9)	0.8 (0.57; 1.8)	0.185
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	1.06 (0.55; 1.61)	0.68 (0.50; 0.99)	0.003
	3	1.01 (0.75; 1.58)	0.66 (0.44; 1.01)	0.000
	5	1.02 (0.7; 1.62)	0.72 (0.49; 1.13)	0.005
	7	1.04 (0.75; 1.56)	0.89 (0.59; 1.33)	0.095
	10	0.99 (0.77; 1.42)	0.97 (0.62; 1.39)	0.600
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8.2 (6.6; 12.05)	7.95 (6.3; 10)	0.575
	3	8.2 (6.6; 12.05)	7.95 (6.3; 10)	0.575
	5	9.05 (6.8; 11.2)	7.2 (5.7; 9.9)	0.096
	7	9.75 (7.05; 12.35)	7.4 (5.8; 9.1)	0.008
	10	8.1 (6.65; 11.95)	7.2 (5.8; 10.8)	0.352
Альбумин, г/л (>35)	1	22.7 (21.1; 27.15)	21.8 (18; 24.1)	0.031
	3	22.7 (20; 27.3)	20.2 (18; 23)	0.004
	5	23.2 (19.8; 27.5)	22.5 (19; 25.3)	0.478
	7	23 (19.9; 25.7)	23.7 (22; 27.1)	0.361
	10	23.2 (21.6; 24.4)	24 (20.7; 28)	0.488
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	1.025 (0.93; 1.29)	0.79 (0.73; 0.86)	0.002
	3	0.97 (0.81; 1.25)	0.84 (0.7; 0.91)	0.027
	5	0.97 (0.89; 1.27)	0.94 (0.76; 1.04)	0.225
	7	0.96 (0.85; 1.18)	0.89 (0.86; 1.16)	0.915
	10	0.93 (0.92; 1.3)	0.95 (0.74; 1.34)	0.973

P – достоверность различий между подгруппами

При снижении ХС<2 ммоль/л у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом отмечалось повышение концентрации метаболитов NO,

артериального лактата и прокальцитонина на фоне высокого содержания провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6 и низкого содержания противовоспалительного IL-4. Тяжелое течение абдоминального сепсиса сопровождалось выраженным дефицитом всех липидных фракций и уровня альбумина по сравнению с подгруппой, где уровень ХС был более 2 ммоль/л. При этом уровень ХС, ТГ и ЛПОНП в подгруппе с ХС < 2 ммоль/л достоверно повышался к 10-м суткам, а концентрация ЛПВП не изменялась, сдвигая соотношение липидных фракций в сторону провоспалительного звена.

Деление пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом на подгруппы в зависимости от уровня гликемии (<8.3 ммоль/л и >8.3 ммоль/л) не выявило достоверных различий между ними по возрасту, продолжительности госпитализации в стационаре и ОРИТ, длительности ИВЛ, тяжести состояния и ПОН (таблица 5.1.13).

Таблица 5.1.13 - Изменение тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Сутки	Гликемия < 8.3 ммоль/л (n=61)	Гликемия > 8.3 ммоль/л (n=48)	P
Возраст, лет		41 (29; 57)	46.5 (36.5; 56)	0.471
к/д ОРИТ, сутки		9.5 (6; 14)	11.5 (8; 15)	0.258
к/д ИВЛ, сутки		6 (3; 12)	8 (4; 13.5)	0.438
к/д госпитальный, сутки		22 (11; 31)	21.5 (12; 33)	0.894
APACHE II, баллы	1	16 (12; 22)	17 (14; 20)	0.580
	3	13.5 (11.5; 19)	14 (13; 19)	0.668
	5	14 (10; 18)	14.5 (11; 21)	0.397
	7	13 (10; 18)	15 (12; 19)	0.211
	10	16 (12; 22)	14.5 (11; 20.5)	0.720
SOFA, баллы	1	5 (3; 8)	5 (3.5; 8)	0.557
	3	6 (3; 8)	5.5 (3; 7)	0.890
	5	5 (2; 9)	5 (3; 8)	0.914
	7	5 (2; 9)	5 (3; 8)	0.654
	10	6.5 (2; 9)	4.5 (2; 8.5)	0.589
28-суточная летальность, %		44.3 (n=27)	58.3 (n=28)	0.206

P – достоверность различий между подгруппами

В подгруппе пациентов с гликемией < 8.3 ммоль/л выявлено достоверное снижение показателя тяжести по шкале APACHE II к 5-м (p=0.035) и 7-м

($p=0.040$) суткам в сравнении с исходными данными. К 10-м суткам достоверных отличий от исходных данных по этому показателю уже не выявлено. Изменений этого показателя в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л в сравнении с 1-ми сутками не отмечалось. Достоверных изменений показателя ПОН по шкале SOFA не было выявлено, как и разница по уровню 28-суточной летальности (таблица 5.1.13).

Уровень СРБ превышал нормальные значения на всех этапах исследования в обеих подгруппах и имел достоверно большие значения в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л на 7-е сутки исследования (таблица 5.1.14). В обеих подгруппах показатель СРБ достоверно снижался с 5-х суток и далее в сравнении с исходными данными ($p<0.05$). По уровню метаболитов NO, артериальному лактату, МАУ и Д-димеров подгруппы между собой не отличались и имели однонаправленную динамику изменений. Концентрация прокальцитонина незначительно превышала нормальные значения в подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л и имела достоверную разницу между подгруппами на 7-е сутки. В подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л этот показатель достоверно не изменялся на этапах исследования, а в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л РСТ снижался в сравнении с 1-ми сутками ($p=0.003$). Уровень IL-8 и IL-6 был значительно выше нормы в обеих подгруппах, достоверно между подгруппами не отличаясь. В каждой из подгрупп достоверных изменений этих показателей не выявлено. Сывороточная концентрация TNF- α была умеренно повышена в обеих подгруппах независимо от уровня гликемии и достоверных различий между подгруппами не имела. Содержание IL-4 не превышало нормальных показателей ни в одной из подгрупп.

Таблица 5.1.14 - Динамика маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Сутки	Гликемия<8.3 ммоль/л (n=61)	Гликемия>8.3 ммоль/л (n=48)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	177.1 (132.9; 231.9)	189.8 (121.3; 249.7)	0.566
	3	178.65 (115.6; 217.3)	180.2 (121.3; 213.3)	0.952
	5	118.7 (68.37; 186.13)	150.7 (121.3; 196.2)	0.108
	7	85.44 (58.1; 131.7)	127.45 (92.05; 181.3)	0.012
	10	107.43 (61.65; 175.2)	89.2 (65.38; 160.2)	0.644
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.5 (3.65; 6.5)	4.45 (3.5; 6.2)	0.326
	3	4.85 (4.1; 6)	4.81 (3.9; 5.95)	0.515
	5	4.45 (3.8; 6.1)	4.2 (3.68; 7.2)	0.679
	7	5 (3.8; 6.7)	4.8 (3.9; 6.9)	0.829
	10	4.75 (3.95; 6.35)	5.5 (4; 6.7)	0.501
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.6 (0.65; 2.75)	1.95 (1.35; 3.05)	0.157
	3	1.9 (0.7; 3.23)	1.84 (1.1; 3.1)	0.917
	5	1.7 (0.7; 2.8)	2 (1.1; 3)	0.511
	7	1.6 (1; 2.6)	1.7 (1.3; 4)	0.137
	10	1.8 (0.9; 3.8)	2 (1.46; 3.35)	0.438
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.84 (3.34; 8)	5.57 (3.43; 8.33)	0.950
	3	5.03 (3.2; 7.16)	5.57 (3.22; 8.3)	0.720
	5	4 (2.35; 6.52)	3.88 (2.57; 6.09)	0.688
	7	3.91 (2.3; 7.13)	3.29 (1.81; 5.18)	0.171
	10	3.38 (2.65; 6.21)	3.28 (1.91; 7.16)	0.636
МАУ, мг/мл (0-30)	1	21 (13; 44)	29 (13; 55)	0.825
	3	21 (13; 44)	31 (28; 31)	0.556
	5	29.5 (15.45; 46.5)	41 (20; 68)	0.444
	7	15 (5.45; 29)	63.5 (29; 105)	0.114
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	2.15 (0.63; 4.68)	1.59 (0.96; 5.72)	0.852
	3	2.79 (0.66; 5.3)	1.53 (0.79; 5.46)	0.868
	5	2.25 (1.14; 3.69)	1.23 (0.61; 5.67)	0.851
	7	3.06 (1.56; 6.34)	0.66 (0.33; 1.69)	0.057
IL-8, пг/мл (<30)	1	79 (37.1; 191)	72 (33; 177.6)	0.982
	3	88.8 (28; 207.3)	94 (35; 250)	0.487
	5	80 (27; 249)	98 (27; 245.6)	0.917
	7	161.5 (50; 256)	50 (25; 244.4)	0.432
IL-6, пг/мл (<30)	1	282.5 (222.5; 400.5)	298.5 (244; 301)	0.762
	3	301 (159; 301)	299 (244; 301)	0.467
	5	299 (205; 301)	270 (110; 301)	0.513
	7	265 (203; 301)	190 (97; 301)	0.520
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	3.89 (0; 6)	3.25 (0; 5)	0.720
	3	4 (0; 7)	2.5 (0; 7.5)	0.318
	5	3.5 (0; 7.5)	1.45 (0; 5)	0.355
	7	3.8 (0; 10)	1.9 (0; 5)	0.416
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.9; 4.9)	1.2 (0; 4.9)	0.652
	3	1.2 (0; 4.9)	1.2 (0.5; 4.9)	0.881
	5	1.1 (0; 4.9)	1.4 (0; 4.9)	0.719
	7	1.3 (0; 5.7)	1.45 (0; 4.9)	0.926

P – достоверность различий между подгруппами

Подгруппа пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и гликемией >8.3 ммоль/л в первые 3-е суток по сывороточному уровню ХС не отличалась от подгруппы с гликемией <8.3 ммоль/л, но к 5-м и 7-м суткам демонстрировала наличие достоверно больших значений этого показателя, $p=0.050$ (таблица 5.1.15). Повышение уровня гликемии >8.3 ммоль/л сопровождалось достоверным ростом сывороточной концентрации ТГ в 1-7-е сутки в сравнении с подгруппой с гликемией <8.3 ммоль/л. Содержание ЛПВП было значительно ниже нормального уровня в обеих подгруппах и было достоверно больше в подгруппе пациентов с гликемией >8.3 ммоль/л на 7-е и 10-е сутки ($p=0.055$ и $p=0.026$ соответственно). В этой подгруппе показатель ЛПВП достоверно повышался к 10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0.053$), а в подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л, напротив, имел тенденцию к снижению (от $0.40 (0.22; 0.51)$ ммоль/л до $0.28 (0.17; 0.47)$ ммоль/л, $p=0.075$).

Содержание ЛПНП также было снижено в обеих подгруппах с достоверно большими значениями на 7-е сутки в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л (таблица 5.1.15). Концентрация ЛПОНП была в пределах нормы в обеих подгруппах с достоверно более высоким уровнем в подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л на 3-и сутки и на этапах исследования достоверно не изменялась. В подгруппе с гликемией <8.3 ммоль/л показатель ЛПОНП достоверно повышался к 10-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0.015$). По уровню альбумина и трансферрина достоверной разницы между подгруппами выявлено не было, оба показателя были ниже нормы в обеих подгруппах и не изменялись в динамике от 1-х к 10-м суткам в обеих подгруппах.

Таблица 5.1.15 - Изменение показателей липидного обмена, гликемии, альбумина и трансферрина у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от уровня гликемии

Показатель	Сутки	Гликемия<8,3 ммоль/л (n=61)	Гликемия>8,3 ммоль/л (n=48)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.83 (1.31; 2.3)	1.85 (1.42; 2.75)	0.265
	3	1.73 (1.3; 2.1)	1.7 (1.4; 2.3)	0.248
	5	1.6 (1.28; 2.15)	1.9 (1.6; 2.3)	0.054
	7	1.84 (1.45; 2.2)	2.15 (1.46; 3.15)	0.055
	10	2.2 (1.63; 2.49)	2.25 (1.69; 2.9)	0.271
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.46 (0.975; 1.96)	2.08 (1.14; 3.29)	0.025
	3	1.49 (0.97; 2.02)	2.13 (1.13; 3.6)	0.005
	5	1.74 (0.99; 2.39)	1.92 (1.41; 2.87)	0.018
	7	1.85 (1.23; 2.6)	2.15 (1.59; 3.38)	0.039
	10	1.99 (1.4; 2.72)	2.31 (1.83; 3.44)	0.232
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.39 (0.22; 0.51)	0.37 (0.27; 0.48)	0.940
	3	0.36 (0.23; 0.51)	0.38 (0.28; 0.47)	0.540
	5	0.36 (0.19; 0.51)	0.43 (0.27; 0.57)	0.217
	7	0.31 (0.18; 0.53)	0.48 (0.34; 0.53)	0.055
	10	0.28 (0.17; 0.47)	0.47 (0.37; 0.61)	0.026
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.12 (0.7; 1.64)	1.14 (0.8; 1.6)	0.714
	3	1.05 (0.54; 1.4)	1.32 (0.73; 1.7)	0.160
	5	0.96 (0.4; 1.42)	1.09 (0.5; 1.84)	0.262
	7	0.99 (0.5; 1.3)	1.33 (0.53; 2.1)	0.030
	10	1 (0.6; 1.8)	1.2 (0.6; 1.87)	0.370
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.68 (0.45; 0.9)	0.76 (0.52; 1.09)	0.163
	3	0.68 (0.44; 0.93)	0.93 (0.49; 1.35)	0.065
	5	0.74 (0.45; 1.1)	0.82 (0.6; 1.25)	0.155
	7	0.85 (0.56; 1.2)	0.93 (0.65; 1.48)	0.151
	10	0.87 (0.64; 1.17)	1.02 (0.82; 1.29)	0.595
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	6.45 (5.8; 7.4)	10.3 (9.45; 14.85)	0.000
	3	6.85 (5.8; 8.85)	9.15 (6.9; 13.1)	0.000
	5	6.9 (4.95; 9.1)	9.15 (6.9; 16.3)	0.000
	7	7.4 (5; 9.9)	8.7 (7; 10.3)	0.038
	10	7.7 (6.45; 11.45)	7.35 (5.8; 13.5)	0.973
Альбумин, г/л (>35)	1	22 (18.9; 25)	22.3 (19.3; 26.1)	0.703
	3	21.3 (19.4; 24.95)	21 (18; 24.3)	0.441
	5	23.7 (19.3; 27)	22.5 (19.8; 25)	0.583
	7	23.8 (22; 25.7)	23.4 (20; 27.1)	0.700
	10	23.2 (22; 26.6)	24 (20.1; 27.2)	0.783
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.96 (0.79; 1.15)	0.9 (0.84; 1.03)	0.400
	3	0.92 (0.71; 1.18)	0.92 (0.79; 1.04)	0.429
	5	0.96 (0.85; 1.12)	0.96 (0.84; 1.13)	0.611
	7	0.96 (0.85; 1.18)	0.9 (0.85; 1.27)	0.841
	10	0.99 (0.92; 1.44)	0.84 (0.73; 1.34)	0.311

P – достоверность различий между подгруппами

Таким образом, подгруппа пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и гликемией >8.3 ммоль/л отличалась от подгруппы с гликемией <8.3 ммоль/л наличием более высокого сывороточного уровня СРБ, ХС, ТГ и сравнительно более высоким содержанием липидных фракций на фоне стабильно высоких концентраций провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6 и более низкого уровня прокальцитонина. При этом обе подгруппы демонстрировали одинаковую динамику снижения СРБ и IL-6. Отличительной особенностью подгруппы с гликемией <8.3 ммоль/л в изменении показателей липидного обмена явилось наличие достоверного роста к 10-м суткам уровня ТГ и ЛПОНП и достоверного снижения ЛПВП в сравнении с исходными значениями при отсутствии динамики ХС и ЛПНП. В подгруппе с гликемией >8.3 ммоль/л достоверных изменений этих показателей на этапах исследования не выявлено. К 10-м суткам у пациентов этой подгруппы отмечено только наличие достоверно большего уровня ЛПВП, а по другим параметрам липидного обмена подгруппы на этом этапе не отличались.

Итак, на основании проведенного сравнительного анализа изменений показателей тяжести состояния, маркеров системного воспаления, эндотелиальной дисфункции и показателей липидного обмена, гликемии, альбумина и трансферрина у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом можно сделать следующее заключение. Повышение уровня ТГ более 2.3 ммоль/л в группе пациентов с абдоминальным сепсисом сопровождалось достоверным повышением гликемии, СРБ и провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8, а также ростом ЛПНП и ЛПОНП на фоне достоверного снижения ЛПВП, что значительно сдвигало соотношение липидных фракций в сторону провоспалительного звена. Пациенты с тяжелым абдоминальным сепсисом и ТГ >2.3 ммоль/л характеризовались достоверно большей тяжестью состояния и ПОН, повышением уровня 28-суточной летальности.

Снижение плазменного уровня холестерина менее 2 ммоль/л сопровождалось достоверным повышением сывороточных концентраций

метаболитов NO, прокальцитонина и артериального лактата на фоне высокого содержания провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6 и низкого содержания противовоспалительного IL-4, крайне низким содержанием ЛПВП и ЛПНП, достоверно более низкими концентрациями альбумина и трансферрина. При этом уровень ХС, ТГ и ЛПОНП в подгруппе с ХС < 2 ммоль/л достоверно повышался к 10-м суткам, а концентрация ЛПВП не изменялась.

Повышение уровня гликемии > 8.3 ммоль/л было сопряжено у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом достоверным повышением СРБ, ХС, ТГ и липидных фракций, с преобладанием провоспалительных β -ЛП. При этом независимо от содержания глюкозы в сыворотке крови уровень ХС был на всех этапах ниже нормы, а концентрация ТГ находилась в пределах нормы.

Таким образом, гипертриглицеридемия, гипохолестеринемия и стрессовая гипергликемия приводили к более тяжелому течению системной воспалительной реакции у пациентов с абдоминальным сепсисом и сопровождались ухудшением показателей, демонстрирующих степень эндотелиальной дисфункции.

5.2. Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом (инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом)

Для выявления различий в течении СВР и нарушениях липидного обмена был проведен сравнительный субпопуляционный анализ пациентов группы абдоминального сепсиса в зависимости от локализации очага инфекта. Все пациенты, включенные в группу абдоминального сепсиса, с клинических позиций были разделены на подгруппы инфицированного панкреонекроза (далее – панкреонекроз, n=48) и распространенного перитонита (далее – перитонит, n=61).

Данные по тяжести состояния пациентов обеих подгрупп представлены в таблице 5.2.1.

Таблица 5.2.1 - Сравнительная оценка тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом

Показатель	Сутки	Панкреонекроз (n=48)	Перитонит (n=61)	P
Возраст, лет		42.5 (32; 56.5)	46 (36; 57)	0.366
к/д ОРИТ, сутки		10 (8; 14.5)	10 (6; 14)	0.397
к/д госпитальный, сутки		16.5 (8; 33)	23 (13; 29)	0.401
к/д ИВЛ, сутки		7.5 (3; 11)	7 (3; 12)	0.938
APACHE II, баллы	1	16 (12; 19)	17 (14; 20)	0.205
	3	14 (12; 18)	14 (11; 20)	0.460
	5	15 (10; 21)	14 (11; 17.5)	0.519
	7	14 (11; 19)	14 (10; 19)	0.977
	10	17 (11; 22)	15.5 (12; 19)	0.885
SOFA, баллы	1	5 (3; 7)	5 (3; 9)	0.491
	3	6 (3; 9)	5 (3; 7)	0.140
	5	5 (3.5; 9)	5 (2.5; 8)	0.256
	7	5 (3; 8)	5 (3; 8)	0.581
	10	6 (2; 9)	5 (2; 9)	0.376
28-суточная летальность, %		64.58 (n=31)	42.62 (n=26)	0.037

P-достоверность различий между подгруппами

Подгруппы не отличались достоверно по возрасту, продолжительности госпитализации в ОРИТ и стационаре и по длительности ИВЛ. По тяжести состояния с оценкой по шкале APACHE II, степени ПОН с оценкой по шкале SOFA подгруппы между собой также не отличались. У пациентов с перитонитом показатель тяжести по шкале APACHE II сначала достоверно снижался в сравнении с 1-ми сутками к 5-м ($p=0.008$) и к 7-м ($p=0.017$) суткам, но затем на 10-е сутки возвращался к исходным данным. Достоверных изменений этого показателя в подгруппе пациентов с панкреонекрозом в сравнении с исходными данными не происходило.

Показатель ПОН по шкале SOFA в обеих подгруппах в сравнении с 1-ми сутками достоверно не изменялся. Уровень 28-суточной летальности в у пациентов с панкреонекрозом был достоверно выше – 64.6% против 42.6% в подгруппе с перитонитом, $p=0.037$.

При проведении сравнительного анализа изменений маркеров воспаления и ЭД между подгруппами пациентов были выявлены следующие особенности (таблица 5.2.2). Пациенты в подгруппе абдоминального сепсиса, вызванного инфицированным панкреонекрозом, при отсутствии исходных достоверных отличий с подгруппой распространенного перитонита, характеризовались наличием достоверно более высоких концентраций СРБ на 5-е – 10-е сутки исследования. В каждой из подгрупп сравнения уровень СРБ достоверно снижался, начиная с 5-х суток и далее. По содержанию в сыворотке крови метаболитов NO достоверных отличий между подгруппами не выявлено. На этапах исследования в каждой из подгрупп изменения этого параметра в сравнении с 1-ми сутками также не происходило. Уровень артериального лактата в обеих подгруппах достоверно между подгруппами не отличался. К 10-м суткам выявлена тенденция к его росту в подгруппе пациентов с панкреонекрозом: 2.2 (1.4; 4.8) ммоль/л против 1.8 (0.81; 2.7) ммоль/л, $p=0.077$.

Исходный сывороточный уровень Д-димеров не отличался достоверно в изучаемых подгруппах (таблица 5.2.2). К 7-м и 10-м суткам сывороточная концентрация Д-димеров в подгруппе пациентов с панкреонекрозом достоверно снижалась в сравнении с исходными данными и была достоверно ниже на этих этапах в сравнении с подгруппой пациентов с перитонитом. Если в подгруппе перитонита достоверных изменений уровня Д-димеров на этапах исследования не происходило, то в подгруппе пациентов с панкреонекрозом уровень Д-димеров достоверно снижался, начиная с 5-х суток и далее ($p<0.001$). Уровень микроальбуминурии (МАУ) на протяжении 5 суток наблюдения был достоверно выше у больных с перитонитом, практически в 2 раза превышая нормальные значения. На остальных этапах исследования достоверных отличий по этому показателю между подгруппами не выявлено.

Таблица 5.2.2 - Сравнительная оценка маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в подгруппах пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом

Показатель	Сутки	Панкреонекроз (n=48)	Перитонит (n=61)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	192.27 (144.1; 273.3)	171.5 (122.7; 216)	0.131
	3	181.6 (129.1; 246.12)	177.1 (116.3; 212.9)	0.346
	5	148 (114.6; 208.8)	123.22 (66.71; 172.2)	0.059
	7	123.05 (90.3; 179.9)	79.67 (56.65; 149.3)	0.011
	10	119.8 (85.8; 185.3)	67.13 (39.1; 127.4)	0.008
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.5 (3.7; 6.3)	4.41 (3.5; 6)	0.374
	3	4.2 (3.9; 5.7)	5 (4.1; 6)	0.243
	5	4.1 (3.7; 7.6)	4.8 (3.8; 5.9)	0.431
	7	4.75 (3.79; 6.8)	4.85 (3.8; 6.2)	0.871
	10	5.35 (4.05; 6.85)	4.9 (3.95; 6.1)	0.771
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	2 (0.9; 3.1)	1.75 (1; 2.9)	0.636
	3	2.1 (1; 4)	1.6 (0.85; 2.65)	0.112
	5	2.05 (.85; 4)	1.6 (1.1; 2.7)	0.191
	7	2 (1.1; 4.6)	1.6 (1.3; 2.8)	0.324
	10	2.2 (1.4; 4.8)	1.8 (0.81; 2.7)	0.077
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	6.09 (3.43; 8.33)	5.47 (3.53; 8.3)	0.751
	3	5.61 (3.34; 8.08)	4.76 (3.18; 7.19)	0.524
	5	4.1 (2.25; 6.47)	3.98 (2.83; 6.6)	0.465
	7	3.28 (1.91; 5.16)	4 (3.12; 7.16)	0.046
	10	2.91 (1.75; 4.28)	4 (3.26; 8.29)	0.006
МАУ, мг/мл (0-30)	1	13 (4.9; 21)	57.5 (36.5; 101)	0.038
	3	8.5 (13; 28)	50 (37.5; 93.5)	0.019
	5	20 (17; 26)	64 (46.5; 72.5)	0.032
	7	35.5 (19.45; 63.5)	22.5 (13.5; 72)	0.943
	10	39 (39; 39)	72 (72; 72)	1.000
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	2.66 (1.09; 7.35)	1.03 (0.51; 3.74)	0.232
	3	2.42 (1.34; 5.46)	1.73 (0.7; 3.59)	0.328
	5	2.74 (0.99; 8.65)	1.56 (0.72; 2.29)	0.054
	7	0.744 (0.66; 3.53)	2.53 (1.39; 5.69)	0.660
IL-8, пг/мл (<30)	1	87.25 (41; 250)	75 (29; 176)	0.175
	3	110.95 (37; 250)	90.65 (22.8; 245.8)	0.290
	5	91 (27; 200.3)	98 (27; 250)	0.896
	7	48.5 (25; 246.2)	134 (27; 250)	0.280
IL-6, пг/мл (<30)	1	282.5 (235; 301)	300.5 (233; 439)	0.226
	3	301 (244; 301)	301 (159; 332)	0.901
	5	301 (270; 301)	200 (84; 301)	0.058
	7	288 (205; 301)	195 (89.5; 274.5)	0.346
TNF, пг/мл (<2.5)	1	4 (0; 9)	2 (0; 4)	0.016
	3	4 (1.9; 10)	2 (0; 4)	0.008
	5	4 (1; 10)	1 (0; 4)	0.009
	7	4 (1; 6)	1.45 (0; 9)	0.124
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (0.65; 4.9)	1.3 (0; 4.9)	0.808
	3	1.2 (0.7; 4.9)	1.2 (0; 5.7)	0.697
	5	1.2 (0; 4.9)	1.3 (0.2; 7.7)	0.587
	7	1.3 (0; 4.9)	1.35 (0; 9)	0.421

P - достоверность различий между подгруппами

Концентрация прокальцитонина в сыворотке крови была выше в подгруппе пациентов с инфицированным панкреонекрозом, несущественно превышая нормальные значения, с достоверным отличием от подгруппы распространенного перитонита на 5-е сутки (таблица 5.2.2). Содержание цитокинов IL-8 и IL-6 было значительно повышено в обеих подгруппах и достоверно на этапах исследования между подгруппами не отличалось. В подгруппе инфицированного панкреонекроза уровни IL-8 и IL-6 достоверно не изменялись, а в подгруппе распространенного перитонита уровень IL-8 достоверно повышался к 7-м суткам ($p=0.023$). Уровень IL-6 достоверно снижался к 5-м ($p=0.041$) и 7-м ($p=0.043$) суткам в сравнении с исходными данными. Содержание цитокина TNF- α было выше нормы и достоверно выше в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом на всех этапах исследования. По уровню противовоспалительного IL-4 подгруппы между собой не отличались.

Результаты сравнительного анализа изменений показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии представлены в таблице 5.2.3. Достоверных отличий по уровню ХС на всех этапах исследования между подгруппами не выявлено. Концентрация ХС была существенно ниже нормальных показателей и в подгруппе инфицированного панкреонекроза, и в подгруппе распространенного перитонита. Содержание ТГ было достоверно выше в подгруппе пациентов с панкреонекрозом в 1-е – 7-е сутки ($p<0.001$), превышая у пациентов этой подгруппы нормальные значения, начиная с 5-х суток. В подгруппе распространенного перитонита сывороточная концентрация ТГ находилась в пределах нормальных величин на всех этапах исследования, при этом к 10-м суткам уровень ТГ достоверно увеличивался в сравнении с исходными данными, оставаясь в пределах нормы ($p=0.047$).

Таблица 5.2.3 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом

Показатель	Сутки	Панкреонекроз (n=48)	Перитонит (n=61)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.9 (1.34; 2.7)	1.79 (1.35; 2.25)	0.205
	3	1.7 (1.4; 2.4)	1.73 (1.4; 2.1)	0.594
	5	1.85 (1.46; 2.41)	1.65 (1.3; 2.1)	0.147
	7	1.95 (1.45; 2.7)	1.77 (1.4; 2.4)	0.491
	10	2.02 (1.5; 2.5)	2.2 (1.7; 2.56)	0.331
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.87 (1.28; 3.33)	1.39 (0.91; 2.09)	0.007
	3	2.11 (1.45; 2.93)	1.34 (0.97; 2.02)	0.004
	5	2.32 (1.49; 3.34)	1.465 (0.99; 2.01)	0.000
	7	2.71 (1.4; 3.52)	1.82 (1.29; 2.22)	0.022
	10	2.38 (1.42; 3.46)	2.04 (1.67; 2.69)	0.531
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.37 (0.28;0.47)	0.37 (0.26; 0.52)	0.996
	3	0.35 (0.26;0.47)	0.43 (0.24;0 .54)	0.548
	5	0.39 (0.23;0.51)	0.43 (0.21;0 .55)	0.817
	7	0.46 (0.29; 0.5)	0.37 (0.18; 0.61)	0.947
	10	0.45 (0.29; 0.6)	0.32 (0.2;0.51)	0.296
ЛПНП, ммоль/л (2.5 -4.0)	1	1.2 (0.8; 1.75)	1.11 (0.75; 1.49)	0.308
	3	1.1 (0.5; 1.7)	1.13 (0.69; 1.4)	0.828
	5	1.16 (0.4; 1.7)	0.93 (0.52; 1.4)	0.264
	7	1.31 (0.5; 1.85)	0.9 (0.53; 1.2)	0.028
	10	1.09 (0.6; 1.85)	1.04 (0.64; 1.8)	0.521
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.79 (0.59; 1.1)	0.62 (0.42; 0.93)	0.022
	3	0.86 (0.66; 1.12)	0.6 (0.44; 0.93)	0.010
	5	0.9 (0.67; 1.29)	0.68 (0.44;0 .93)	0.001
	7	0.95 (0.62; 1.50)	0.85 (0.6; 1.02)	0.145
	10	0.97 (0.63; 1.24)	0.94 (0.77; 1.17)	0.919
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8.9 (7.3; 12)	7.4 (6; 9.8)	0.018
	3	8.7 (6.7; 12.5)	7 (6.2; 8.9)	0.026
	5	8.9 (7; 13.6)	6.8 (5.2; 9.3)	0.014
	7	9.15 (7.4; 12.9)	7.1 (4.85; 9.65)	0.002
	10	9 (6.1; 13.9)	6.9 (5.6; 10.4)	0.105
Альбумин, г/л (>35)	1	22.75 (19.25; 27.3)	22 (18.9; 24.7)	0.264
	3	21.6 (19.45; 26.05)	21 (18.7; 23.4)	0.196
	5	23.2 (20; 26.1)	22.15 (18.65; 25.55)	0.273
	7	23.4 (21; 28.3)	23.6 (20.5; 25.5)	0.742
	10	25.2 (22.15; 27.5)	22 (19; 24)	0.012
Трансферрин, г/л (2.0-3.6)	1	0.98 (0.86; 1.29)	0.82 (0.76; 0.94)	0.073
	3	1.03 (0.86; 1.25)	0.8 (0.76;0.94)	0.074
	5	1.06 (0.94; 1.42)	0.89 (0.76;0.97)	0.063
	7	1.01 (0.89; 1.44)	0.88 (0.77; 0.96)	0.022
	10	1.29 (0.93; 1.34)	0.89 (0.74;0.92)	0.183

P-достоверность различий между подгруппами

Содержание ЛПВП было одинаково существенно снижено в обеих подгруппах без достоверных изменений этого показателя в каждой из подгрупп сравнения на этапах исследования (таблица 5.2.3). Концентрация ЛПНП также была снижена в обеих подгруппах относительно нормальных значений, однако пациенты подгруппы перитонита характеризовались наличием достоверно более низких значений ЛПНП к 7-м суткам исследования. Сывороточный уровень ЛПОНП находился в пределах нормальных величин в обеих подгруппах, но у пациентов с перитонитом он был достоверно ниже в 1-е – 5-е сутки ($p < 0.01$).

Достоверные различия по динамике гликемии между подгруппами в 1-7-е сутки с сохранением этой тенденции к 10-м суткам закономерно свидетельствует о вовлеченности поджелудочной железы в патологический процесс у пациентов с инфицированным панкреатитом (таблица 5.2.3). Исследование уровня альбумина показало снижение этого показателя в обеих подгруппах с достоверно более высоким уровнем этого показателя на 10-е сутки в подгруппе пациентов с панкреонекрозом: 25.2 (22.15; 27.5) ммоль/л против 22 (19; 24) ммоль/л, $p = 0.012$ (табл. 6.2.3). Концентрация трансферрина была в 2 раза ниже нормы в обеих подгруппах. У пациентов подгруппы распространенного перитонита было выявлено достоверное снижение этого параметра в 1-е-7-е сутки с сохранением этой тенденции к 10-м суткам в отличие от пациентов подгруппы инфицированного панкреонекроза.

Таким образом, несмотря на более выраженное проявление системного воспаления в подгруппе пациентов с инфицированным панкреонекрозом, которое было обусловлено достоверно более высокими значениями СРБ, прокальцитонина, $\text{TNF-}\alpha$, IL-6 , а также тенденцией к повышению лактата к 10-м суткам, достоверной разницы по тяжести состояния и ПОН в сравнении с подгруппой распространённого перитонита не выявлено. Подгруппа пациентов с перитонитом отличалась достоверно более высоким уровнем МАУ и разнонаправленной динамикой провоспалительных цитокинов –

повышением к 7-м суткам уровня IL-8 и снижением к 7-м суткам IL-6 на фоне нормальных уровней прокальцитонина, TNF- α и IL-4. С точки зрения выявленных нарушений липидного обмена подгруппы с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом характеризовались наличием низких концентраций ХС и ЛПВП, но уровень ТГ и провоспалительных фракций β -ЛП ЛПНП и ЛПОНП был выше в подгруппе панкреонекроза. Выявленные различия в течении СВР и нарушениях липидного обмена сопровождалось повышением показателя 28-суточной летальности в подгруппе панкреонекроза в сравнении с подгруппой перитонита.

Результаты проведенного ROC-анализа показали, что наибольшей информативностью для оценки прогноза клинического исхода заболевания у пациентов подгруппы инфицированного панкреонекроза обладали показатели тяжести состояния и ПОН по шкалам APACHE II и SOFA, а для подгруппы пациентов с распространенным перитонитом – значения APACHE II и SOFA, а также сывороточный уровень ЛПОНП (>0.69 ммоль/л, чувствительность-85%, специфичность-80%) (таблица 5.2.4; рисунок 5.2.1).

Таблица 5.2.4 - Сравнительные результаты ROC-анализа по влиянию показателей тяжести состояния, липидного обмена и гликемии на клинический исход тяжелого сепсиса у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом

Показатель	Инфицированный панкреонекроз			Распространенный перитонит		
	AUC	95% доверительный интервал	P	AUC	95% доверительный интервал	P
APACHE II	0.717	(0.565; 0.840)	<0.05	0.717	(0.592; 0.829)	<0.05
SOFA	0.725	(0.565; 0.840)	<0.05	0.755	(0.627; 0.855)	<0.05
Холестерин	0.612	(0.444; 0.750)	>0.05	0.511	(0.378; 0.657)	>0.05
Триглицериды	0.584	(0.421; 0.730)	>0.05	0.435	(0.309; 0.586)	>0.05
ЛПВП	0.544	(0.381; 0.721)	>0.05	0.418	(0.246; 0.593)	>0.05
ЛПНП	0.642	(0.462; 0.792)	>0.05	0.498	(0.308; 0.665)	>0.05
ЛПОНП	0.648	(0.407; 0.828)	>0.05	0.792	(0.563; 0.925)	<0.05
Гликемия	0.525	(0.381; 0.679)	>0.05	0.536	(0.400; 0.663)	>0.05

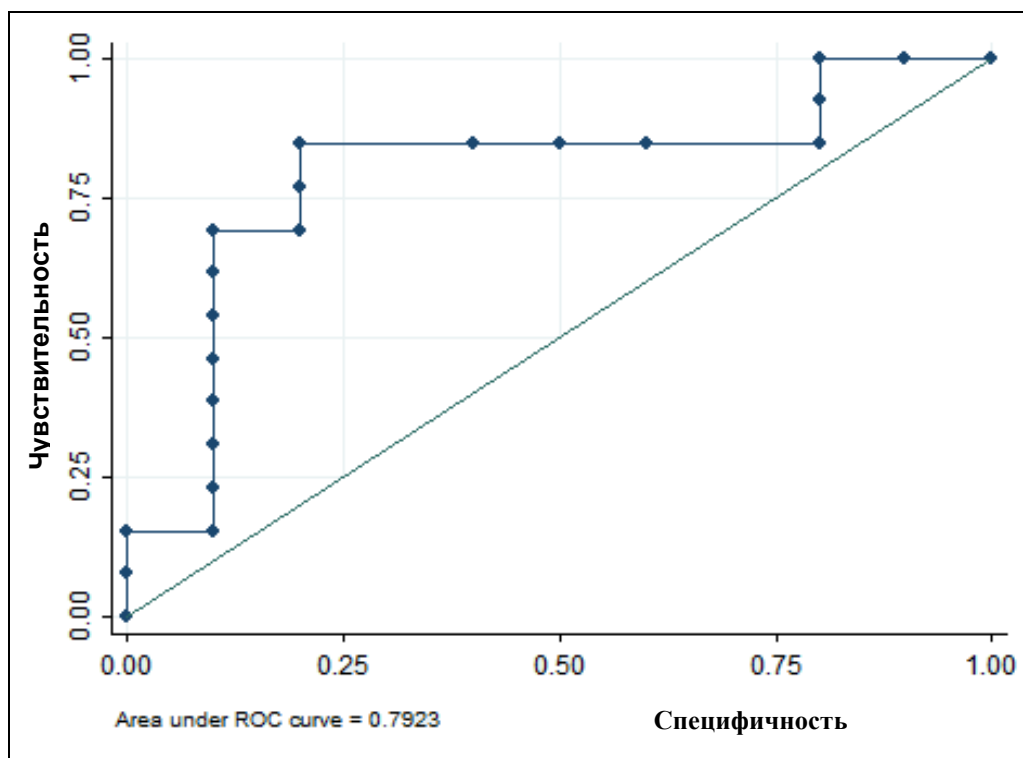


Рисунок 5.2.1. Прогностическая значимость для клинического исхода тяжелого абдоминального сепсиса сывороточного уровня у пациентов с распространенным перитонитом (площадь под ROC-кривой=0.7923, $p<0.05$).

5.3. Патоморфология сосудистой стенки и эндотелия у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

Морфологические изменения эндотелия при сепсисе лежат в основе повышения проницаемости, вазодилатации, лейкодиapedеза вследствие активации эндотелиоцитов, эндотелиальной дисфункции и эндотелиальной деструкции. С целью изучения состояния сосудистой стенки было выполнено гистологическое исследование структурных изменений эндотелия сосудов сальника у пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным третичным перитонитом, осложненных развитием синдрома ПОН. Для сравнения аналогичное исследование было проведено у пациентов с деструктивным холециститом без клинических проявлений ПОН.

Результаты проведенной поэтапной гистологической диагностики эндотелиального повреждения при воспалении представлены на рисунках 5.3.1, 5.3.2 и 5.3.3. Выход клеток из кровеносного русла в ткани — естественный этап жизнедеятельности для моноцитов, восполняющих пул разнообразных тканевых макрофагов, а также для полиморфонуклеаров. При наличии воспалительного очага происходит селективная фокусировка эмиграции лейкоцитов, и в некоторых случаях более половины ежедневной продукции фагоцитирующих клеток оказывается в зоне воспаления, при относительном понижении масштабов эмиграции в других участках сосудистого русла.

На рисунке 5.3.1. показано краевое стояние лейкоцитов или маргинация, при которой эти клетки выходят из осевого кровотока и катятся по эндотелию (rolling), прикрепляются к нему и как бы «мостят» его изнутри («pavementing»). По выражению Т. Аддисона (1843), кровоток «уподобляется ручью, бегущему по ложу, устланному галькой».

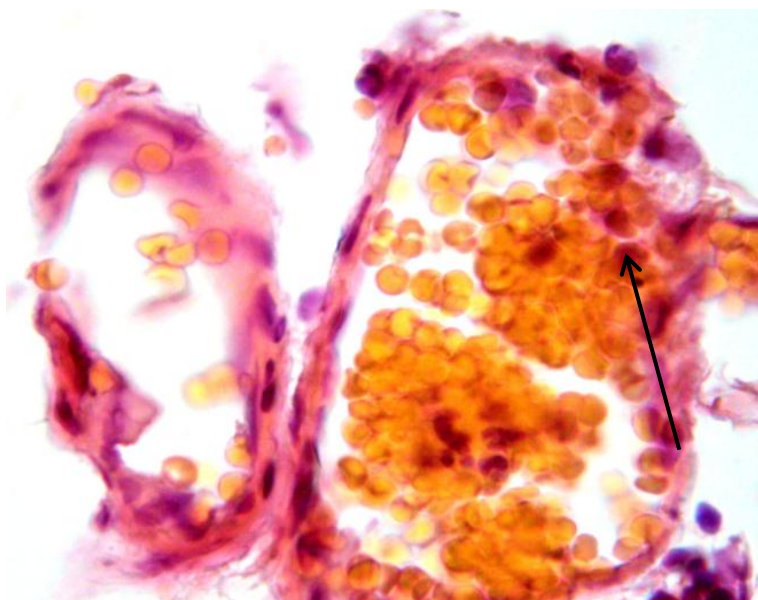


Рисунок 5.3.1. Краевое стояние клеток, отек и набухание эндотелиоцитов, лейко- и эритродиапедез. Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

На рисунке 5.3.2. стрелкой указано истончение базальной мембраны и лейко- и эритродиapedез. Этот процесс обычно не сопровождается существенной экстравазацией жидкости, но требует от клетки больших энергозатрат.

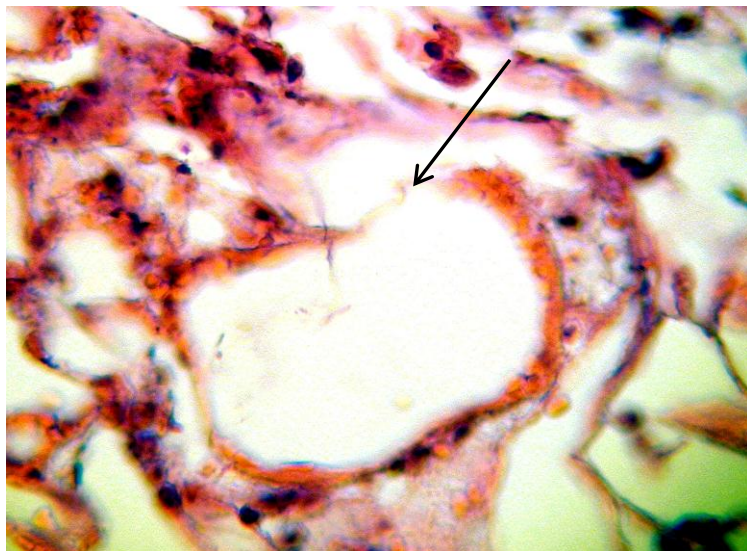


Рисунок 5.3.2. Просвет капилляров - истончение базальной мембраны, лейко- и эритродиapedез. Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

Далее продолжается движение лейкоцитов к центру воспалительного очага, что сопровождается венозной гиперемией и стазом. Полный стаз приводит к уменьшению эмиграции и переносит центр событий во внесосудистое пространство. При серии гистологических исследований сальника у пациентов с инфицированным панкреонекрозом на начальном этапе заболевания выявлены очаговые периваскулярные инфильтраты, представленные агранулярными лейкоцитами (лимфоцитами, в небольшом количестве – макрофагами) (рисунок 5.3.3).

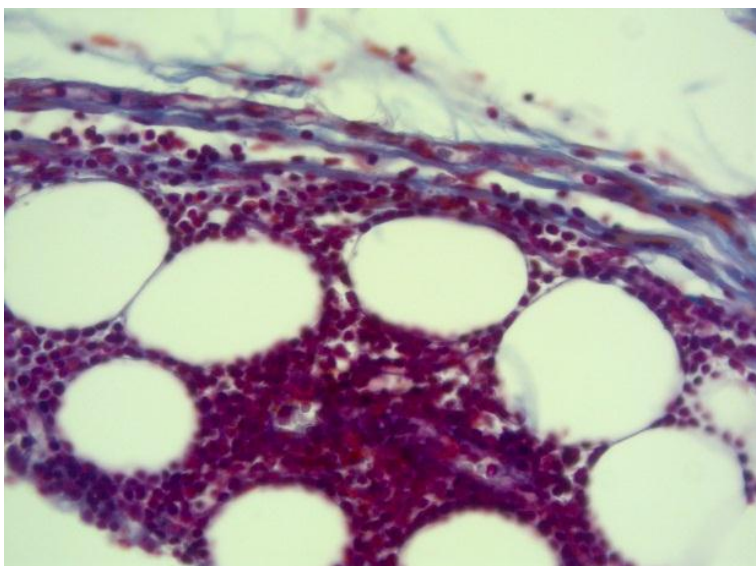


Рисунок 5.3.3. Периваскулярные инфильтраты лейкоцитами (гистологическое исследование сальника пациента с инфицированным панкреонекрозом). Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

В сосудах среднего калибра определялся выраженный отек сосудистой стенки, набухание, десквамация и деструкция клеток эндотелия, краевое стояние лимфоцитов и миграция их в жировую ткань сальника, а также образование «сладж-комплексов» из эритроцитов, признаки формирования тромбов (рисунок 5.3.4).

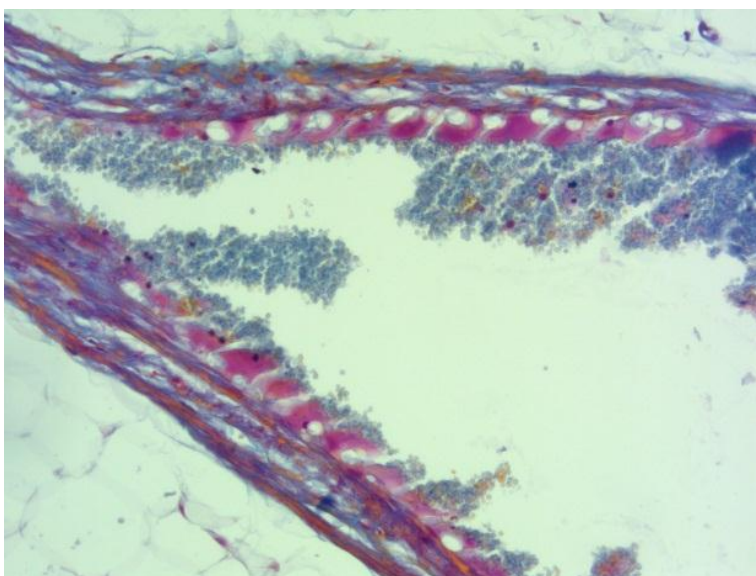


Рисунок 5.3.4. Отек, набухание, десквамация клеток эндотелия сосудов среднего калибра. Краевое стояние лимфоцитов и миграция их в жировую ткань сальника (сальник пациента с инфицированным панкреонекрозом). Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

При прогрессировании абдоминального сепсиса с развитием ПОН гистологическое исследование сохранности эластичности структур сосудистой стенки выявило их фрагментацию, характерную и для панкреонекроза и для перитонита. На рисунках 5.3.5 и 5.3.6 отчетливо прослеживается очаговое разрушение (деструкция) сосудистой стенки вены среднего калибра.

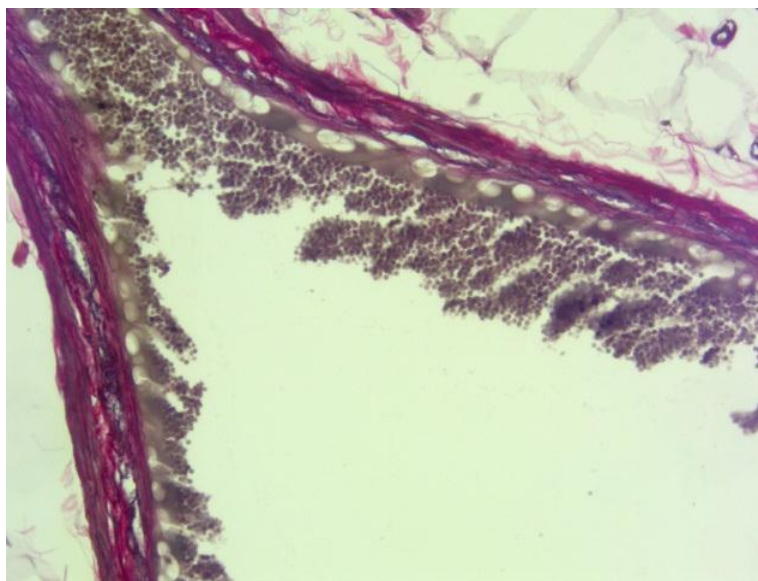


Рисунок 5.3.5. Фрагментация эластичных структур стенки сосуда (инфицированный панкреонекроз, сальник). Окраска по Вейгерту и Ван-Гизону, ув.×200.

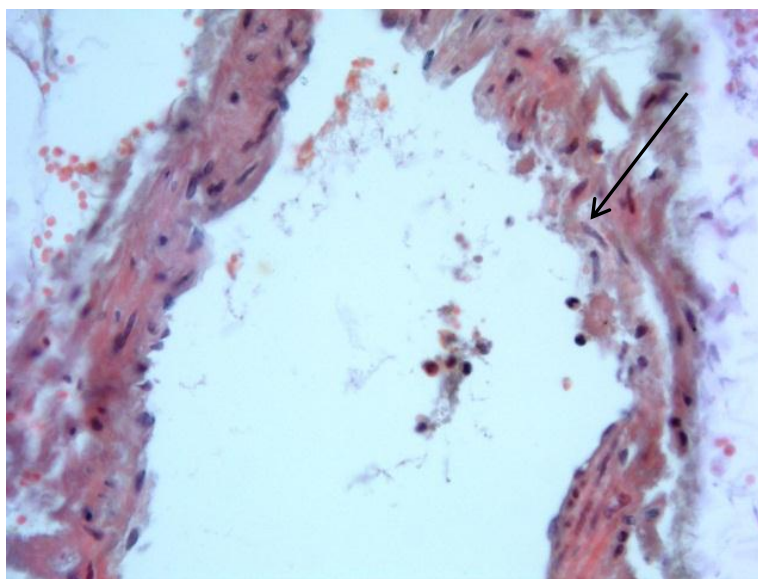


Рисунок 5.3.6. Очаговое разрушение (деструкция) сосудистой стенки вены среднего калибра (инфицированный панкреонекроз, сальник). Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

Развитие ПОН сопровождалось значительно более грубым повреждением эндотелия с нарушением эластичности структур самой сосудистой стенки, более выраженной у пациентов с распространенным перитонитом и синдромом ПОН: в жировой ткани сальника обнаруживалась диффузная и очаговая инфильтрация полиморфноядерными лейкоцитами, определялось полнокровие сосудов микроциркуляции с частичным разрушением структур сосудистой стенки (рисунок 5.3.7).

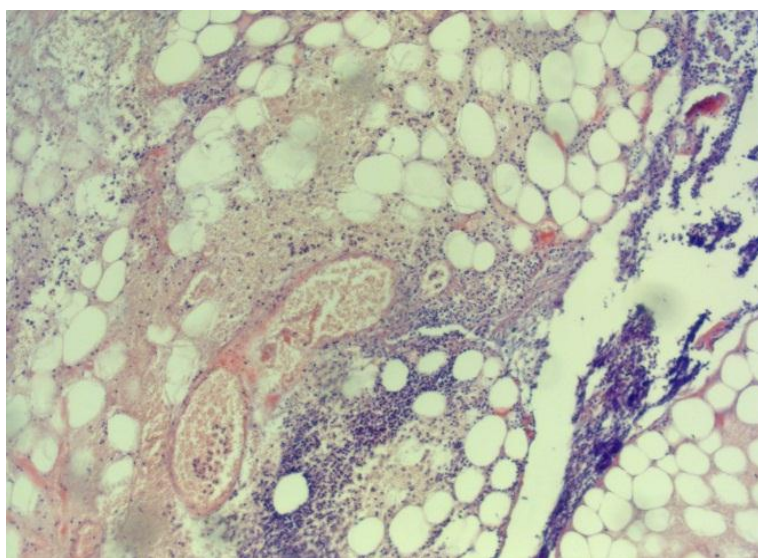


Рисунок 5.3.7. Очаговые лейкоцитарные инфильтраты. Лейкостаз и лейкодиapedез в сосудах микроциркуляторного русла. Дистрофические изменения клеток эндотелия, плазматическое пропитывание стенки сосуда (сальник, распространенный перитонит). Окраска гематоксилином и эозином, ув.× 200.

В сосудах более крупного калибра определялось набухание клеток эндотелия с очаговой десквамацией их, разрушением волокнистых структур средней оболочки сосуда, периваскулярной лимфолейкоцитарной инфильтрацией (рисунок 5.3.8).

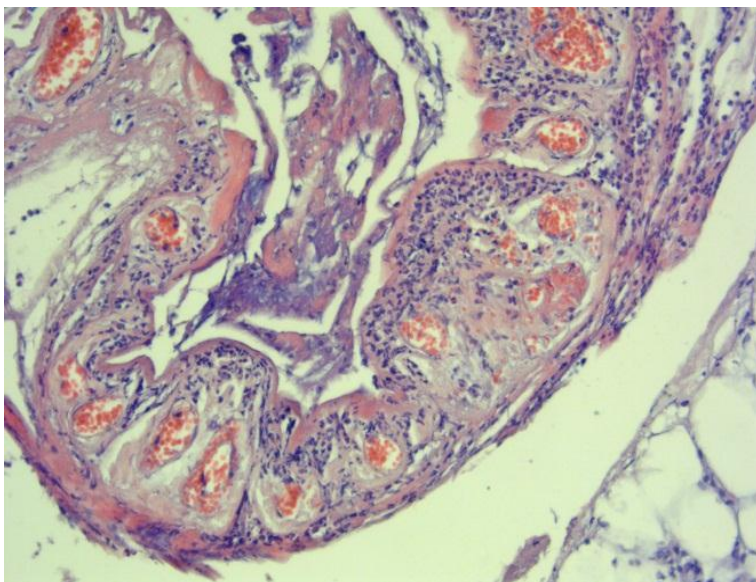


Рисунок 5.3.8. Дистрофические изменения эндотелия. Некроз эндотелиальных клеток. Субэндотелиально – лейкоцитарная инфильтрация. Набухание коллагеновых волокон средней оболочки сосуда (распространенный перитонит). Окраска гематоксилином и эозином, ув.× 200.

В сосудах сальника среднего и более крупного калибра наряду с разрушением клеток эндотелия у пациентов с распространенным перитонитом обнаруживались изменения эластических структур сосудистой стенки в виде их набухания и фрагментации, формирование периваскулярных, преимущественно круглоклеточных, инфильтратов. В ряде случаев определялись признаки формирования красных тромбов в сосудах венозного коллектора сальника. Деструкция стенки сосуда протекала в данном случае по типу некроза эндотелия и плазматического пропитывания стенки с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек (рисунок 5.3.9, рисунок 5.3.10).

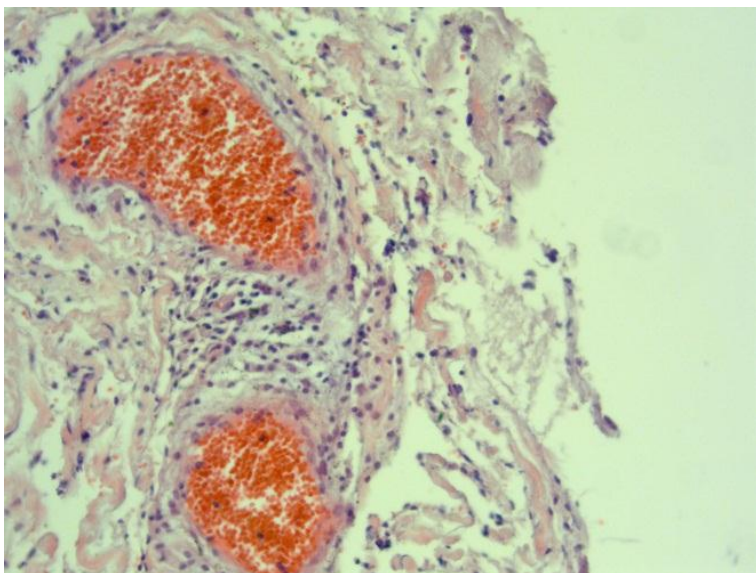


Рисунок 5.3.9. Признаки тромбоза, периваскулярные круглоклеточные инфильтраты (распространенный перитонит). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

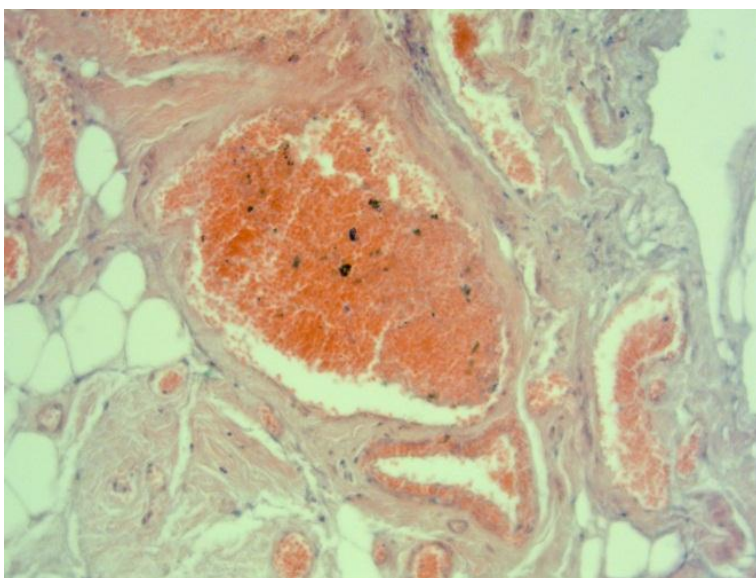


Рисунок 5.3.10. Некроз эндотелия, признаки тромбоза (распространенный перитонит). Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 200$.

Для сравнения было проведено гистологическое исследование фрагмента сальника у пациентов с деструктивным холециститом без признаков распространенного перитонита и ПОН, которое выявило аналогичные изменения со стороны сосудистого эндотелия в виде его набухания с развитием умеренной периваскулярной инфильтрации полиморфноядерными лейкоцитами (рисунок 5.3.11), однако структуры внутренней эластической мембраны были сохранены (рисунок 5.3.12).

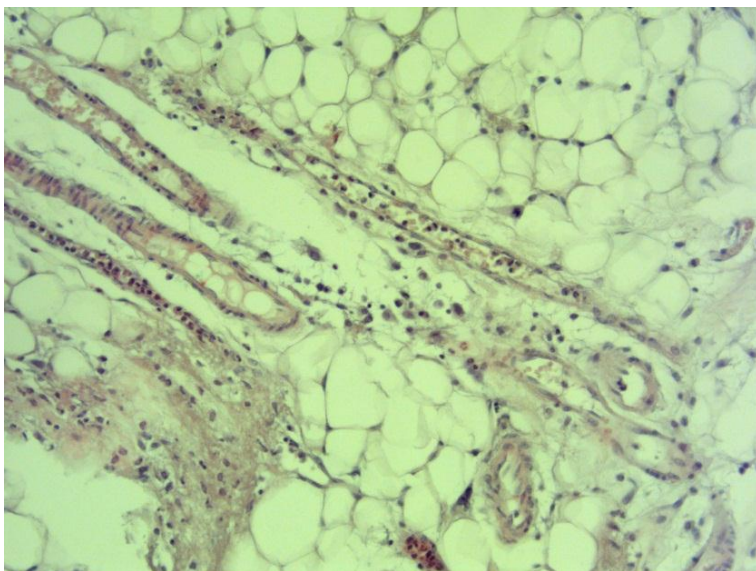


Рисунок 5.3.11. В сосудах сальника – краевое стояние лейкоцитов, лейкодиapedез (деструктивный холецистит, сальник). Окраска гематоксилин-эозином, 20×40.

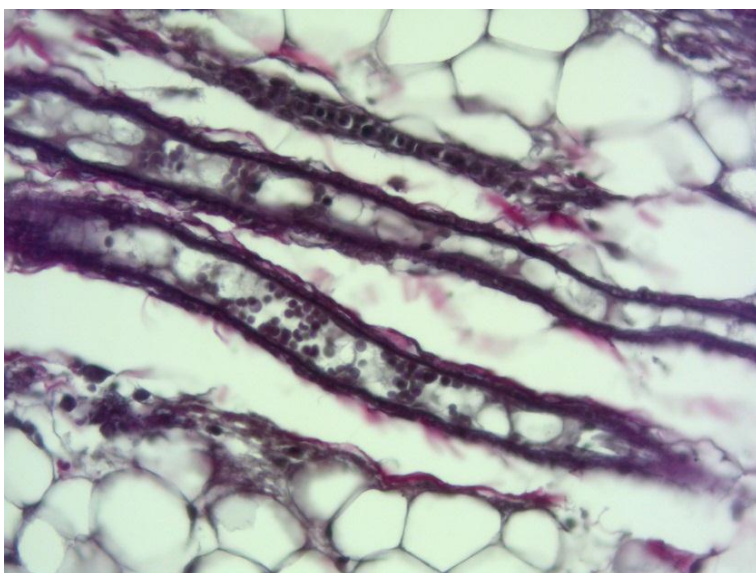


Рисунок 5.3.12. Структуры внутренней эластической мембраны сохранены (деструктивный холецистит, сальник). Окраска по Вейгерту и Ван-Гизону, ув.×200.

При крайне тяжелом варианте течения абдоминального сепсиса у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, который сопровождался повышением ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, выраженным снижением ЛПВП и ХС, отмечалось замещение жировой ткани сальника соединительной с выраженным клеточным компонентом и формирующимися волокнистыми структурами разной степени зрелости (рисунок 5.3.13), полнокровными

капиллярами, тонкими коллагеновыми волокнами и большим количеством клеток фибропластического дифферона (рис.5.3.14).

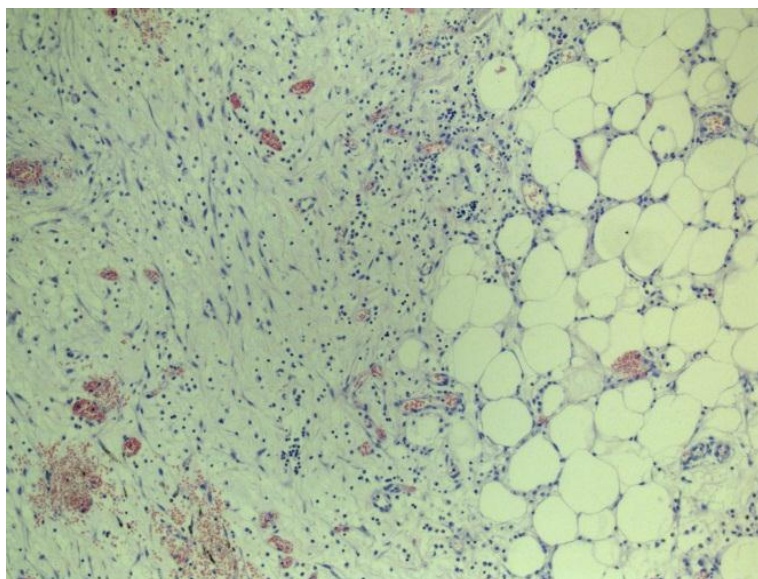


Рисунок 5.3.13. Очаговое замещение жировой ткани сальника рыхлой соединительной тканью: преобладают функционально активные фибробласты, в небольшом количестве определяются гемосидерофаги (инфицированный панкреонекроз+ПОН+высокий уровень ТГ+высокий уровень ЛПОНП+крайне низкий уровень ЛПВП, ХС). Окраска гематоксилином и эозином, ув.×200.

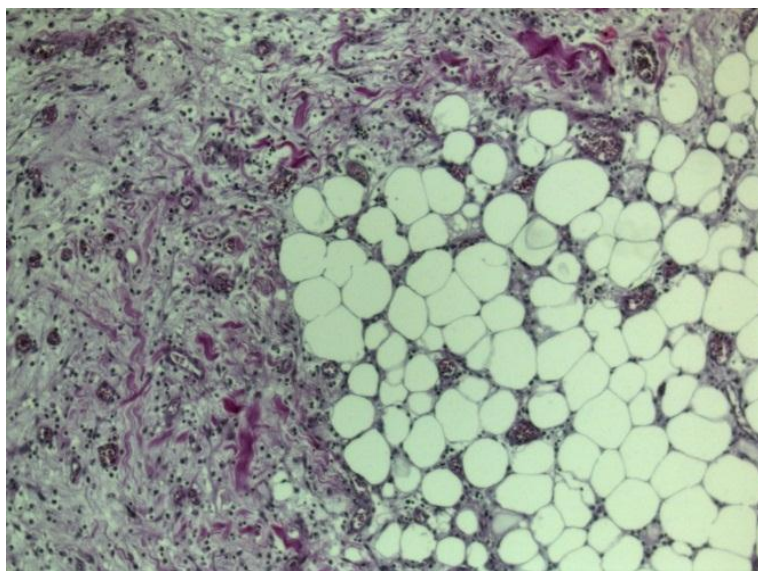


Рисунок 5.3.14. Очаг рыхлой соединительной ткани в сальнике с формирующимися волокнистыми структурами - коллагеновыми (малиновые) и эластическими (черные) волокнами (инфицированный панкреонекроз+ПОН+высокий уровень ТГ+высокий уровень ЛПОНП+крайне низкий уровень ЛПВП и ХС). Окраска по Вейгерту и Ван-Гизону, ув.×200.

Таким образом, проведенное патоморфологическое исследование сосудов сальника у пациентов с абдоминальным сепсисом независимо от его

причины подтверждает наличие повреждения эндотелия с развитием процессов повышенной сосудистой проницаемости, которое проявлялось значительными изменениями всех оболочек сосудистой стенки и, в первую очередь, эндотелия в виде его набухания и десквамации, а также выраженной периваскулярной инфильтрацией. Развитие и прогрессирование синдрома ПОН характеризовалось дальнейшим разрушением эндотелиальных клеток по типу некроза, деструкцией стенки сосуда с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек, что было более характерно для пациентов с распространенным перитонитом. Выраженная дислипотеинемия с преобладанием провоспалительных фракций и повышением ТГ на фоне крайне низкого уровня ХС и ЛПВП сопровождалась грубым повреждением не только эндотелия, но и эластичных структур сосудистой стенки, а также более характерного для пациентов с инфицированным панкреонекрозом активным замещением жировой ткани соединительной. Последнее являлось признаком активирования липолиза и могло быть дополнительным свидетельством прогрессирующей иммунной ареактивности у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, повышающим риск неблагоприятного исхода.

Резюме.

Отличительной особенностью пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом были более тяжелое течение СВР, наличие достоверно более низких значений ХС на всех этапах исследования, достоверно более высокого уровня потребления ЛПНП и рост ЛПОНП к 7-10-м суткам на фоне крайне низкого содержания ЛПВП, альбумина и трансферрина и более высокого уровня гликемии. Выявленные нарушения в группе абдоминального сепсиса сопровождались достоверно большей степенью тяжести и более высоким уровнем 28-суточной летальности в сравнении с пациентами группы сепсиса с экстраабдоминальной локализацией очага инфекции.

Повышение сывороточного уровня ТГ более 2.3 ммоль/л у пациентов с абдоминальным сепсисом сопровождалось достоверным повышением СРБ, провоспалительных цитокинов TNF- α и IL-8 и было сопряжено с достоверным повышением ЛПНП и ЛПОНП на фоне достоверного снижения ЛПВП и смещения соотношения липидных фракций в сторону провоспалительного звена. Выявленные особенности течения СВР и нарушений липидного обмена характеризовались большей степенью тяжести состояния и ПОН и повышением уровня 28-суточной летальности.

Достоверное повышение концентраций метаболитов NO, артериального лактата и прокальцитонина на фоне высокого содержания СРБ, провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6 у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом сопровождалось снижением уровня ХС менее 2 ммоль/л, ЛПВП и ЛПНП, плазменных концентраций трансферрина и альбумина. Повышение к 10-м суткам уровня ТГ и ЛПОНП у пациентов с уровнем ХС менее 2 ммоль/л на фоне устойчиво низкой концентрации ЛПВП приводило к сдвигу соотношения липидных фракций в сторону провоспалительного звена. Сочетание выявленных нарушений липидного обмена с более высоким уровнем экстравазации альбумина может рассматриваться как дополнительное свидетельство в пользу более тяжелого течения СВР и более выраженной эндотелиальной дисфункции.

Повышение гликемии более 8.3 ммоль/л сопровождалось у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом достоверным повышением СРБ, ХС, ТГ и «провоспалительных» липидных фракций. Достоверного влияния на показатель 28-суточной летальности повышение гликемии более 8.3 ммоль/л у пациентов с абдоминальным сепсисом не оказывало.

Субпопуляционный анализ пациентов с абдоминальным сепсисом с разделением на подгруппы инфицированного панкреонекроза и распространенного перитонита показал наличие более выраженных нарушений в течении СВР у пациентов с инфицированным панкреонекрозом за счет достоверно более высоких уровней СРБ, увеличения концентрации

прокальцитонина, IL-6 и TNF- α . Обе подгруппы абдоминального сепсиса характеризовались наличием высокого уровня IL-8 и низкого уровня IL-4 на всех этапах сравнения. Уровень ТГ, ЛПНП и ЛПОНП был выше в подгруппе панкреонекроза. По сывороточной концентрации ХС и ЛПВП, которые были существенно ниже нормы, подгруппы между собой не отличались. Уровень 28-суточной летальности был достоверно выше в подгруппе пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Особенности пациентов с распространенным перитонитом было наличие более высоких уровней Д-димеров и МАУ, что могло быть косвенным признаком развития более выраженного эндотелиоза у больных этой подгруппы.

Патоморфологическое исследование сосудов сальника показало, что прогрессирование абдоминального сепсиса с развитием синдрома ПОН характеризовалось развитием деструкции стенки сосуда по типу некроза эндотелия и плазматического пропитывания с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек, более характерного для пациентов с распространенным перитонитом. У пациентов с инфицированным панкреонекрозом выявлено не только грубое повреждение эндотелия и эластичных структур сосудистой стенки, но и активное замещение жировой ткани соединительной, что является признаком активирования липолиза и может быть дополнительным свидетельством прогрессирующей иммунной ареактивности у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, повышающей риск неблагоприятного исхода.

Различия в течении и тяжести проявлений СВР и эндотелиальной дисфункции нашли свое подтверждение в результатах ROC-анализа, который показал, что наибольшей информативностью в оценке клинического исхода тяжелого абдоминального сепсиса в группе пациентов с распространенным перитонитом, кроме показателей тяжести состояния по шкалам APACHE II и SOFA, был уровень ЛПОНП - одного из активных участников развития и прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Глава 6. Влияние сбалансированных жировых эмульсий на течение системной воспалительной реакции и показатели липидного обмена у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом

На основании полученных данных об особенностях течения системной воспалительной реакции и выявленных нарушениях липидного обмена у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом встал вопрос о возможностях коррекции выявленных нарушений. С целью оценки эффективности применения сбалансированных жировых эмульсий у данной категории пациентов было проведено открытое, проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование, у 75 человек с абдоминальным сепсисом (инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом). Все пациенты имели абсолютные показания для раннего назначения парентерального питания. Далее из исследования были исключены 12 больных, у которых по разным причинам не был соблюден протокол. Таким образом, в основную группу был включен 31 пациент с тяжелым абдоминальным сепсисом (17 с распространенным перитонитом, у 14 – с инфицированным панкреонекрозом), которым проводили парентеральное питание, включающее сбалансированную жировую эмульсию (ЖЭ) третьего поколения, обогащенную ω -3 жирными кислотами типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 (Липоплюс, МСТ/ЛСТ/ ω -3, 20% p-p) в течение 7 суток. Группу контроля составили 32 пациента с тяжелым абдоминальным сепсисом (17 – с распространенным перитонитом, 15 – с инфицированным панкреонекрозом), которым проводилось парентеральное питание с использованием 20% p-ра жировой эмульсии второго поколения типа МСТ/ЛСТ (Липофундин, МСТ/ЛСТ, 10% p-p).

Исходно, а также на 3-и, 5-е и 7-е сутки в обеих группах проводилась оценка тяжести состояния и выраженности полиорганной дисфункции по шкалам APACHE II и SOFA, исследование сывороточного уровня СРБ, метаболитов NO, артериального лактата, Д-димеров, прокальцитонина, интерлейкинов IL-8, IL-6, TNF- α , IL-4, уровня триглицеридов, холестерина, липидных фракций, гликемии, альбумина и трансферрина.

По возрасту группы сравнения между собой не отличались (таблица 6.1). При отсутствии исходных различий по тяжести состояния с оценкой по шкале APACHE II у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида ЖЭ была выявлена достоверная разница по этому показателю на 7-е сутки: в группе пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ, тяжесть состояния по шкале APACHE II была ниже – 13 (10.5; 15) баллов в группе МСТ/ЛСТ/ ω -3 против 15 (13; 20) баллов в группе МСТ/ЛСТ, $p=0.051$.

Таблица 6.1 – Сравнительная характеристика тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=32) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ ω -3 (n=31) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		46 (39; 57)	41.5 (34.5; 53.5)	0.234
к/д ОРИТ, сутки		10.5 (7; 14)	12 (8; 16)	0.121
к/д госпитальный, сутки		23 (15; 30)	27.5 (14.5; 33)	0.262
к/д ИВЛ, сутки		7 (3; 13)	8.5 (5.5; 14.5)	0.219
APACHE II, баллы	1	16 (12; 19)	15 (13.5; 18)	0.585
	3	14 (12; 17)	13.5 (11.5; 16)	0.534
	5	14 (10; 18)	14 (11.5; 16)	0.497
	7	15 (13; 20)	13 (10.5; 15)	0.051
SOFA, баллы	1	4.5 (3; 7)	5 (3; 6)	0.643
	3	5 (3; 8)	5 (3; 6.5)	0.748
	5	5 (2; 8)	5 (3; 6)	0.856
	7	5 (2; 8)	5 (2; 8)	0.532

P – достоверность различий между группами

В группе с использованием ЖЭ типа МСТ/ЛСТ достоверных изменений показателя АРАСНЕ II на этапах исследования в сравнении с исходными данными не выявлено, а в группе с использованием ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 он достоверно снижался в сравнении с исходными данными на 7-е сутки ($p=0.037$) (рисунок 6.1).

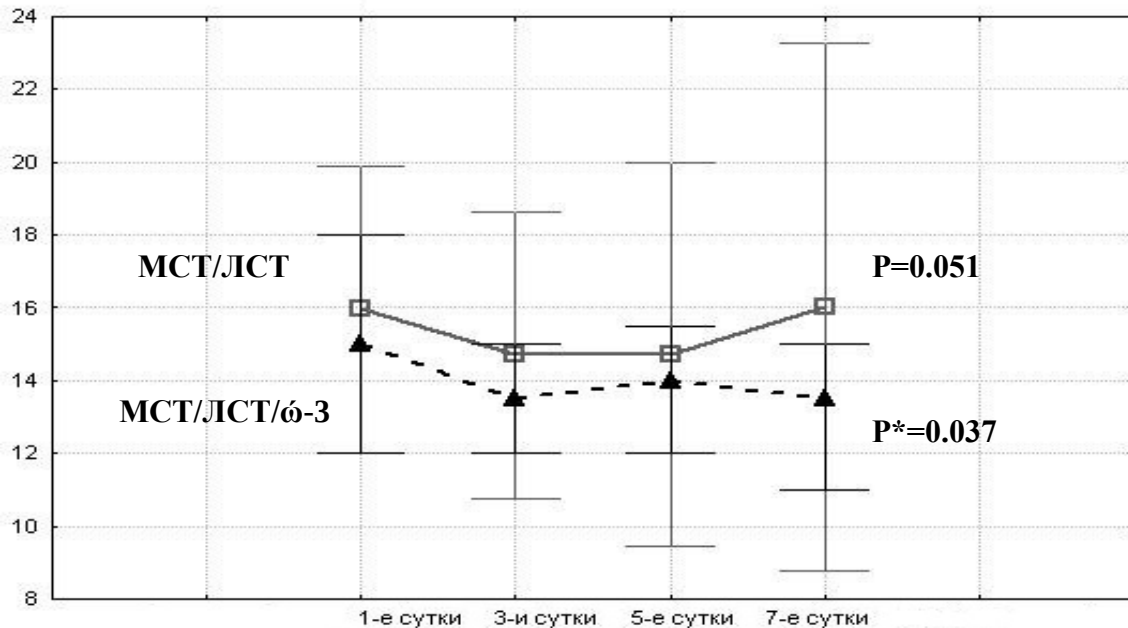


Рисунок 6.1. Динамика тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы): P - достоверность между группами; P* - достоверность в группе с использованием МСТ/ЛСТ/ ω -3 на этапах исследования в сравнении с исходными данными.

Динамика выраженности проявлений ПОН с оценкой по шкале SOFA показала отсутствие достоверных отличий между группами сравнения на всех этапах исследования (таблица 6.1), несмотря на более низкие средние значения этого показателя в группе пациентов, получавших сбалансированные ЖЭ (рисунок 6.2).

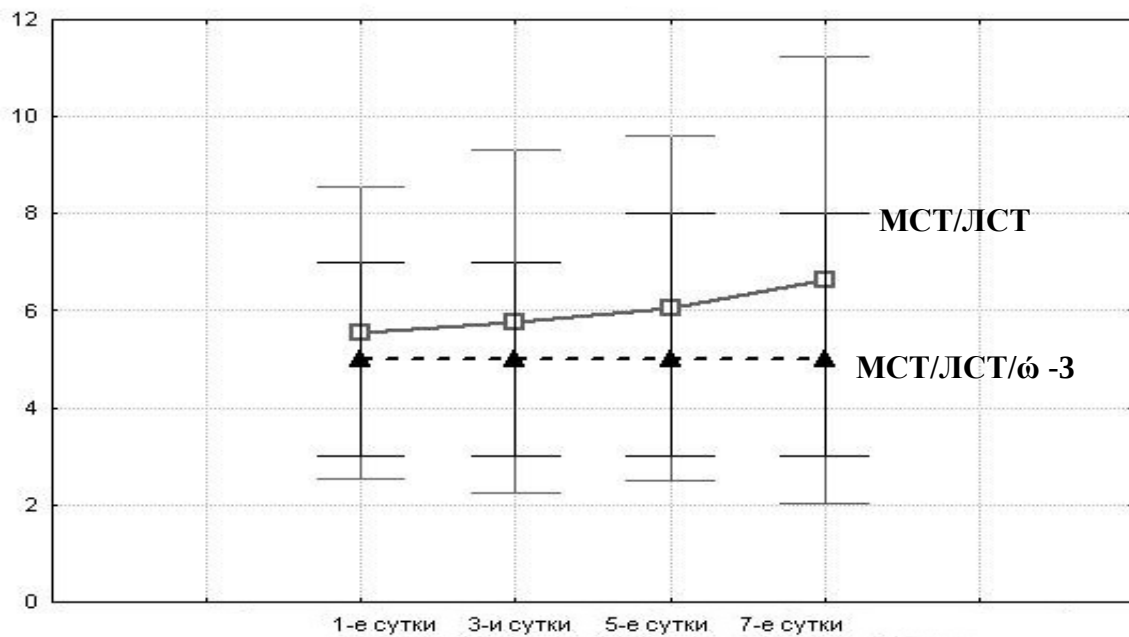


Рисунок 6.2. Динамика шкалы SOFA у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы).

Сравнительная характеристика изменений маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции представлены в таблице 6.2. Достоверных отличий по уровню СРБ между группами не выявлено. В обеих группах динамика сывороточной концентрации СРБ была однотипной и характеризовалась достоверным снижением этого показателя в сравнении с исходными данными, начиная с 5-х суток и далее, $p < 0.05$. Достоверные отличия по исходному содержанию в сыворотке крови метаболитов NO в группах сравнения отсутствовали. Начиная с 3-х суток выявлено повышение этого показателя в контрольной группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, достоверно отличающееся на 5-е и 7-е сутки от группы пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ. Достоверных изменений уровня метаболитов NO на этапах сравнения в группе пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ, не выявлено, а в контрольной группе этот показатель повышался к 7-м суткам в сравнении с исходными данными ($p = 0.044$).

Таблица 6.2 - Сравнительная характеристика показателей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=32) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ω-3 (n=31) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	175 (115.3; 223)	183.7 (132.2; 215.9)	0.917
	3	182 (115.3; 212.9)	180.01 (129.4; 205.4)	0.821
	5	149.3 (68.9; 185.4)	130.25(66.9; 181.2)	0.640
	7	105.7 (69.9; 153.7)	106.6 (56.7; 155.5)	0.995
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.36 (3.65; 6.5)	4.4 (3.3; 6.2)	0.474
	3	4.86 (4; 6.75)	4.5 (4.1; 5.9)	0.146
	5	6 (3.85; 7.7)	4.4 (3.8; 5.8)	0.059
	7	6.46 (4.6; 8)	4.6 (3.6; 6.9)	0.031
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.75 (1.15; 3.75)	1.55 (0.65; 2.2)	0.079
	3	2 (1.1; 4.75)	1.2 (0.6; 1.95)	0.014
	5	2.3 (1.38; 3)	1.25 (0.5; 2.4)	0.036
	7	3.6 (1.4; 5.2)	1.5 (0.75; 2.05)	0.003
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	6.22 (2.84; 8.32)	4.97 (3.74; 8.73)	0.888
	3	5.65 (2.64; 7.2)	4.78 (3.52; 7.24)	0.757
	5	4.5 (2.66; 6.47)	3.96 (2.2; 7.2)	0.876
	7	3.38 (2.07; 4.5)	4.64 (2.44; 8.52)	0.024
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	1.4 (1; 1.8)	1.3 (0.92; 4.1)	0.686
	3	3 (1.2; 4.8)	1.56 (0.7; 2.96)	0.659
	5	3.3 (1.2; 5.4)	1.78 (0.86; 2.49)	0.198
	7	3.3 (1.7; 4.8)	1.94 (0.66; 3.54)	0.857
IL-8, пг/мл (<30)	1	80 (35; 198.6)	42 (23.3; 111.7)	0.152
	3	124.9 (45; 250)	37.1 (18; 206)	0.030
	5	114 (28; 210)	53 (17.7; 245.6)	0.056
	7	51 (27; 202)	51.5 (18; 246.2)	0.751
IL-6, пг/мл (<30)	1	260 (233.5; 323.5)	270 (185; 301)	0.578
	3	244 (113; 360.5)	301 (290; 301)	0.471
	5	292.5 (174.5; 411)	301 (125; 301)	0.449
	7	96 (31; 323)	301 (125; 301)	0.181
TNF-α, пг/мл (<2.5)	1	4 (0; 4.2)	4 (0; 5)	0.147
	3	4 (0; 5.5)	1.9 (0; 4.1)	0.170
	5	3 (0.5; 4)	1 (0; 13)	0.324
	7	3.65 (1; 4)	1.45 (0; 11.2)	0.173
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.5 (1; 8)	1.2 (0; 9.9)	0.176
	3	1.5 (1; 10)	1.35 (0; 9.9)	0.278
	5	1.5 (1; 9.9)	1.35 (0; 6.4)	0.237
	7	4.9 (1; 9.9)	1.45 (0; 5.65)	0.177

P – достоверность различий между группами

Концентрация артериального лактата была достоверно ниже в группе пациентов, получавших сбалансированные ЖЭ, начиная с 3-х суток исследования (таблица 6.2). Причем в группе пациентов, получающих ЖЭ

второго поколения (МСТ/ЛСТ), показатель артериального лактата достоверно повышался от 1-х к 7-м суткам исследования, превышая нормальные значения (от 1.75 (1.15; 3.75) ммоль/л до 3.6 (1.4; 5.2) ммоль/л, $p=0.031$). Динамики этого показателя в основной группе на этапах исследования не выявлено.

Содержание Д-димеров в сыворотке крови пациентов при отсутствии достоверных отличий между группами сравнения в 1-е – 5-е сутки имело достоверную разницу к 7-м суткам: 3.38 (2.07; 4.5) мкг/мл в группе пациентов, получавших ЖЭ МСТ/ЛСТ, против 4.64 (2.44; 8.52) мкг/мл в группе пациентов со сбалансированными ЖЭ, $p=0.024$ (таблица 6.2). В отличие от контрольной группы, где уровень Д-димеров достоверно снижался в сравнении с исходными данными к 5-м ($p=0.019$) и 7-м ($p=0.001$) суткам, в основной группе достоверных изменений этого параметра на этапах исследования не происходило.

Анализ изменений сывороточного уровня интерлейкинов показал отсутствие достоверных отличий между группами по уровню прокальцитонина, средние значения которого были выше в группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, на 3-7-е сутки (таблица 6.2). Концентрация провоспалительного IL-8 была ниже в группе пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ, с достоверным отличием по этому показателю в сравнении с пациентами контрольной группы на 3-и ($p=0.030$) и 5-е ($p=0.056$) сутки (рисунок 6.3). Достоверных изменений уровней IL-6, TNF- α и IL-4 между группами сравнения не выявлено.

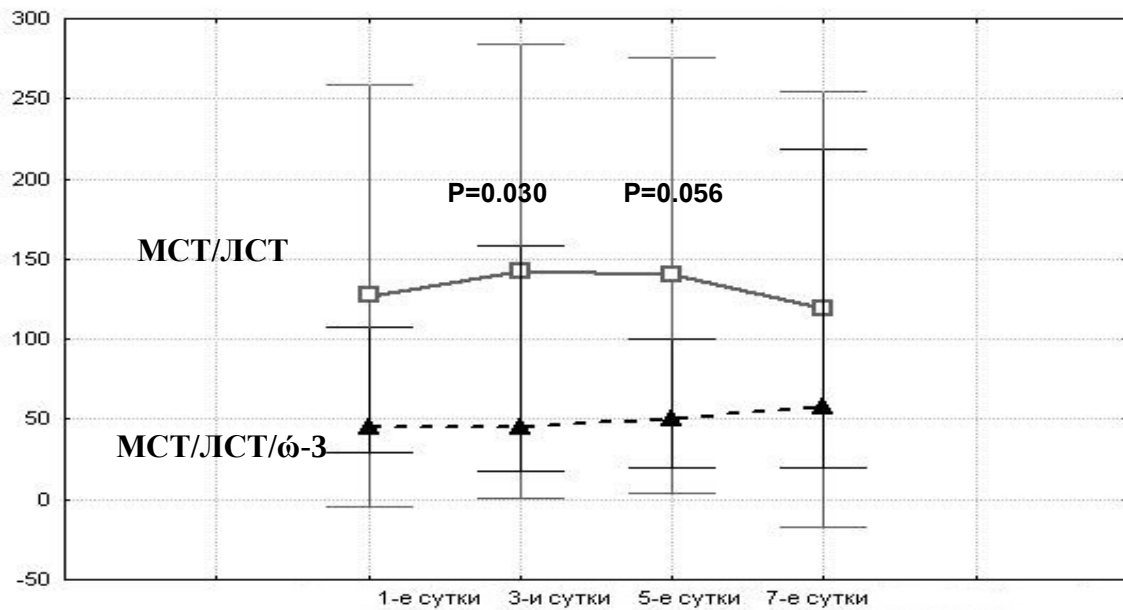


Рисунок 6.3. Изменение уровня IL-8 у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от типа жировой эмульсии ($M \pm \delta$, пг/мл); P – достоверность между группами.

Таким образом, группа пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3, в сравнении с группой больных, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, характеризовалась достоверно более низким уровнем метаболитов NO, артериального лактата и провоспалительного цитокина IL-8 на фоне отсутствия достоверной разницы по сывороточным концентрациям СРБ, IL-6, IL-4. Необходимо отметить, что средние значения прокальцитонина и TNF- α были выше в группе пациентов, получавших ЖЭ второго поколения (МСТ/ЛСТ), хотя достоверной разницы по этим показателям не выявлено.

Изменения показателей липидного обмена, гликемии, сывороточных уровней альбумина и трансферрина у групп пациентов с абдоминальным сепсисом при использовании различных типов ЖЭ, как компонента парентерального питания, представлены в таблице 6.3.

Таблица 6.3 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=32) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ω-3 (n=31) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.75(1.31; 2.1)	1.88 (1.6; 2.3)	0.368
	3	1.7 (1.41; 1.96)	1.77 (1.46; 2.25)	0.322
	5	1.6 (1.2; 2.06)	1.76 (1.35; 2.3)	0.469
	7	1.6 (1.1; 2.2)	1.93 (1.66; 2.95)	0.007
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.48 (1.12; 2.21)	1.62 (1.18; 2.28)	0.556
	3	1.49 (1.07; 2.02)	1.56 (1.01; 2.35)	0.675
	5	1.92 (1.23; 2.4)	1.47 (1.16; 2.63)	0.422
	7	1.89 (1.41; 2.62)	2.25 (1.24; 3.24)	0.347
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.32 (0.25; 0.55)	0.32 (0.21; 0.46)	0.685
	3	0.31 (0.24; 0.45)	0.36 (0.24; 0.45)	0.826
	5	0.3 (0.2; 0.42)	0.4 (0.21; 0.5)	0.457
	7	0.26 (0.15; 0.43)	0.4(0.25; 0.6)	0.010
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.09 (0.6; 1.3)	0.85 (0.7; 1.36)	0.856
	3	0.96 (0.4; 1.3)	0.85 (0.46; 1.4)	0.630
	5	1 (0.2; 1.2)	0.72 (0.35; 1.36)	0.984
	7	0.61 (0.45; 1.2)	0.99 (0.5; 1.38)	0.321
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.69 (0.43; 0.97)	0.75 (0.54; 1.02)	0.717
	3	0.68 (0.42; 0.97)	0.67 (0.44; 0.97)	0.885
	5	0.81 (0.56; 1.09)	0.65 (0.51; 1.07)	0.775
	7	0.86 (0.62; 1.15)	0.78 (0.56; 1.48)	0.356
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8.65 (6.8; 10.1)	8.1 (6.45; 10.3)	0.741
	3	8.4 (6.8; 10.5)	6.85 (5.95; 11.7)	0.125
	5	8.05 (6; 11.2)	7.2 (5.5; 9.8)	0.472
	7	7.95 (6.7; 9.9)	7.55 (5.2; 9.8)	0.484
Альбумин, г/л (>35)	1	23.1 (19.7; 26)	22 (18.8; 26.2)	0.540
	3	20.6 (18.7; 24.9)	22.5 (19; 24.8)	0.588
	5	22.5 (19.7; 25)	22.7 (18.5; 25.8)	0.919
	7	23.3 (20; 25.6)	24.1 (21.9; 27.1)	0.304
Трансферрин, г/л (2-3.6)	1	0.76 (0.76; 0.76)	0.94 (0.84; 1.14)	0.500
	3	0.76 (0.76; 0.76)	0.94 (0.77; 1.11)	0.500
	5	0.87 (0.87; 0.87)	0.97 (0.86; 1.12)	0.500
	7	0.84 (0.84; 0.84)	0.88 (0.77; 0.98)	0.833

P – достоверность различий между группами

В группе пациентов, получавших сбалансированные ЖЭ, к 7-м суткам терапии выявлено достоверное повышение уровня ХС по сравнению с контрольной группой (1.93 (1.66; 2.95) ммоль/л против 1.6 (1.1; 2.2) ммоль/л, $p = 0.007$). В обеих группах содержание ХС было значительно ниже

нормальных величин (таблица 6.3). По сывороточной концентрации ТГ, которая находилась в пределах нормы, группы сравнения между собой не отличались. В обеих группах выявлена тенденция к повышению ТГ к 7-м суткам в сравнении с исходными данными. Анализ фракций β -ЛП показал снижение концентрации ЛПВП в 3-5 раз и ЛПНП более чем в 2 раза в обеих группах относительно нормальных показателей на всех этапах исследования. К 7-м суткам в группе с применением ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 выявлена достоверно более высокая сывороточная концентрация «антивоспалительной» фракции β -ЛП ЛПВП в сравнении с группой, где использовалась ЖЭ типа МСТ/ЛСТ ($p=0.010$). Причем в группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, уровень ЛПВП достоверно снижался к 7-м суткам в сравнении с исходными данными ($p=0.018$), а в группе с использованием сбалансированных ЖЭ достоверного изменения этого показателя на фоне терапии не происходило. Содержание ЛПОНП было в пределах нормы в обеих группах. Достоверной разницы между группами по уровню ЛПНП и ЛПОНП не выявлено. Уровень гликемии, сывороточных концентраций альбумина и трансферрина между группами достоверно не отличался. Концентрация альбумина в обеих группах повышалась к 7-м суткам ($p<0.05$).

Достоверных различий по длительности госпитализации в ОРИТ, в стационаре и продолжительности ИВЛ в исследуемых группах мы не выявили (таблица 6.1). По показателю 28-суточной летальности достоверных отличий между группами также не было выявлено ($p=0.867$).

Таким образом, клиническая оценка эффективности метода коррекции нарушений липидного обмена и тяжести проявлений СВР при тяжелом абдоминальном сепсисе с помощью сбалансированных жировых эмульсий показала, что в группе пациентов, получавших обогащенные ω -3 жирными кислотами ЖЭ, выявлены более низкие показатели тяжести состояния по шкале APACHE II к 7-м суткам. Кроме того, к 7-м суткам выявлены достоверно более высокий уровень холестерина и «антивоспалительной»

фракции β -ЛП - ЛПВП, а также достоверно более низкий уровень лактата, метаболитов NO и IL-8 в сравнении с контрольной группой, что подтверждает предположение о возможном положительном влиянии сбалансированных жировых эмульсий на соотношение анти- и провоспалительных медиаторов воспаления и, соответственно, на течение тяжелой системной воспалительной реакции при сепсисе.

Для более углубленного анализа изменений показателей системной воспалительной реакции, эндотелиальной дисфункции и липидного обмена у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом было проведено сравнительное изучение исследуемых параметров в подгруппах инфицированного панкреонекроза (далее – панкреонекроз) и распространенного перитонита (далее – перитонит) в зависимости от типа ЖЭ.

В виду отсутствия различий между группами по показателям прокальцитонина, IL-6 и трансферрина, эти параметры были исключены из дальнейших рассуждений.

По возрасту, длительности ИВЛ и продолжительности госпитализации в ОРИТ и стационаре пациенты группы панкреонекроза, поделенной на две подгруппы в зависимости от типа используемой ЖЭ, достоверно между собой не отличались (таблица 6.4). К 7-м суткам на фоне проводимого парентерального питания в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, выявлены достоверно меньшие значения показателя тяжести состояния по шкале APACHEII в сравнении с подгруппой пациентов, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ: 13 (11; 15) баллов против 17.5 (8; 22) баллов, $p=0.049$ (рисунок 6.4).

Таблица 6.4 - Сравнительная оценка тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=15) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѳ-3 (n=14) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		43.5 (32; 59)	38 (32; 50)	0.364
к/д ОРИТ, сутки		12.5 (9.5; 15.5)	9 (8; 15)	0.663
к/д госпитальный, сутки		22.5 (13.5; 37.5)	29 (14; 37)	0.787
к/д ИВЛ, сутки		10 (5.5; 15)	7 (3; 14)	0.510
APACHE II, баллы	1	16.5 (12.5; 18.5)	15 (15; 18)	0.912
	3	13 (11.5; 17.5)	14 (12; 16)	0.502
	5	14 (9.5; 20)	14 (12; 17)	0.618
	7	17.5 (8; 22)	13 (11; 15)	0.049
SOFA, баллы	1	6 (4; 8.5)	5 (3; 7)	0.369
	3	8 (4; 10.5)	5 (3; 7)	0.041
	5	8 (3; 10)	5 (3; 10)	0.047
	7	9 (3; 10.5)	5 (3; 10.5)	0.049

P – достоверность различий между подгруппами

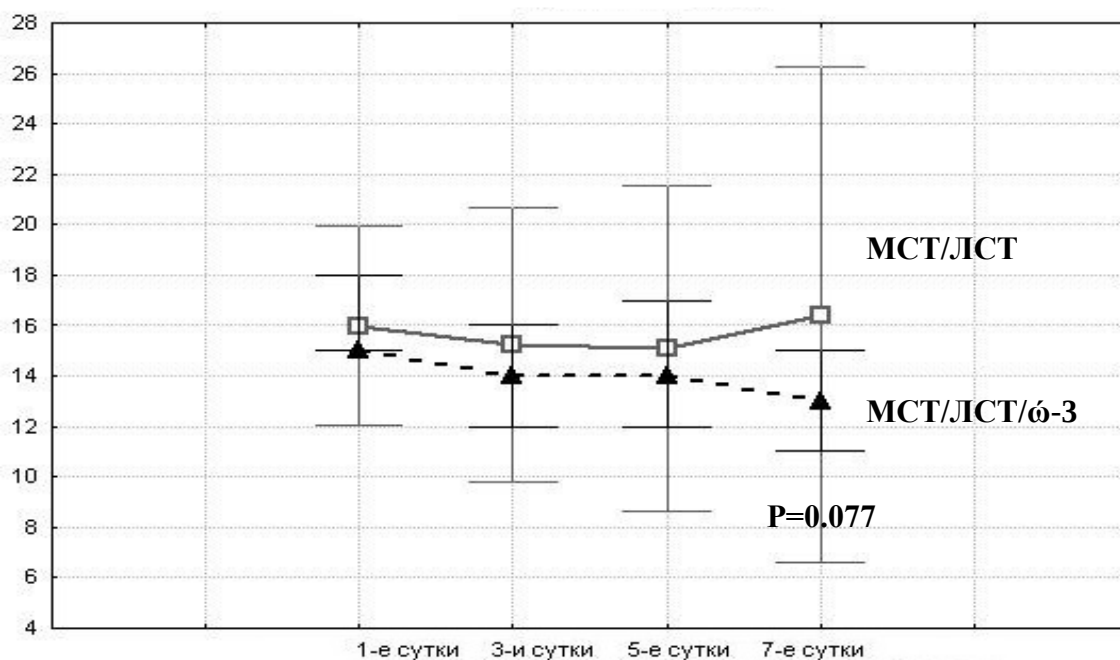


Рисунок 6.4. Динамика тяжести состояния по шкале APACHE II у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы): P – достоверность в сравнении с исходными данными в подгруппе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ѳ-3.

Анализ динамики тяжести ПОН по шкале SOFA в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, выявил достоверное снижение этого параметра к 3-м ($p=0.047$), 5-м ($p=0.047$) и 7-м ($p=0.049$) суткам в сравнении с подгруппой пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ (рисунок 6.5).

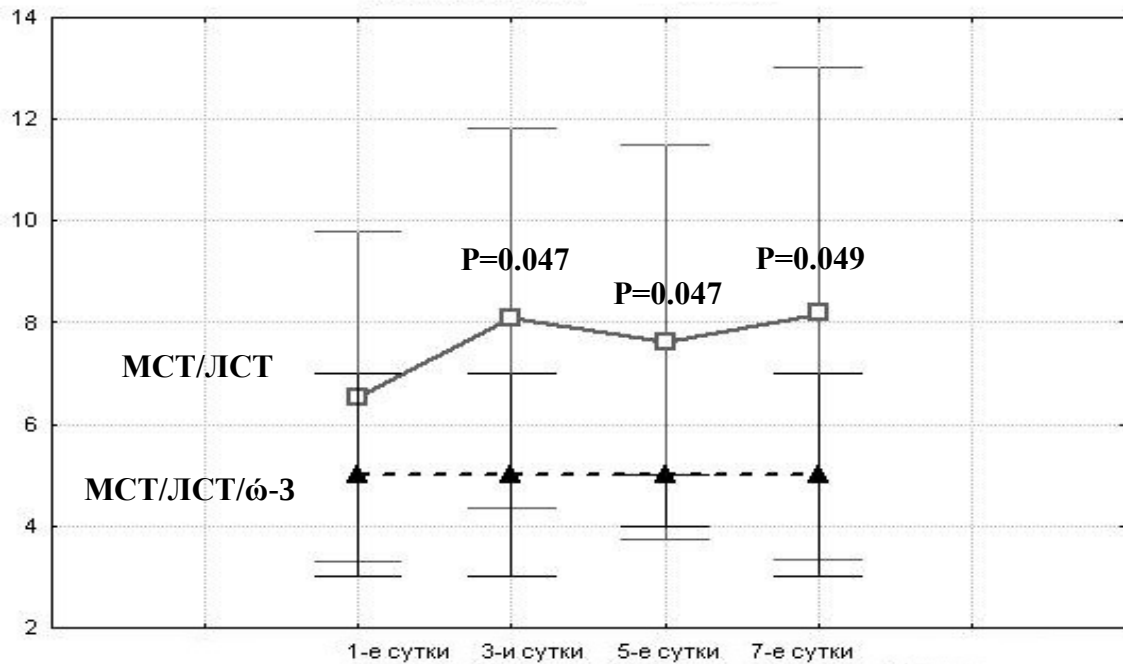


Рисунок 6.5. Динамика тяжести ПОН по шкале SOFA у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы): P – достоверность между подгруппами сравнения.

Результаты сравнительного анализа маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции у пациентов с панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии представлены в таблице 6.5. Достоверной динамики уровня СРБ в сравниваемых подгруппах на этапах исследования не выявлено. В обеих подгруппах концентрация СРБ снижалась в сравнении с исходными данными к 7-м суткам ($p < 0.05$). По сывороточному уровню метаболитов NO достоверной разницы между группами сравнения не отмечалось, но обращают на себя внимание более высокие средние значения этого показателя в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ.

Таблица 6.5 - Сравнительная характеристика показателей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от вида жировой эмульсии

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=15) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѳ-3 (n=14) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	183 (100.2; 302.5)	180.2 (175.5; 206.1)	0.829
	3	148 (115.3; 191.9)	152.2 (128.4; 213.9)	0.707
	5	89.2 (72.4; 222.9)	125.2 (90.3; 217.9)	0.324
	7	114.2 (72.1; 159.4)	119.8 (78.5; 143.2)	0.387
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	5.7 (3.7; 8.6)	4.5 (3.2; 6.5)	0.594
	3	5.7 (4; 9.2)	4.8 (3.2; 7.1)	0.737
	5	4.3 (3.8; 9.9)	4.1 (3.8; 6.9)	0.316
	7	6.6 (3.9; 7.8)	4.9 (3.3; 7.5)	0.265
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	2.75 (0.7; 4.8)	1.6 (0.9; 3.1)	0.509
	3	2.4 (0.9; 5.4)	1.1 (0.6; 2.2)	0.024
	5	2.9 (1.6; 4)	1.2 (0.4; 3.6)	0.110
	7	2.4 (2.2; 6.5)	1.4 (0.4; 3.3)	0.019
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.97 (7.51; 3.2)	4.99 (10.34; 3.84)	0.493
	3	5.97 (8.08; 3.2)	4.99 (9.48; 3.34)	0.524
	5	2.17 (3.36; 1.91)	4.32 (7; 2.35)	0.142
	7	2.17 (3.38; 1.91)	4.76 (9.13; 2)	0.055
IL-8, пг/мл (<30)	1	97 (46.9; 297.4)	70 (23.3; 166.3)	0.318
	3	97 (35; 297.4)	70 (13; 238.9)	0.634
	5	61.3 (27; 172.6)	25 (18; 100)	0.230
	7	60 (27; 200.3)	25 (18; 246.2)	0.755
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	4 (4; 4)	3.6 (0; 14.9)	0.943
	3	5 (4; 8)	2.5 (0; 15.9)	0.966
	5	4 (3.5; 6)	5 (0; 15.9)	0.595
	7	4 (3.5; 6)	3 (0; 19.5)	0.625
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (1; 11.5)	1.2 (0; 9.9)	0.682
	3	1.5 (1; 10.9)	2.5 (0.9; 9.9)	0.904
	5	3.2 (0.5; 11)	1.7 (0; 4.9)	0.275
	7	3.2 (0.5; 10.4)	1.7 (0; 4.9)	0.421

P – достоверность различий между подгруппами

Концентрация артериального лактата также была выше на всех этапах исследования с достоверной разницей на 3-и ($p=0.024$) и 7-е ($p=0.019$) сутки в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, которым были назначены ЖЭ 2-го поколения (таблица 6.5). Динамики этого показателя в каждой из подгрупп в сравнении с исходными данными на этапах исследования не выявлено. При отсутствии отличий в первые 5 суток исследования содержание Д-димеров в

сыворотке крови было достоверно выше на 7-е сутки в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3.

Сравнительный анализ динамики интерлейкинов не выявил достоверных отличий между подгруппами сравнения по уровню IL-8, TNF-α, IL-4. Однако средние значения показателя IL-8 были выше в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ 2-го поколения, на всех этапах исследования (рисунок 6.6).

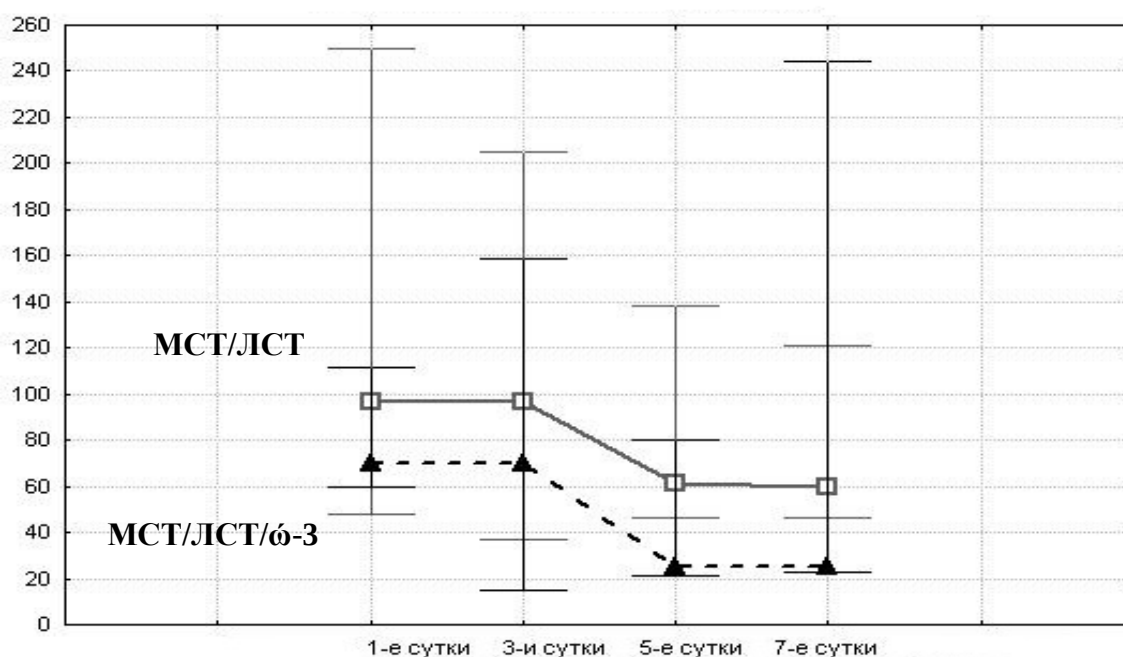


Рисунок 6.6. Сравнительная динамика концентрации IL-8 (медиана; границы межквартильного интервала; пг/мл) у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии.

Сравнительный анализ изменений показателей липидного обмена, гликемии и альбумина представлен в таблице 6.6. Уровень ХС был ниже нормальных показателей в обеих подгруппах пациентов с панкреонекрозом вне зависимости от вида назначенной ЖЭ. На 7-е сутки этот показатель был достоверно выше в подгруппе панкреонекроза, где пациенты получали сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3: 2 (1.5; 3.2) ммоль/л против 1.62 (1.1; 2.3) ммоль/л в группе пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ МСТ/ЛСТ, $p=0.032$.

Таблица 6.6 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина, гликемии у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от вида жировой эмульсии

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=15) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/Ѡ-3 (n=14) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.62 (1.3; 2.01)	1.9 (1.6; 2.8)	0.205
	3	1.7 (1.41; 2.01)	1.8 (1.45; 2.8)	0.407
	5	1.7 (1.3; 2.2)	2 (1.6; 2.5)	0.193
	7	1.62 (1.1; 2.3)	2 (1.5; 3.2)	0.032
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	2.21 (3.33; 1.37)	1.72 (1.19; 2.32)	0.955
	3	2.4 (3.45; 1.66)	2.11 (1.28; 2.68)	0.459
	5	2.38 (3.16; 1.54)	1.92 (1.41; 2.6)	0.969
	7	2.72 (1.43; 3.48)	2.59 (0.88; 3.22)	0.710
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.29 (0.19; 0.36)	0.41 (0.4; 0.45)	0.035
	3	0.26 (0.19; 0.39)	0.37 (0.27; 0.45)	0.048
	5	0.27 (0.21; 0.35)	0.49 (0.32; 0.61)	0.051
	7	0.17 (0.13; 0.41)	0.48 (0.34; 0.59)	0.013
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	0.85 (1.05; 0.35)	0.8 (1.33; 0.74)	0.286
	3	1 (1.2; 0.45)	0.7 (1.33; 0.33)	0.510
	5	1.1 (1.4; 0.31)	0.73 (1.36; 0.5)	0.579
	7	0.83 (1.4; 0.4)	1.18 (1.85; 0.5)	0.401
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	1.01 (1.53; 0.67)	0.81 (1.07; 0.59)	0.831
	3	1.01 (1.58; 0.71)	0.82 (1.2; 0.59)	0.223
	5	1.09 (1.45; 0.74)	0.78 (1.1; 0.62)	0.153
	7	1.25 (1.59; 0.66)	1 (1.48; 0.4)	0.867
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8.55 (10.1; 7.6)	10.1 (12; 7.3)	0.485
	3	8.5 (11.2; 7.55)	6.9 (11.6; 5.9)	0.362
	5	8.95 (12.35; 7.7)	9.1 (10.2; 6.3)	0.771
	7	9.3 (13.75; 7.25)	8.7 (10; 6.2)	0.314
Альбумин, г/л (>35)	1	20.4 (22.5; 18.9)	19.6 (27.3; 18)	0.869
	3	24 (27.2; 19.95)	23.8 (28.8; 17)	0.809
	5	23.2 (24.2; 19.85)	24.4 (26.1; 18.3)	0.675
	7	23.6 (28; 22.3)	25.6 (29.2; 22)	0.535

P – достоверность различий между подгруппами

Достоверных отличий по уровню ТГ между подгруппами не выявлено, причем в обеих подгруппах отмечается тенденция к росту этого показателя к 7-м суткам ($p=0.075$) в сравнении с исходными данными (таблица 6.6). В целом, содержание ЛПВП было существенно снижено в обеих подгруппах относительно нормального уровня, но сывороточный уровень ЛПВП был достоверно выше на всех этапах исследования в подгруппе пациентов с

панкреонекрозом, которые получали в качестве компонента парентерального питания ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3. Обращает внимание наличие тенденции к росту показателя ЛПВП в данной подгруппе к 7-м суткам в отличие от подгруппы пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, где этот параметр, напротив, имел тенденцию к снижению к 7-м суткам в сравнении с исходными данными. Концентрация ЛПНП была снижена в обеих подгруппах относительно нормы и не имела достоверных отличий между подгруппами. Уровень ЛПОНП находился в пределах нормальных величин и между подгруппами на этапах сравнения достоверно не отличался. По показателю гликемии достоверной разницы между подгруппами также не выявлено. Содержание альбумина в сыворотке крови пациентов с инфицированным панкреонекрозом, который был ниже нормы в обеих подгруппах на всех этапах исследования, достоверно повышалось в сравнении с исходными данными к 7-м суткам: от 19.6 (27.3; 18) г/л до 25.6 (29.2; 22) г/л ($p=0.003$) в группе с ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3; от 20.4 (22.5; 18.9) г/л до 23.6 (28; 22.3) г/л ($p=0.047$) в группе с ЖЭ типа МСТ/ЛСТ. Достоверных отличий между подгруппами сравнения по уровню альбумина не выявлено.

Таким образом, подгруппа пациентов с инфицированным панкреонекрозом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 в качестве компонента парентерального питания, характеризовалась в отличие от подгруппы пациентов с инфицированным панкреонекрозом, которым была назначена ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, достоверным снижением уровня артериального лактата, повышением ХС и ЛПВП на фоне более низких уровней IL-8, TNF-α. Выявленные различия в течении СВР и нарушениях липидного обмена сопровождались снижением показателя тяжести по шкале APACHE II к 7-м суткам и снижением показателя ПОН по шкале SOFA, начиная с 3-х суток от начала парентерального питания. Для подгруппы пациентов, получавших ЖЭ 2-го поколения, были характерны более высокие значения NO достоверное снижение уровня Д-димеров к 7-м

суткам, а также достоверно более низкие значения ХС и ЛПВП, причем последний показатель имел тенденцию к снижению, а также повышение ТГ на фоне проводимого парентерального питания.

Деление пациентов с распространенным перитонитом на подгруппы в зависимости от типа ЖЭ как компонента парентерального питания также не выявило различий между ними по возрасту и длительности госпитализации в стационаре (таблица 6.7).

Таблица 6.7 - Сравнительная оценка тяжести состояния и некоторых параклинических показателей у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѳ-3 (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Возраст, лет		46 (43; 54)	41.5 (35; 58)	0.450
к/д ОРИТ, сутки		11 (7; 14)	13.5 (9; 21)	0.050
к/д госпитальный, сутки		23 (25; 15)	29 (19; 32)	0.127
к/д ИВЛ, сутки		7 (3; 12)	11.5 (6; 16)	0.046
APACHE II, баллы	1	16 (13; 18)	15 (12; 18)	0.827
	3	14 (13; 15)	13 (11; 15)	0.547
	5	14 (11; 17)	13.5 (11; 15)	0.513
	7	16.5 (13; 19)	13.5 (10; 18)	0.052
SOFA, баллы	1	4 (3; 7)	4.5 (3; 7)	0.849
	3	3 (2; 7)	4.5 (2; 6)	0.299
	5	4 (2; 7)	4.5 (2; 8)	0.647
	7	3 (2; 8)	4 (2; 8)	0.924

P – достоверность различий между подгруппами

У пациентов с перитонитом, получавших сбалансированную ЖЭ на основе ѳ-3 ЖК, выявлены достоверно большая длительность ИВЛ и продолжительность госпитализации в ОРИТ. Анализ тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II показал достоверную разницу между сравниваемыми подгруппами на 7-е сутки: 13.5 (10; 18) баллов в подгруппе пациентов с перитонитом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѳ-3, против 16.5 (13; 19) баллов в подгруппе, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, p=0.052.

Достоверных изменений показателя тяжести АРАСНЕ II на этапах исследования в сравнении с исходными данными не выявлено, но в подгруппе со сбалансированными ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 этот показатель имел тенденцию к снижению ($p=0.09$), а в подгруппе с ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, напротив, - тенденцию к повышению (рисунок 6.7).

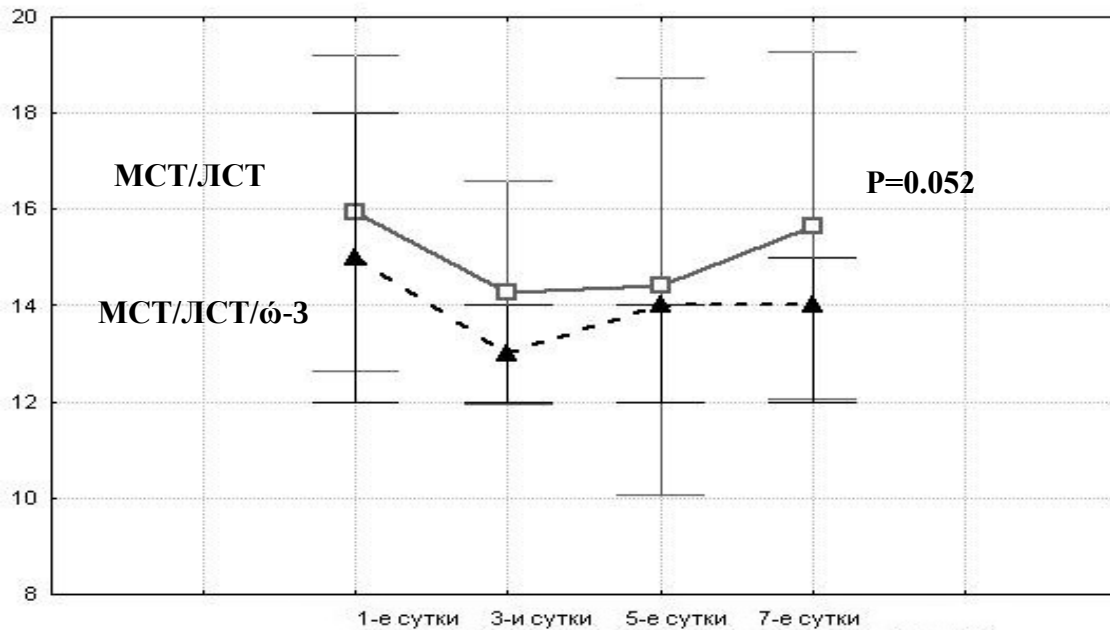


Рисунок 6.7. Динамика тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии на этапах исследования ($M \pm \delta$, баллы): P – достоверность между подгруппами сравнения.

Достоверной разницы в тяжести ПОН по шкале SOFA между подгруппами пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от типа ЖЭ не выявлено (рисунок 6.8).

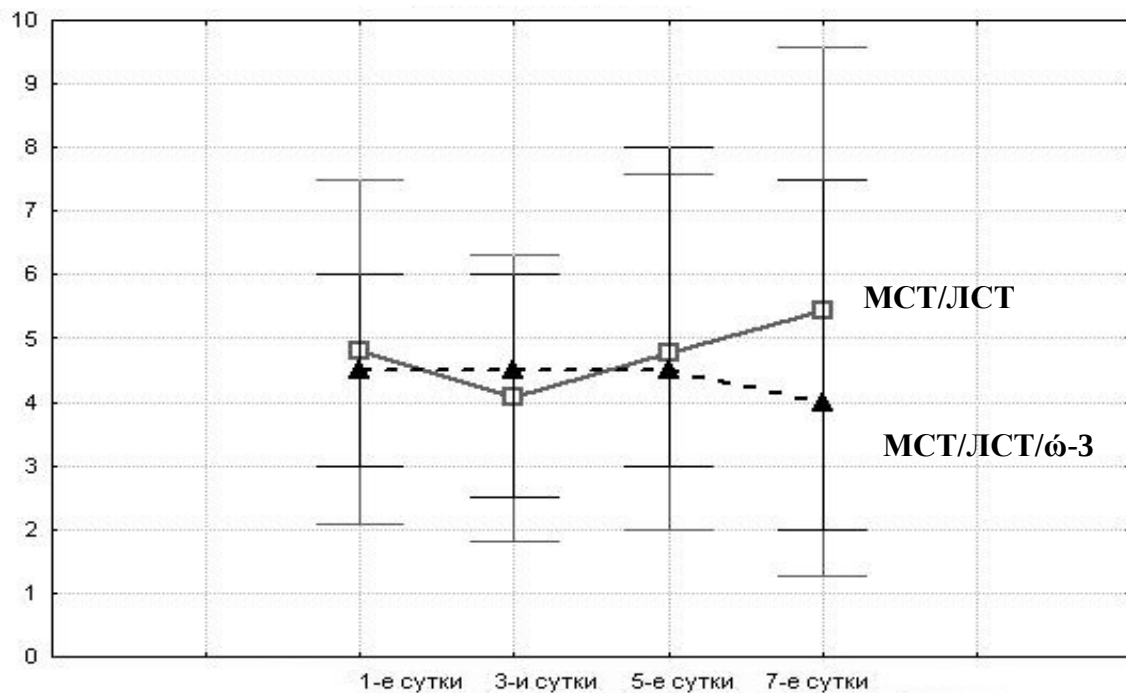


Рисунок 6.8. Динамика тяжести ПОН по шкале SOFA у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы).

Сравнительный анализ маркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции в подгруппе пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида ЖЭ представлен в таблице 6.8. По уровню СРБ достоверных отличий между подгруппами сравнения не выявлено. В подгруппе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, этот показатель достоверно снижался в сравнении с исходными данными, начиная с 5-х суток и далее ($p < 0.05$), а в подгруппе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, только с 7-х суток ($p < 0.05$). Сывороточная концентрация метаболитов NO исходно не имела отличий между подгруппами, но к 7-м суткам этот показатель повышался в подгруппе пациентов с перитонитом, которым были назначены ЖЭ 2-го поколения ($p = 0.030$), и был на этом этапе достоверно выше в сравнении с подгруппой пациентов с перитонитом, получавших сбалансированные ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3: 6.1 (4.6; 8) ммоль/л против 4 (3.6; 4.8) ммоль/л, $p = 0.013$.

Таблица 6.8 - Сравнительная характеристика показателей системной воспалительной реакции и эндотелиальной дисфункции у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѳ-3 (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
СРБ, мг/л (0-5)	1	164.8 (100.3; 213)	159.8 (190; 121.3)	0.711
	3	169.7 (80.3; 212.9)	136.4 (187.7; 68.4)	0.495
	5	105.7 (69.9; 169.2)	85.4 (172.2; 50.7)	0.509
	7	127.4 (70.4; 150.6)	80.5 (148; 55.2)	0.498
Метаболиты NO, мкмоль/л (<5.6)	1	4.15 (3.6; 6.4)	4.1 (3.3; 4.5)	0.419
	3	4.86 (4.2; 6.3)	4.5 (4.13; 6.1)	0.479
	5	5.1 (4; 7.8)	4.6 (3.8; 4.8)	0.087
	7	6.1 (4.6; 8)	4 (3.6; 4.8)	0.013
Лактат, ммоль/л (0.4-2.2)	1	1.94 (1.7;2.9)	1.1 (0.4;2)	0.031
	3	1.97 (1.5;2.8)	1.2 (0.4; 1.9)	0.165
	5	2.5 (1.4;3)	1.2 (0.4;2.1)	0.069
	7	2.65 (1.8;4.1)	1.6 (1;2.1)	0.023
Д-димеры, мкг/мл (0-0.5)	1	5.44 (2.6; 6.93)	5.4 (3.65; 8)	0.650
	3	2.9 (2.05; 6.57)	4.75 (2.63; 7.35)	0.372
	5	5 (3; 6.18)	3.96 (2.13; 7.4)	0.625
	7	3.79 (3.01; 4.5)	5.27 (2.58; 8.02)	0.051
IL-8, пг/мл (<30)	1	55.1 (18; 137.3)	41 (24.5; 91.5)	0.431
	3	102.5 (23.6; 195.6)	32.5 (17.85; 174.5)	0.407
	5	125.5 (69.7; 205.8)	51.5 (187; 17.5)	0.378
	7	82 (26; 156.2)	62.1 (17.7; 192.8)	0.384
TNF- α , пг/мл (<2.5)	1	2 (0; 4)	0 (0; 1.9)	0.809
	3	2.5 (0; 4.1)	0 (0; 3.5)	0.748
	5	2.5 (0; 4)	0 (0; 3.5)	0.712
	7	2.5 (0; 4)	0 (0; 7.6)	0.741
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	3.2 (0.5; 6.45)	1.25 (0; 3.25)	0.503
	3	3.85 (0.75; 9.45)	1.05 (0; 3.25)	0.242
	5	3.2 (0.25; 9.45)	1.25 (0.25; 3.9)	0.205
	7	5 (0; 9.9)	1.3 (0; 6.4)	0.211

P – достоверность различий между подгруппами

Уровень артериального лактата был выше на всех этапах исследования в подгруппе пациентов с перитонитом (таблица 6.8), которым была назначена ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, с достоверным отличием от подгруппы сравнения исходно ($p=0.031$) и на 7-е сутки ($p=0.023$). Кроме того этот показатель имел тенденцию к росту от 1-х к 7-м суткам ($p=0.08$) в отличие от подгруппы пациентов с перитонитом, которая получала сбалансированные ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѳ-3, где он не изменялся на этапах сравнения (рисунок 6.9).

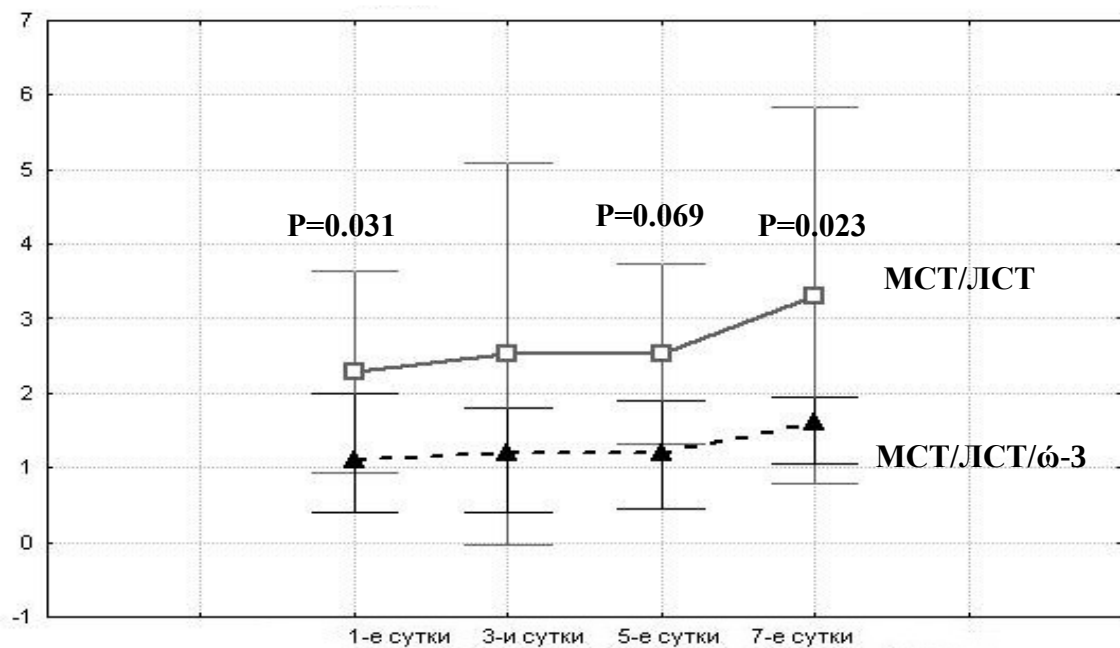


Рисунок 6.9. Сравнительная динамика уровня артериального лактата в подгруппах пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии ($M \pm \delta$, ммоль/л): P – достоверность между группами.

Уровень Д-димеров не имел исходных отличий между подгруппами. В подгруппе пациентов с перитонитом на фоне терапии сбалансированными ЖЭ 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ω-3 изменения этого показателя не происходило (таблица 6.8). В подгруппе пациентов, которые получали ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, содержание Д-димеров снижалось к 7-м суткам ($p=0.061$) и было достоверно меньше на этом этапе: 3.79 (3.01; 4.5) мкг/мл против 5.27 (2.58; 8.02) мкг/мл в группе с ЖЭ 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ω-3, $p=0.051$.

Достоверных отличий по уровню интерлейкинов между подгруппами пациентов с перитонитом, получавших различные ЖЭ, не выявлено (таблица 6.8). Тем не менее, уровень IL-8 был выше на всех этапах исследования в подгруппе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ (рисунок 6.10).

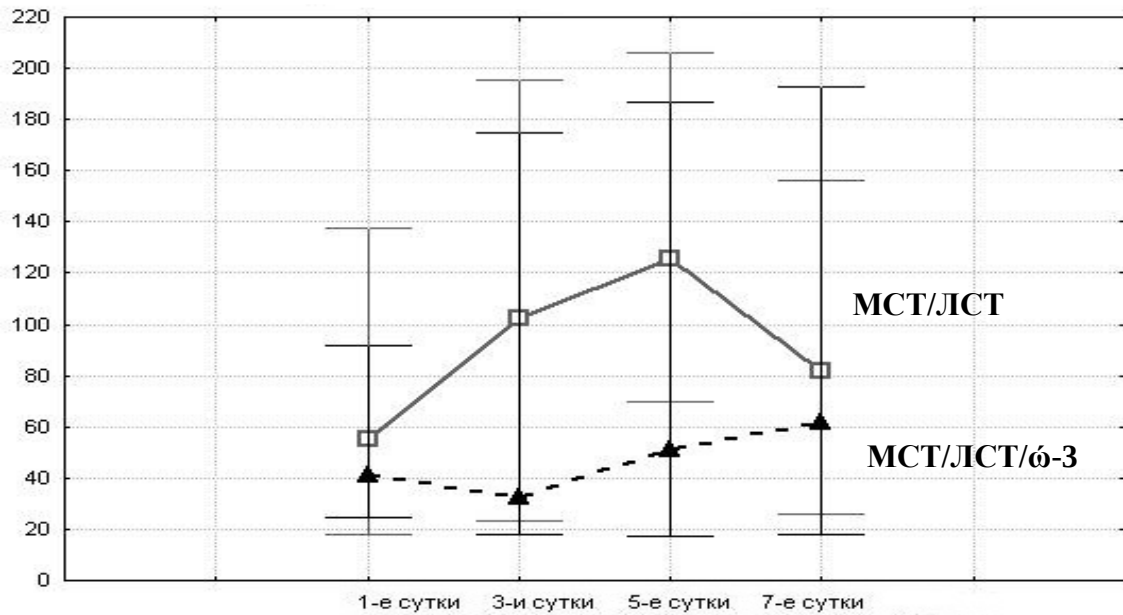


Рисунок 6.10. Сравнительная динамика концентрации IL-8 (медиана; границы межквартильного интервала; пг/мл) у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Сравнительная динамика показателей липидного обмена, гликемии и альбумина у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида ЖЭ представлена в таблице 6.9. Достоверных отличий между подгруппами сравнения по уровню ХС, который был значительно ниже нормального на всех этапах сравнения, не выявлено. Отличий по сывороточной концентрации ТГ также не было. Этот показатель был в пределах нормы в обеих подгруппах.

Таблица 6.9 - Сравнительная характеристика показателей липидного обмена, гликемии и альбумина у пациентов с распространенным перитонитом в зависимости от вида жировой эмульсии

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѳ-3 (n=17) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)	1	1.6 (1.3; 2.1)	1.88 (1.6; 2.1)	0.457
	3	1.6 (1.3; 1.7)	1.895 (1.7; 2.1)	0.127
	5	1.6 (1.2; 1.7)	1.83 (1.3; 2.3)	0.137
	7	1.6 (1.04; 2)	1.7 (1.4; 2.1)	0.352
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)	1	1.48 (0.91; 2.02)	1.64 (1.175; 2.44)	0.873
	3	1.3 (1.05; 1.9)	1.55 (1.21; 2.29)	0.152
	5	1.49 (0.94; 2.02)	1.29 (1.17; 2.76)	0.147
	7	1.92 (1.52; 2.11)	1.86 (1.23; 3.235)	0.102
ЛПВП, ммоль/л (>1.5)	1	0.55 (0.24; 0.66)	0.28 (0.19; 0.43)	0.022
	3	0.45 (0.24; 0.55)	0.3 (0.19; 0.43)	0.061
	5	0.42 (0.2; 0.57)	0.36 (0.25; 0.45)	0.628
	7	0.31 (0.15; 0.49)	0.25 (0.17; 0.54)	0.997
ЛПНП, ммоль/л (2.5-4.0)	1	1.02 (1.49; 0.6)	0.9 (1.13; 0.6)	0.621
	3	0.96 (1.4; 0.4)	0.9 (1.2; 0.69)	0.794
	5	0.84 (1.02; 0.2)	0.9 (1.4; 0.49)	0.552
	7	0.66 (1.01; 0.2)	0.99 (1.33; 0.54)	0.093
ЛПОНП, ммоль/л (0.27-1.04)	1	0.675 (0.87; 0.42)	0.73 (0.84; 0.54)	0.844
	3	0.6 (0.87; 0.48)	0.66 (0.78; 0.48)	0.632
	5	0.68 (0.93; 0.43)	0.6 (1.25; 0.51)	0.290
	7	0.77 (0.94; 0.49)	0.77 (1.2; 0.58)	0.156
Гликемия, ммоль/л (4.5-6.5)	1	8.6 (10.1; 6.3)	7.85 (8.3; 6)	0.635
	3	6.8 (10; 6.3)	7.4 (11.9; 6.3 0)	0.455
	5	6.6 (8.6; 5.4)	8.1 (10; 5.2)	0.098
	7	6.55 (8.9; 5.5)	7.95 (10.1; 4.9)	0.158
Альбумин, г/л (>35)	1	22.6 (23.9; 18)	22.8 (26.4; 18.9)	0.211
	3	20.3 (22.5; 17.5)	23.4 (24.5; 20)	0.153
	5	21.9 (25; 18)	21.7 (27.6; 19.3)	0.627
	7	22 (27.1; 19.9)	22.95 (27; 21.7)	0.691

P – достоверность различий между подгруппами

Анализ липидных фракций выявил наличие исходно достоверно большего уровня ЛПВП в подгруппе пациентов с перитонитом, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, который достоверно снижался к 7-м суткам терапии от 0.55 (0.24; 0.66) ммоль/л до 0.31 (0.15; 0.49) ммоль/л, $p=0.007$ (таблица 6.9). Достоверных отличий от подгруппы пациентов с перитонитом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѳ-3, по уровню ЛПВП на 3-и, 5-е и 7-е сутки не выявлено. По сывороточным

уровням ЛПНП и ЛПОНП подгруппы между собой не отличались. Концентрация глюкозы в крови пациентов обеих подгрупп также не имела достоверных отличий. Содержание альбумина в крови пациентов обеих подгрупп было снижено относительно нормального уровня и также не различалось между ними.

Таким образом, включение в протокол парентерального питания сбалансированной ЖЭ на основе ω -3 ЖК у пациентов с распространенным перитонитом сопровождалось снижением показателя тяжести по шкале APACHE II к 7-м суткам и не влияло на тяжесть ПОН. Вместе с тем, отмечено достоверное снижение сывороточного уровня метаболитов NO и уровня артериального лактата на фоне меньшего среднего уровня IL-8 и TNF- α на всех этапах сравнения. Существенного влияния на липидный статус у пациентов этой подгруппы мы не выявили в отличие от группы, пациенты которой получали ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, где на фоне проводимой терапии выявлены тенденция к повышению ТГ и достоверное снижение ЛПВП к 7-м суткам.

У пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом, получавшим ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3, отмечалось снижение СРБ, метаболитов NO и артериального лактата. При этом тяжесть состояния пациентов по шкале APACHE II в обеих подгруппах снижалась к 7-м суткам. В группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом использование ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 в качестве компонента парентерального питания сопровождалось снижением тяжести ПОН. Обращают на себя внимание различия в динамике сывороточного уровня СРБ при использовании ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3: прослеживается существенное снижение концентрации СРБ у пациентов с распространенным перитонитом к 5-м ($p=0.044$) и 7-м ($p=0.019$) исследования в сравнении с группой пациентов с инфицированным панкреонекрозом, где изменения показателя СРБ были менее выражены и достоверно снижались только к 7-м суткам ($p=0.034$). Динамика сывороточного уровня СРБ при использовании ЖЭ типа МСТ/ЛСТ была

однонаправленной: и в подгруппе пациентов с инфицированным панкреонекрозом, и в подгруппе пациентов с распространенным перитонитом снижение показателя СРБ выявлено к 5-м и 7-м суткам (рисунок 6.11).

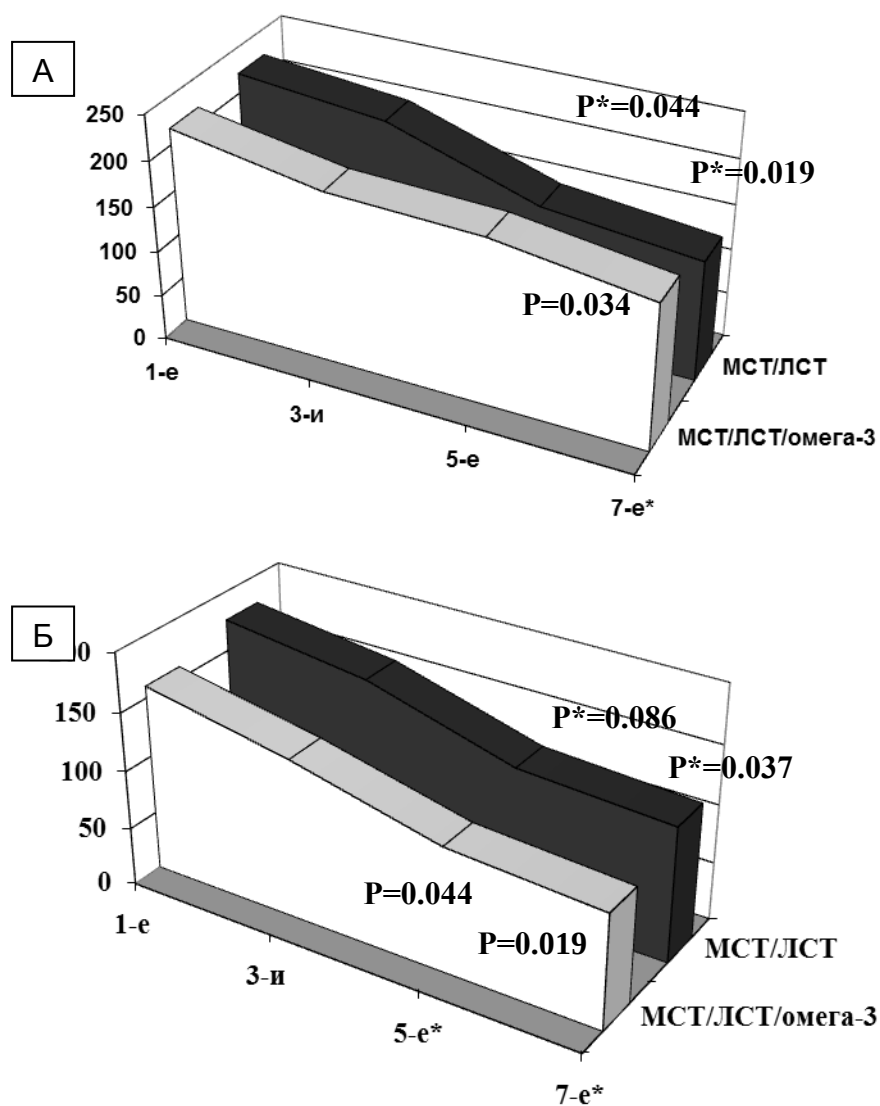


Рисунок 6.11. Изменение сывороточного уровня СРБ ($M \pm \delta$, мг/л) в группах пациентов с инфицированным панкреонекрозом (А) и распространенным перитонитом (Б) в зависимости от вида жировой эмульсии: P* - достоверность отличий в сравнении с исходным этапом в группах с использованием МСТ/ЛСТ; P - достоверность отличий в сравнении с исходным этапом в группах с использованием МСТ/ЛСТ/ω-3.

Изменение интерлейкинов было однонаправленным в обеих подгруппах: и у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, и у пациентов с распространенным перитонитом, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3. Средние показатели IL-8, TNF-α были ниже на всех этапах сравнения, но достоверных отличий от подгрупп пациентов, которым были назначены ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, не было выявлено.

По уровню ХС в подгруппах распространенного перитонита отличий не выявлено, а среди пациентов с инфицированным панкреонекрозом концентрация ХС повышалась к 7-м суткам в подгруппе больных, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3. Содержание ЛПВП также было достоверно выше у пациентов с инфицированным панкреонекрозом на фоне терапии сбалансированной ЖЭ на основе ω-3 ЖК на всех этапах исследования в отличие от подгруппы распространенного перитонита, где подобной динамики не выявлено. Кроме того, в подгруппе пациентов с распространенным перитонитом, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, выявлена динамика к снижению ЛПВП и ЛПНП к 7-м суткам терапии.

У пациентов с инфицированным панкреонекрозом, независимо от вида назначенной ЖЭ, выявлено однонаправленное повышение концентрации альбумина к 7-м суткам, а в группе распространенного перитонита изменений уровня альбумина не отмечалось. По уровню гликемии в подгруппах отличий не отмечалось.

Достоверные отличия по тяжести ПОН были выявлены только у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, получавших в качестве компонента терапии сбалансированные жировые эмульсии типа МСТ/ЛСТ/ω-3.

У пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, снижение уровня СРБ отмечалось к 7-м суткам, в то время как уровень лактата снижался уже на 3-и сутки. У пациентов с перитонитом, получавших

ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, концентрация СРБ снижалась к 5-м суткам, а уровень лактата только к 7-м суткам.

Обращает на себя внимание разнонаправленная динамика сывороточной концентрации IL-8: в группе панкреонекроза она имела тенденцию к снижению на 5-е сутки, а в группе перитонита – тенденцию к повышению на 5-е сутки, более выраженную у пациентов, получавших жировые эмульсии 2-го поколения.

В целом, можно говорить о более выраженном положительном влиянии сбалансированных жировых эмульсий на течение сепсиса у пациентов группы панкреонекроза в сравнении с группой перитонита, что проявлялось в повышении уровней ХС и «антивоспалительной» фракции β -ЛП ЛПВП к 7-м суткам в сравнении с контрольной группой, а также характеризовалось наличием достоверно более низких сывороточных концентраций лактата, метаболитов NO и IL-8. Последнее обстоятельство подтверждает имеющиеся данные о том, что сбалансированные жировые эмульсии снижают уровень провоспалительных медиаторов воспаления.

Вместе с тем, анализ выживаемости больных с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии показал отчетливую тенденцию к повышению выживаемости у больных с инфицированным панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3. (рисунок 6.12). В группе пациентов с распространенным перитонитом летальность не различалась ($p=0.880$).

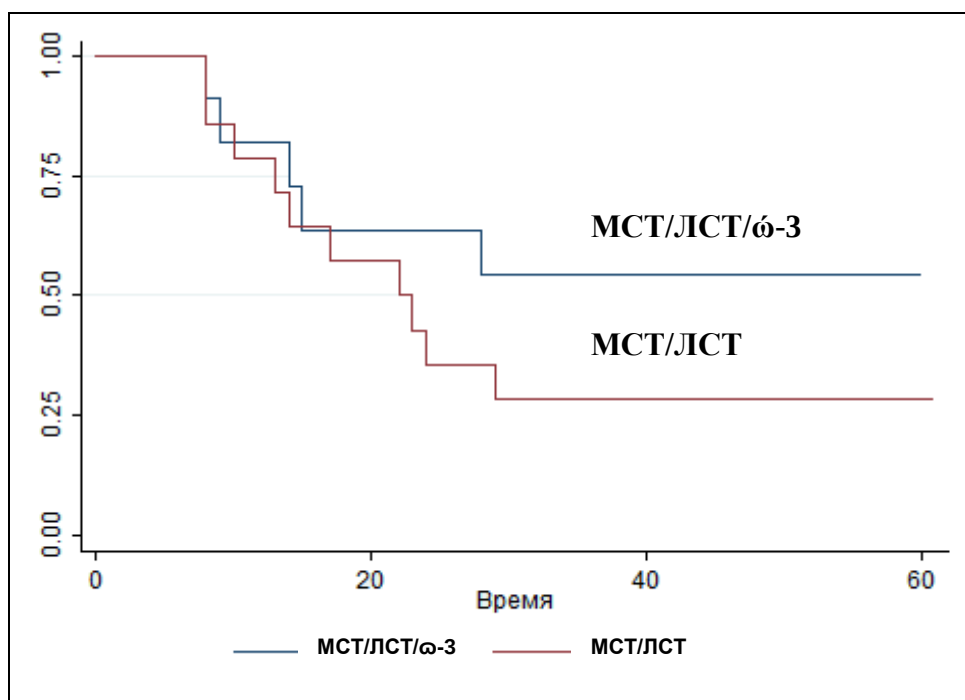


Рисунок 6.12. Кривые выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом при использовании различных видов ЖЭ в качестве компонента парентерального питания ($p=0.261$).

Резюме.

Использование сбалансированных ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 в качестве компонента парентерального питания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом сопровождалось повышением сывороточных уровней холестерина и ЛПВП, снижением концентраций артериального лактата, метаболитов оксида азота и провоспалительного IL-8 и тяжести состояния по шкале APACHE II, что свидетельствует о положительном влиянии сбалансированных жировых эмульсий на уровень провоспалительных медиаторов и течение системной воспалительной реакции при сепсисе.

Выявлены различия в ответе на проводимую терапию ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, обусловленные локализацией очага абдоминального сепсиса. Снижение сывороточного уровня СРБ было выявлено у пациентов независимо от происхождения сепсиса, однако в группе пациентов с перитонитом эта динамика была более выраженной. Использование ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 сопровождалось снижением синтеза IL-8 и TNF-α, чьи средние

концентрации и у пациентов с панкреонекрозом, и у пациентов с перитонитом были ниже в сравнении с таковыми в контрольных группах. Обращала на себя внимание разнонаправленная динамика сывороточной концентрации IL-8: в группе пациентов с панкреонекрозом она имела тенденцию к снижению на 5-е сутки, а в группе с перитонитом – тенденцию к повышению на 5-е сутки, но на всех этапах уровень IL-8 был выше у пациентов с абдоминальным сепсисом, получавших жировые типа МСТ/ЛСТ.

При анализе влияния сбалансированных ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 на показатели липидного обмена также выявлены различия в группах пациентов с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом. Так у пациентов группы панкреонекроза в отличие от группы перитонита отмечалось достоверное повышение уровней ХС и «антивоспалительной» фракции β-ЛП ЛПВП к 7-м суткам. В группе пациентов с распространенным перитонитом обращало на себя внимание отсутствие отрицательной динамики в изменениях уровня ЛПВП на фоне использования ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3.

По тяжести состояния с оценкой по шкале APACHE II пациенты с панкреонекрозом и перитонитом демонстрировали однонаправленную динамику к достоверному снижению этого показателя на 7-е сутки у всех пациентов, получающих сбалансированные жировые эмульсии типа МСТ/ЛСТ/ω-3. Достоверные отличия по тяжести ПОН с оценкой по шкале SOFA были получены только у пациентов с панкреонекрозом, получавших в качестве компонента парентерального питания ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3. Анализ выживаемости определил наличие отчетливой тенденции к повышению этого показателя только в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом. Достоверных отличий по срокам пребывания в стационаре и ОРИТ между сравниваемыми группами в зависимости от вида назначенной жировой эмульсии не получено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок остаются одной из наиболее актуальных проблем современной медицины. Во многих исследованиях предпринимались попытки установить связь между системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушениями липидного обмена. Тем не менее, нарушения липидного обмена при сепсисе и их возможная роль в патогенезе системного воспаления на сегодняшний день изучены менее всего из комплекса универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих тяжелый сепсис. Диагностика дислипидемии, являясь доступной лабораторной технологией, может помочь в оценке неблагоприятного клинического исхода, а также в поисках новых направлений интенсивной терапии тяжелого сепсиса.

Цель работы - определить основные закономерности формирования и прогрессирования расстройств липидного обмена, обозначить их роль в патогенезе системной воспалительной реакции и разработать новые методы коррекции, направленные на улучшение показателей клинического исхода у пациентов с тяжелым сепсисом.

Для реализации поставленных задач было обследовано 177 пациентов с тяжелым сепсисом, которые в процессе исследования были сформированы в группы по локализации первичного очага инфекции: группа пациентов с абдоминальным сепсисом и группа пациентов с сепсисом и экстраабдоминальной локализацией очага инфекции. Оценивали тяжесть состояния по шкале APACHE II, степень выраженности ПОН по шкале SOFA, маркеры системного воспаления (СРБ, лактат, интерлейкины 6, 8, 4, фактор некроза опухоли, прокальцитонин), маркеры эндотелиальной дисфункции (метаболиты NO, Д-димеры, микроальбумин мочи), показатели липидного обмена (холестерин, триглицериды, липопротеины высокой, низкой и очень низкой плотности), тощаковый уровень гликемии, показатели белкового обмена (альбумин, трансферрин). У пациентов с септическим шоком изучали гемодинамический профиль методом транспульмональной

термодилуции. Морфологическое исследование эндотелия и сосудистой стенки проводилось у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Пациенты с тяжелым сепсисом независимо от локализации очага инфекта характеризовались наличием высокого уровня СРБ, достоверным повышением лактата, TNF- α , стабильно высокими уровнями IL-6 и IL-8, что сопровождалось наличием достоверно низких уровней ХС и ЛПВП, ростом ТГ и ЛПОНП. В группе умерших пациентов нарушения липидного обмена были выражены более существенно и сопровождались увеличением тяжести состояния и ПОН. Гипохолестеринемия отражала интенсивность удаления ЛПВП и ЛПНП из кровотока при тяжелом сепсисе и приводила к компенсаторному повышению ЛПОНП. Клиническая значимость дефицита ЛПВП, обладающих эндотоксин-связывающей и эндотелий-протективной способностью, ассоциировалась с усилением процессов, приводящих при развитии тяжелого сепсиса к повреждению эндотелия.

Повышение уровня ТГ > 2.3 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом было сопряжено с более высоким уровнем СРБ, провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α и сопровождалось утяжелением состояния пациентов по показателям APACHE II и SOFA, а также достоверным увеличением уровня 28-суточной летальности. Отличий между группами по уровням маркеров эндотелиальной дисфункции и артериального лактата как показателя тканевой перфузии выявлено не было.

Характерными особенностями течения СБР в условиях снижения уровня ХС < 2 ммоль/л были достоверное повышение артериального лактата и метаболитов NO на фоне стабильно высоких концентраций СРБ, Д-димеров и провоспалительных цитокинов IL-8 и IL-6, что сопровождалось увеличением тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II, а также достоверным ростом показателя 28-суточной летальности. Достоверных отличий в оценке ПОН по шкале SOFA между группами с ХС < 2 ммоль/л и ХС > 2 ммоль/л не выявлено. Концентрация альбумина и трансферрина в группе с ХС < 2 ммоль/л была достоверно ниже. Полученные данные

позволяют рассматривать уровень $XC < 2$ как критический, сопровождающийся выраженным воспалением, существенной эндотелиальной дисфункцией с повышением проницаемости эндотелия и увеличением экстравазации альбумина во внесосудистое пространство.

Более тяжелые проявления системного воспаления и эндотелиальной дисфункции в группе пациентов с септическим шоком были сопряжены с более низким уровнем холестерина и ЛПВП на всех этапах исследования, достоверным ростом ТГ и ЛПНП к 10-м суткам, а также высокой сывороточной концентрацией ЛПОНП на всех этапах исследования с ее достоверным ростом к 10-м суткам в отличие от группы пациентов с тяжелым сепсисом. Низкий уровень холестерина и значительный рост ЛПОНП были сопряжены с более тяжелыми проявлениями ПОН и тяжести состояния, более высоким уровнем СРБ и провоспалительных цитокинов, низкими плазменными уровнями трансферрина, что позволяет данные показатели считать надежными и дешевыми маркерами тяжести септического шока.

Исходно более тяжелые пациенты по шкалам APACHE II и SOFA находились в группе пациентов с сепсисом и экстраабдоминальной локализацией очага инфекции, но демонстрировали значительную положительную динамику по показателям тяжести и ПОН в отличие от пациентов группы больных с абдоминальным сепсисом. Пациенты группы «неабдоминального» сепсиса имели достоверно более низкий уровень СРБ, более высокие концентрации метаболитов NO и артериального лактата. Однако эти показатели снижались более значимо в отличие от группы абдоминального сепсиса. Кроме того, в группе «неабдоминального» сепсиса выявлены достоверно более высокие уровни прокальцитонина и IL-4 на фоне стабильно высокого содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6. Пациенты группы абдоминального сепсиса характеризовались наличием более высокого сывороточного уровня СРБ и стабильно высоким содержанием в сыворотке крови провоспалительных

интерлейкинов IL-8 и IL-6. Сывороточная концентрация ХС была достоверно ниже на всех этапах исследования в группе пациентов с абдоминальным сепсисом. По уровню ТГ исследуемые группы друг от друга не отличались. Концентрация ЛПВП и ЛПНП была существенно снижена относительно нормальных показателей в обеих группах. Достоверных различий по уровню ЛПВП не выявлено, а содержание ЛПНП было достоверно ниже в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, что свидетельствует о большем потреблении не только ЛПВП, но и ЛПНП у этой категории больных в отличие от пациентов с «неабдоминальным» сепсисом. Уровень ЛПОНП в группе больных с «неабдоминальным» сепсисом на этапах исследования достоверно в сравнении с исходными данными не изменялся. В группе пациентов с абдоминальным сепсисом показатель ЛПОНП достоверно увеличивался к 10-м суткам в сравнении с исходными данными. Выявленные особенности течения СВР и различия в нарушениях липидного обмена сопровождались достоверно более высоким уровнем 28-суточной летальности в группе пациентов с локализацией очага инфекции в брюшной полости.

Стрессовая гипергликемия у пациентов с тяжелым сепсисом независимо от локализации первичного очага инфекта была тесно связана с расстройствами липидного обмена и сопровождалась более тяжелым течением СВР, ПОН, что ухудшало клинический исход заболевания. Уровень ХС оставался ниже нормальных значений вне зависимости от уровня гликемии. Концентрация ЛПВП в группе с уровнем гликемии >8.3 ммоль/л в общей популяции пациентов с тяжелым сепсисом имела тенденцию к повышению. У пациентов с «неабдоминальным» сепсисом эта тенденция не прослеживалась, а в группе пациентов с абдоминальным сепсисом уровень ЛПВП при гликемии >8.3 ммоль/л был достоверно выше. Превышение уровня гликемии >8.3 ммоль/л сопровождалось ростом концентрации ТГ к 10-м суткам у пациентов с тяжелым сепсисом независимо от этиологии сепсиса. Несмотря на то, что в группе абдоминального сепсиса с уровнем

гликемии >8.3 концентрация ТГ была достоверно выше на всех этапах исследования, в группе «неабдоминального» сепсиса уровень ТГ к 10-м суткам повышался более существенно в отличие от группы абдоминального сепсиса. Аналогичная динамика прослеживалась в отношении ЛПОНП и в отношении ЛПНП. Одной из причин снижения уровня ЛПВП у пациентов с сепсисом при гипергликемии является увеличение процессов их гликолизирования и усиление катаболизма, более выраженные у пациентов с «неабдоминальным» сепсисом». Следует подчеркнуть, что повышение ЛПОНП и, особенно, ЛПНП, в условиях крайнего дефицита ЛПВП неизбежно ведет к прогрессированию повреждения эндотелия у пациентов с тяжелым сепсисом, утяжелению состояния и ухудшает прогноз. Это подтверждается более высоким уровнем 28-суточной летальности в группе пациентов с гликемией >8.3 ммоль/л. Выявленные нарушения показателей липидного обмена при гипергликемии >8.3 ммоль/л сопровождались у пациентов с тяжелым сепсисом достоверным повышением уровня СРБ в сравнении с пациентами, у которых уровень гликемии был ниже 8.3 ммоль/л. Кроме того, выявлена тенденция к росту TNF- α и тенденция к снижению IL-4 в группе пациентов с гликемией >8.3 ммоль/л.

Многофакторный анализ с помощью логистической регрессии показал, что в группе анализируемых параметров (холестерин, триглицериды и гликемия) вероятность неблагоприятного клинического исхода увеличивается с ростом уровня триглицеридов как для общей популяции пациентов с тяжелым сепсисом, так и для популяции пациентов с абдоминальным сепсисом. По результатам ROC-анализа наиболее вероятными предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с тяжелым сепсисом были обозначены, помимо показателей тяжести состояния по шкале APACHE II и ПОН по шкале SOFA, сывороточный уровень холестерина (< 2 ммоль/л) для общей популяции тяжелого сепсиса и для популяции «неабдоминального» сепсиса, а также уровень ЛПОНП (>0.69

ммоль/л) для пациентов группы абдоминального сепсиса и для пациентов с распространенным перитонитом.

Наиболее прогностически ценными для подгруппы пациентов с пневмониогенным сепсисом являлись показатель тяжести по шкале АРАСНЕ II и уровень ХС < 2 ммоль/л, причем с гораздо большей степенью вероятности, чем в общей популяции пациентов с «неабдоминальным» сепсисом. Для пациентов с тяжелыми инфекциями кожи и мягких тканей при условии большего числа наблюдений показателем, указывающим на вероятность неблагоприятного исхода, мог являться уровень ЛПНП < 1.3 ммоль/л.

Таким образом, выявленные особенности нарушений липидного обмена при тяжелом сепсисе позволяют рассматривать сывороточные уровни ХС менее 2 ммоль/л, ТГ более 2.3 ммоль/л и ЛПОНП более 0.69 ммоль/л как дополнительные критерии тяжести состояния у пациентов с тяжелым сепсисом и в качестве возможных предикторов неблагоприятного клинического исхода.

Развитие и течение сепсиса с точки зрения морфологических изменений сопровождалось истончением базальной мембраны сосудистой стенки, лейко- и эритродиapedезом, набуханием эндотелия, развитием очаговых периваскулярных инфильтратов, представленных агранулярными лейкоцитами, и подтверждало наличие повреждения эндотелия с развитием процессов повышенной сосудистой проницаемости у пациентов с абдоминальным сепсисом независимо от его причины. Прогрессирование абдоминального сепсиса с развитием синдрома ПОН характеризовалось дальнейшим развитием процессов разрушения клеток эндотелия с прогрессированием процессов деструкции стенки сосуда по типу некроза эндотелия и плазматического пропитывания с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек, более характерного для пациентов с распространенным перитонитом. Выраженная дислипипотеинемия с преобладанием провоспалительных фракций и

повышением ТГ на фоне крайне низкого уровня ХС и ЛПВП сопровождалась грубым повреждением не только эндотелия, но и эластичных структур сосудистой стенки, а также более характерного для пациентов с инфицированным панкреонекрозом активным замещением жировой ткани соединительной. Последнее являлось признаком активирования липолиза и могло быть дополнительным свидетельством прогрессирующей иммунной ареактивности у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, повышающей риск неблагоприятного исхода.

Исследование эффективности влияния жировых эмульсий типа МСТ/ЛСТ/ω-3 как компонента парентерального питания на течение системной воспалительной реакции, показатели липидного обмена, тяжесть и исход заболевания было проведено в группе пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Оценка тяжести состояния по шкале APACHE II показала, что в группе пациентов с использованием ЖЭ типа МСТ/ЛСТ достоверных изменений показателя APACHE II на этапах исследования выявлено не было, а в группе с использованием МСТ/ЛСТ/ω-3 показатель APACHE II достоверно снижался в сравнении с исходными данными. Достоверных отличий по показателю ПОН между группами не выявлено, но отмечена тенденция к повышению этого показателя в группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ.

Сравнительный анализ течения СВР не выявил достоверных отличий по уровню СРБ между группами сравнения. На фоне применения ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 выявлено достоверное снижение в сыворотке крови пациентов с абдоминальным сепсисом метаболитов NO, а также уровня артериального лактата. Если в группе пациентов, получавших ЖЭ 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ω-3 эти показатели на этапах исследования не изменялись, оставаясь в пределах нормы, то в группе пациентов, получавших ЖЭ 2-го поколения типа МСТ/ЛСТ, уровень NO и артериального лактата достоверно увеличивались в сравнении с исходными данными. Среди цитокинов

выявлено достоверное снижение концентрации провоспалительного IL-8 в группе пациентов, получавших сбалансированную ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, в сравнении с пациентами контрольной группы. Полученные результаты подтверждают предположение об улучшении тканевой перфузии и о положительном влиянии сбалансированных ЖЭ на соотношение анти- и провоспалительных медиаторов воспаления и, как следствие, на течение тяжелой системной воспалительной реакции при сепсисе.

Анализ изменений показателей липидного обмена показал, что использование ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3 в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, сопровождалось достоверным повышением уровня ХС и ЛПВП к 7-м суткам по сравнению с контрольной группой.

Выявлены различия в ответе на проводимую терапию у пациентов с абдоминальным сепсисом в зависимости от его этиологии. В подгруппе пациентов с инфицированным панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, выявлены достоверно меньшие значения показателя АРАСНЕ II в сравнении с подгруппой пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ. В подгруппах пациентов с распространенным перитонитом достоверных изменений показателя тяжести АРАСНЕ II не выявлено, но отмечалось наличие тенденции к его повышению у пациентов с перитонитом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ. По шкале SOFA в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, выявлено достоверное снижение этого показателя в сравнении с подгруппой пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ. Инфузия ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3 сопровождалась достоверным снижением сывороточного уровня NO только в подгруппе пациентов с распространенным перитонитом. Уровень артериального лактата был достоверно ниже и у пациентов с панкреонекрозом, и у пациентов с перитонитом, получавших ЖЭ 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3. Средние значения показателя IL-8 были ниже на всех этапах исследования у пациентов и с панкреонекрозом, и с перитонитом, получавших ЖЭ 3-го

поколения типа МСТ/ЛСТ/ѱ-3. Уровень ХС достоверно повышался на фоне инфузии ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѱ-3 только в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, а уровень ЛПВП в этой группе был достоверно выше на всех этапах исследования, достоверно увеличиваясь к 7-м суткам. По уровням ТГ, ЛПНП и ЛПОНП, гликемии подгруппы сравнения между собой не отличались. Достоверное увеличение альбумина выявлено только в группе пациентов с панкреонекрозом.

Анализ выживаемости пациентов с абдоминальным сепсисом, получавших различные типы ЖЭ, показал наличие выраженной тенденции к улучшению этого показателя в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом, получавших жировую эмульсию типа МСТ/ЛСТ/ѱ-3. В подгруппах пациентов с распространенным перитонитом и различными вариантами использования жировых эмульсий данные по выживаемости не различались.

Полученные результаты подтвердили существование связи нарушений липидного обмена и гликемии с тяжестью течения системной воспалительной реакции, развитием эндотелиальной дисфункции и неблагоприятным клиническим исходом заболевания. Проведение терапии жировой эмульсии типа МСТ/ЛСТ/ѱ-3 положительно сказывалось на течении СВР, приводило к улучшению показателей ХС и ЛПВП, снижению тяжести состояния. Наиболее благоприятное влияние жировой эмульсии 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ѱ-3 выявлено у пациентов с инфицированным панкреонекрозом.

ВЫВОДЫ.

1. Тяжелый сепсис независимо от локализации первичного очага инфекта характеризуется исходно низким сывороточным уровнем холестерина, разнонаправленными уровнями триглицеридов, крайне низким содержанием липопротеинов высокой плотности и липопротеинов низкой плотности, ростом липопротеинов очень низкой плотности.

2. Для пациентов с септическим шоком характерны более тяжелые проявления системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые сопряжены с более низким уровнем холестерина и ЛПВП, достоверным ростом ТГ и ЛПНП, а также значительным содержанием в сыворотке крови ЛПОНП и сопровождаются более тяжелыми проявлениями ПОН и тяжести состояния. Значительный рост ЛПОНП позволяет рассматривать этот показатель в качестве дополнительного маркера тяжести у пациентов с септическим шоком.

3. Снижение уровня холестерина менее 2 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом сопряжено с нарастанием тяжести состояния больных и уровня 28-суточной летальности, повышением NO, артериального лактата, глубокой гипоальбуминемией. Напротив, повышение уровня триглицеридов более 2.3 ммоль/л сопряжено с увеличением С-реактивного белка, IL-6 и IL-8, повышением липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности, ростом тяжести состояния больных и уровня 28-суточной летальности. Результаты многофакторного и ROC-анализа показали наличие прогностической значимости повышения сывороточных уровней триглицеридов более 2.3 ммоль/л, снижения холестерина менее 2 ммоль/л для оценки неблагоприятного клинического исхода тяжелого сепсиса.

4. Более тяжёлое течение СВР при абдоминальном сепсисе сопряжено с наличием более низких сывороточных концентраций холестерина, липопротеинов высокой плотности, липопротеинов низкой плотности и липопротеинов очень низкой плотности. Прогностической значимостью для оценки клинического исхода тяжелого абдоминального сепсиса могут

обладать сывороточные концентрации триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности.

5. Патоморфологическое исследование состояния эндотелия и сосудистой стенки у пациентов с абдоминальным сепсисом на фоне грубой дислипидемии продемонстрировало наличие явлений деструкции и некроза клеток эндотелия с разрушением волокнистых структур средней и адвентициальной оболочек сосудистой стенки, а также активным замещением жировой ткани соединительной тканью в периваскулярном пространстве при прогрессировании синдрома полиорганной дисфункции.

6. Стрессовая гипергликемия >8.3 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом ассоциировалась со снижением холестерина сыворотки крови, липопротеинов высокой и низкой плотности, повышением уровня триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности и сопровождалась более высоким уровнем 28-суточной летальности.

7. Использование жировых эмульсий типа МСТ/ЛСТ/ω-3 приводит к снижению тяжести состояния по шкале APACHE II, повышению сывороточных уровней холестерина и липопротеинов высокой плотности, снижению в крови концентрации лактата, метаболитов NO и IL-8. В группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом применение жировых эмульсий типа МСТ/ЛСТ/ ω-3 приводило к достоверному снижению тяжести по шкалам APACHE II и SOFA и сопровождалось тенденцией к снижению сывороточных концентраций IL-8, TNF-α, повышению уровней холестерина и липопротеинов высокой плотности, а также к повышению выживаемости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.

1. Пациентам с тяжелым сепсисом необходимо проведение контроля параметров липидного обмена – сывороточных концентраций холестерина, триглицеридов, ЛПОНП.

2. В качестве дополнительных критериев тяжести следует рассматривать снижение холестерина сыворотки крови менее 2 ммоль/л, повышение уровня триглицеридов более 2.3 ммоль/л, изменение соотношения фракций β -липопротеинов в виде снижения липопротеинов высокой и низкой плотности и увеличения липопротеинов очень низкой плотности более 0.69 ммоль/л в сочетании с гипергликемией более 8.3 ммоль/л.

3. При локализации первичного очага инфекции в брюшной полости наиболее высокой информационной значимостью обладают показатели сывороточных уровней холестерина менее 2 ммоль/л и липопротеинов низкой плотности более 0.69 ммоль/л, которые можно использовать в качестве дополнительных критериев тяжести СБР.

4. Для коррекции дислипидемии и ограничения избыточной системной воспалительной реакции следует использовать жировые эмульсии типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 (20% р-р, 250 мл) в составе парентерального питания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

5. Наличие выраженной дислипидемии, включающей в себя значительное снижение плазменного холестерина и ЛПВП, повышение триглицеридов и ЛПОНП, указывает на существование высокого риска развития повреждения эндотелия с развитием синдрома «капиллярной утечки» и является основанием для реализации тщательного контроля за инфузионно-трансфузионной терапией.

6. В условиях контроля показателей липидного обмена необходимо ориентироваться на пошаговый алгоритм действий врача при проведении интенсивной терапии у пациентов с тяжелым сепсисом (Приложение 1).

Список сокращений и условных обозначений

ANZICS	Australian and New Zealand Intensive Care Society
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
CEPT	транспортный белок
EAS	Европейское общество Атеросклероза (European Atherosclerosis Society)
EPIC II	Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care
IL	интерлейкин
NCEP	National Cholesterol Education Program
NO	оксид азота
PCT	прокальцитонин
SSC	Surviving Sepsis Campaign
TNF- α	Tumor necrosis factor
TLR	Toll-like receptor
SOFA	Sepsis-related Organ Failure Assesement
ВУО	вариабельность ударного объема (SVV)
АГ	артериальная гипертензия
ГБУЗ СО	государственное бюджетное учреждение здравоохранения Свердловской области
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИКМТ	инфекция кожи и мягких тканей
ИОПСС	индекс общего сосудистого сопротивления
ИВСВЛ	индекс внесосудистой воды в легких (ELWI)
ИВГОК	индекс внутригрудного объема крови (ITBI)
ИГКДО	индекс глобального конечно-диастолического объема (GEDI)
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИР	инсулинорезистентность
β -ЛП	β -липопротеин
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПЛ	липопротеинлипаза
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
ЛПС	липополисахарид
МАУ	микроальбуминурия
НЭЖК	неэстерифицированные жирные кислоты
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОССН	острая сердечно-сосудистая недостаточность

ОПН	острая почечная недостаточность
ОПечН	острая печеночная недостаточность
ОЦН	острая церебральная недостаточность
ОДН	острая дыхательная недостаточность
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОН	полиорганный недостаточность
ПЗТ	почечно-заместительная терапия
РАО	реанимационно-анестезиологическое отделение
РИОРИТа	Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии
САД	среднее артериальное давление
СВР	системная воспалительная реакция
СЖК	свободные жирные кислоты
СИ	сердечный индекс
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	Триглицериды
ТФОМС	Территориальный фонд обязательного медицинского страхования
УИ	ударный индекс
ХМ	хиломикрон
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХС	холестерин
ЭК	эндотелиальные клетки
ЭД	эндотелиальная дисфункция

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.

1. Алан, Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам: руководство / Г.Б. Ву Алан; пер. с англ. В.В. Меньшикова. – Москва: «Лабора», 2013. – 1280 с.
2. Буторова, С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С.А. Буторова // Русский Медицинский Журнал.- 2001.- № 9 (2). – С. 56–61.
3. Вологжанин, Д.А. Иммуитет и питание / Д.А. Вологжанин, Н.М. Калинина, П.С. Князев // Биомедицинский журнал. – 2005. - Т. 6, Иммунология, сентябрь. - С. 626-647.
4. Высокообъемная веновенозная гемодиализация по внепочечным показаниям у больных с тяжелым сепсисом / Л.С. Саенко, И.Н.Тюрин, С.В. Масолитин, О.В. Игнатенко, Д.Н. Проценко, Е.А. Евдокимов, Б.Р.Гельфанд // Медицинский алфавит. Неотложная медицина. - 2012. - № 2. - С. 7-14.
5. Галкин, Д.В. Оптимизация антибактериальной терапии сепсиса в многопрофильных стационарах: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.25 / Галкин Дмитрий Валентинович; ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию. – Смоленск, 2005. – 26 с.
6. Гельфанд, Б.Р. Инфекционно-токсический шок при перитоните: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.37 / Гельфанд Борис Романович: ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова. – Москва, 1986. - 49 с.
7. Гомазков, О.А. Эндотелий – «эндокринное дерево»/ О.А. Гомазков // Природа. – 2000. - № 5. – С. 38-46.
8. Дисфункция эндотелия при липидном дистресс-синдроме и дисметаболических последствиях перитонита / В.С. Савельев, В.А. Петухов, Е.С. Ан, Ж.С. Семенов, А.В. Миронов // Русский медицинский журнал. – 2009. - № 14. - С. 881-892.

9. Душкин, М.И. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа / М.И. Душкин, Е.Н. Кудинова, Я.Ш. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2007. - том 6, № 2. – С. 18-25.
10. Евсеев, М.А. Обоснование и перспективы использования жировых эмульсий как компонента парентерального питания у пациентов с острым панкреатитом / М.А. Евсеев // Хирургическая практика. – Москва, 2013. - № 3. – С. 10-21.
11. Зотова, И.В. Синтез оксида азота и развитие атеросклероза / И.В. Зотова, Д.А. Затейщиков, Б.А. Сидоренко // Кардиология.– 2002. – № 4. – С. 58–67.
12. Клинические проявления эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом / Л.Л. Плоткин, А.М. Беспалов, Д. М. Смирнов, Н. Н. Тимченко, Ю. С. Шаповалова, А. Б. Конради // Анестезиология и реаниматология. – 2012. - № 2. - С. 48-51.
13. Козлов, В.К. Сепсис: этиология, иммунопатогенез, концепция современной иммунотерапии. Изд.2-е / В. К. Козлов. – Санкт-Петербург: Диалект, 2008. - 296 С.
14. Левит, А.Л. «Антикатаболическая» нутритивная поддержка при системной воспалительной реакции с полиорганной дисфункцией: эффективность и целесообразность / А.Л. Левит, И.Н. Лейдерман, Д.А. Левит // Инфекции в хирургии. - 2008. - № 4. – С. 43-47.
15. Лейдерман, И.Н. Жировые эмульсии в парентеральном питании. Вчера, сегодня, завтра / И.Н. Лейдерман, А.О. Гирш. – Санкт-Петербург: Сервис-Принт, 2008. – 112 с.
16. Лейдерман, И.Н. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы: Руководство для врачей / И.Н. Лейдерман, О.Г. Сивков. – Москва, 2010.- 28 с., ил.
17. Лейдерман, И.Н. Роль и место жировых эмульсий в современной клинической практике парентерального питания и интенсивной

- терапии / И.Н. Лейдерман, А.И. Конев // Вестник интенсивной терапии. - 2011. - № 2. – С. 61-72.
18. Лейдерман, И. Н. Жировые эмульсии для парентерального питания в хирургии и интенсивной терапии / И.Н. Лейдерман, А.О. Гирш, М.А. Евсеев // Санкт-Петербург: Издательство «ПремииумПресс», 2013. – 148 С., ил.
 19. Липидный обмен и иммунный статус пострадавших при травматической болезни / Д.А. Вологжанин, А.Е. Сосюкин, Н.М. Калинина [и др.] // Биомедицинский журнал. – 2005. - Т. 6, Иммунология, сентябрь. - С. 521-540.
 20. Максименко, А.В. Гликокаликс и его фрагменты в функционировании микроциркуляции / А.В. Максименко, А.Д. Турашев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. - 2009. - Т. 8, № 3.- С. 4–13.
 21. Мальцева, Л.А. Сепсис: этиология, эпидемиология, патогенез, диагностика, интенсивная терапия / Л.А. Мальцева. - Москва: МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.: ил.
 22. Марков, Х.М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. - 2005. - № 12. – С. 62-72.
 23. Метельская, В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.
 24. Мычка, В.Б. Метаболический синдром / В.Б. Мычка, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. - 2009. - № 1. – С. 50-54.
 25. Нагорнев, В.А. Микроциркуляция липопротеидов низкой плотности через эндотелий в норме и при атеросклерозе / В.А. Нагорнев, О.А. Яковлева // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2002. – № 1.– С. 14–20.
 26. Нехаев, И.В. Сепсис в торакоабдоминальной хирургии. / И.В. Нехаев – Москва: ИД «АБВ-пресс», 2011 – 203 с.: ил.

27. Особенности интерлейкинового ответа у больных с абдоминальным сепсисом / В.А. Валеева, А.В. Ефремов, И.В. Беркасова, Е.И. Стрельцова // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 1. - С. 55-59.
28. Парахонский, А.П. Связь нарушений липидного обмена и дисфункции лейкоцитов при стафилококковой инфекции / А.П. Парахонский // Фундаментальные исследования. – 2004. - №.1. – С. 75-76.
29. Петухов, В.А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему / В.А. Петухов // Трудный пациент. – 2006. - № 4.- С. 10-16.
30. Плавинский, С.Л. Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С.Л. Плавинский. – Санкт-Петербург: Издательский дом СРБМАПО, 2005.– 560 с., ил.
31. Плоткин, Л.Л. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом / Л.Л. Плоткин, А.М. Беспалов, Д.М. Смирнов // Инфекции в хирургии. - 2012. – Т. 10, № 14. – С. 21-25.
32. Попова, Т.С. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т.С. Попова, А.С. Шестопапов, Т.Ш. Тамазашвили, И.Н. Лейдерман. – Москва: М – Вести, 2002. - 319 с.
33. Прелоус, И.Н. Стрессовая гипергликемия при критических состояниях – клиническое значение и новый способ коррекции / И.Н. Прелоус, И.Н. Лейдерман, А.В. Николенко // Инфекции в хирургии. – 2011. - том 9, № 4 . – С. 43-47.
34. Применение омега-3 жирных кислот в качестве адъювантной терапии больных с тяжелой травмой / О.В. Игнатенко, А.И. Ярошецкий, Д.Н. Проценко, Гельфанд Б.Р. [и др.] // Инфекции в хирургии. – 2011. –Т. 9, № 2. - С. 50-55.
35. Рождественский, Д.А. Клиническая фармакология ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (краткий обзор) / Д.А.

- Рождественский, В.А. Бокий // Лечебное дело. – 2013. – № 2. – С. 15-23.
36. Рожков, А.С. Сепсис / А.С. Рожков, В.Ф. Лебедев, М.Г. Кобиашвили // Избранные вопросы терапии инфекционных больных: руководство / под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. – Санкт-Петербург: Изд-во Фолиант, 2005. – С. 855-879.
37. Руднов, В.А. Распространенность сепсиса в ОРИТ / В.А. Руднов, А.Л. Левит, А.А. Белкин [и др.] // Хирургические инфекции: профилактика и лечение: тез. докл. Международной конференции. - Москва, 29-30 мая 2003. - С. 32.
38. Руднов, В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях / В.А. Руднов // Consilium Medicum. - 2006. – Т. 8, № 7. – С. 54-61.
39. Руднов, В.А. Клинические перспективы использования омега-3 жирных кислот в интенсивной терапии критических состояний, осложненных синдромом системного воспаления / В.А. Руднов // Инфекции в хирургии. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 25-30.
40. Руднов, В.А. Клиническая значимость стрессорной гипергликемии при сепсисе и возможные пути их коррекции / В.А. Руднов // Инфекции в хирургии. - 2007. - № 3. – С. 13-19.
41. Руднов, В. А. Контроль гликемии / В.А. Руднов // Инфекции в хирургии. - 2008. – Т. 6, № 2. – С. 61-74.
42. Руднов, В.А. Сепсис: Современные подходы к диагностике и интенсивной терапии (часть первая) / В.А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2010. - № 1. – С. 48-57.
43. Руднов, В.А. Базисный комплекс интенсивной терапии тяжелого сепсиса и септического шока с учетом современных рекомендаций (сообщение второе) / В.А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2010. - № 3. – С. 42-49.

44. Руднов, В.А. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования / В.А. Руднов, Д.В. Вельский, А.В. Дехнич // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. - № 4. – С. 294-303.
45. Савельев, В.С. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации / В.С. Савельев, Б.Р. Гельфанд, С.В. Яковлев (коллектив авторов). – Москва, 2012. – 95 с.
46. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе / под ред. проф. А.В. Ватазина. – Москва, Издатель И.В. Балабанов, 2011. – 132 с.: ил.
47. Сепсис: клинико-патофизиологические аспекты интенсивной терапии: руководство для врачей / В.В. Мороз, В.Н. Лукач, Е.М. Шифман [и др.] – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 291 с.
48. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Паталого-анатомическая диагностика: практическое руководство/ под ред. В.С.Савельева, Б. Р. Гельфанда. 2-е изд., доп. и перер. – Москва: Изд-воООО «Медицинское информационное агентство», 2010. – 352 с.
49. Системное воспаление как причина проатерогенных нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови / В.В. Братусь, А.П. Ларионов, И.В. Третьяк [и др.] //Український кардіологічний журнал. - 2006. - № 3. - С. 99-108.
50. Снеговой, А.В.. Жировые эмульсии в клинической практике / А. В. Снеговой // Вестник интенсивной терапии. – 2005. - № 3. – С. 74-77.
51. Талаева, Т.В. Системное воспаление как причина нарушений обмена липопротеинов и развития инсулинорезистентности / Т.В. Талаева, В.В. Братусь // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 6. – С. 69-74.

52. Топчий, И.И. Нейтрофилы и моноциты при повреждении сосудистого эндотелия как звенья единой патогенетической цепи в развитии хронической болезни почек и атеросклероза / И.И. Топчий // Внутренняя медицина. - 2008. - № 5-6. – С. 51-59.
53. Турашев, А.Д. Эндотелиальный гликокаликс в функционировании микроциркуляторного русла / А.Д. Турашев, А.В. Максименко // Кардиологический вестник. – 2009. - № 2. – С. 59-66.
54. Физиологические функции сосудистого эндотелия / А.Х. Каде, С.А. Занин, Е.А. Губарева, А.Ю. Туровая, Ю.А. Богданова, С.О. Апсаямова, С.Н. Мерзлякова // Фундаментальные исследования. – 2011. - № 11. - С. 611-617.
55. Шестакова, М.В. Дисфункция эндотелия - причина или следствие метаболического синдрома? / М.В. Шестакова // Русский медицинский журнал. - 2001. - № 2. – С. 88-93.
56. Ширинский, В.П. Роль киназы легких цепей миозина в барьерной функции эндотелия и перспективы использования ее ингибиторов при нарушениях сосудистой проницаемости / В.П. Ширинский // Кардиологический вестник. - 2006. - Т. 1, № 2.- С. 1-5.
57. Щербакова, Л.Н. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии / Л.Н. Щербакова, Л.В. Молчанова, С.В. Малахова // Общая реаниматология. -2008. – Т.IV, № 1. – С.36-40.
58. Эндотелий. Функция и дисфункция / З.А. Лупинская, А.Г. Зарифьян, Т.Ц. Гурович, С.Г. Шлейфер. – Бишкек: КРСУ, 2008. – 373 с.
59. Эндотоксемия и эндотоксический шок: патогенез, диагностика и лечение / под ред. К. Ронко, П. Пиччинни, М.Г. Рознера. - Москва: Издатель И.В. Балабанов, 2012. – 132 с.: ил.
60. Activated liver X receptors stimulate adipocyte differentiation through induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma expression / J.B. Seo, H.M. Moon, W.S. Kim [et al.] // Mol. Cell. Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 3430–3444.

61. Acute inflammation and infection maintain circulating phospholipid levels and enhance lipopolysaccharide binding to plasma lipoproteins / R.L. Kitchens, P.A. Thompson, R.S. Munford [et al.] // *J. Lipid. Res.* – 2003. – Vol. 44. – P. 2339-2348.
62. Acute lung injury is reduced in fat-1 mice endogenously synthesizing n-3 fatty acids / K. Meyer, A. Kiessling, J. Ott, M.B. Schaefer [et al.] // *Am J Resp Crit Care Med.* - 2009. – Vol. 179. – P.474-483.
63. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group / R. Bellomo, C. Ronco., J.A. Kellum [et al.] // *Crit. Care.* – 2004. – Vol. 8. – R. 204–212.
64. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units / S. Finfer , R. Bellomo , J. Lipman , C. French [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2004. – Vol. 30 (4). – P. 589-596.
65. Afifi, A. Practical Multivariate Analysis. 5th ed. / A. Afifi, S. May, V.A. Clark // New York: Chapman & Hall/CRC, 2012. – 517 pp.
66. Aird, W.C. Endothelium as an organ system / W.C. Aird // *Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 32. - S271–S279.
67. Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms / W.C. Aird // *Circ Res.* – 2007. – Vol. 100. – P. 158-173.
68. Aird, W.C. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds / W.C. Aird // *Circ Res.* - 2007. – Vol.100. – P.174-190.
69. Aird, W.C. Endothelium in health and disease / W.C. Aird // *Pharmacol Rep.* - 2008. – Vol. 60 (1). – P. 139-143.
70. Alterations in forearm vascular reactivity in patients with septic shock / P. Kienbaum, C. Prante, N. Lehmann, A. Sander [et al.] // *Anaesthesia.* – 2008. – Vol. 63. – P. 121–128.

71. Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis / J.H.M. Levels, D. Pajkrt, M. Schultz, F.J. Hoek [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2007. – Vol. 1771. – P. 1429–38.
72. Alternative lipid strategies in the critically ill: a systematic review and meta-analysis. Preliminary data / W. Manzanares, R. Dhaliwal, B. Jurewitsch, R.D. Stapleton [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. – 2013. – Vol. 37. – P.73–74.
73. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / *Crit Care Med*. – 1992. – Vol. 20. – P. 864-874.
74. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study / C.L. Sprung, Y. Sakr, J.L. Vincent, J.R. Le Gall [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2006. – Vol. 32. – P.421–427.
75. Angiopoietin-2 is increased in sepsis and inversely associated with nitric oxide-dependent microvascular reactivity / J. Davis, T. Yeo, K. Piera, T. Woodberry [et al.] // *Crit Care*. – 2010. – Vol. 14. – R 89.
76. Angus, D.C. Epidemiology of severe sepsis around the world / D.C.Angus, C.F. Pererira, E. Silva // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. – 2006. – Vol. 6 (2). – P. 207-12.
77. Angus, D.C. Severe Sepsis and Septic Shock. / D.C.Angus, T. Van der Poll // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 840-851.
78. Antiinflammatory properties of HDL / P.J. Barter, S. Nicholls, K.-A. Rye [et al.] // *Circ. Res*. – 2004. – Vol. 95. – P. 764-771.
79. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids and critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective / P. Singer, H. Shapiro, M. Theilla, R. Anbar, J. Singer, J. Cohen // *Intensive Care Med*. – 2008. – Vol. 34. – P. 1580-1592.

80. Apolipoprotein A-I mimetic peptide treatment inhibits inflammatory responses and improves survival in septic rats / Z. Zhang, G. Datta, Y. Zhang, A.P. Miller, [et al.] // *Am. J. Physiol.* – 2009. – Vol. 297. - H866-H873.
81. A prospective, observational study of soluble FLT-1 and vascular endothelial growth factor in sepsis / N.I. Shapiro, K. Yano, H. Okada, C. Fischer [et al.] // *Shock.* – 2008. – Vol. 29. – P. 452-457.
82. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the GLUCONTROL study / J.C. Preiser, P. Devos, S. Ruiz-Santana, C. Melot, [et al.] // *Int Care Med.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1738-1748
83. A randomised study on the clinical progress of high-risk elective major gastrointestinal surgery patients treated with olive oil-based parenteral nutrition with or without a fish oil supplement / M.B. Badía-Tahull, J.M. Llop-Talaverón, E. Leiva-Badosa, S. Biondo, [et al.] // *Br J Nutr.* - 2010. - Vol. 104 (5). – P. 737-41.
84. Ariel, A. Resolvins and protectins in the termination program of acute inflammation / A. Ariel, C.N. Serhan // *Trends Immunol.* – 2007. – Vol. 28. – P. 176-183.
85. Assreuy, J. Nitric oxide and cardiovascular dysfunction in sepsis / J. Assreuy // *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* - 2006. – Vol. 6. – P. 165–173.
86. Asterburn, L.M. Distribution, interconversion and dose response of ω -3 fatty acids in humans / L.M. Asterburn, E.B. Hall, H. Ohen // *Am.J.Clin.Nutr.* – 2006. – Vol. 332, № 7544. – P. 739-740.
87. Bacterial Lipoprotein TLR2 Agonists Broadly Modulate Endothelial Function and Coagulation Pathways In Vitro and In Vivo / Hae-Sook Shin, F. Xu, A. Bagchi, E. Herrup [et al.] // *J Immunol.* – 2011. – Vol. 186. - P. 1119-1130.

88. Bagshaw, S.M. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients / S.M. Bagshaw, C. George, R. Bellomo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2008. – Vol. 23. – P. 1569–1574.
89. Bataille, R. C–reactive protein levels as a direct indicator of interleukin–6 levels in humans in vivo / R. Bataille, B. Klein // *Arthritis Rheum.* - 1992. – Vol. 35. - P. 282–283.
90. Baue, A.E. Multiple organ failure / A.E. Baue, E. Faist, D.E. Fry - New-York, Springer, 2000. - 712 pp.
91. Baudouin, S. Sepsis. / S. Baudouin. – Springer, 2008. – 103 pp.
92. Bell, J.G. Essential fatty acids and phospholipase A2 in autistic spectrum disorders / J.G.Bell // *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids.* – 2004. – Vol. 71 (4). – P. 201-204.
93. Beneficial effects of intravenously administered N-3 fatty acids for the prevention of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study / M.C. Heidt, M. Vician, S.K. Stracke, T. Stadlbauer [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2009. – Vol. 57. – P. 276–280.
94. Beyond cholesterol: modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity / D. Steinberg, S. Parthasarathy, T.E. Carew, J.C. Khoo, J.L. Witztum // *N Engl J Med.* – 1989. – Vol. 320. – P. 915-924.
95. Blunting the response to endotoxin in healthy subjects: effects of various doses of intravenous fish oil / Y.K. Pittet, M.M. Berger, T.T. Pluess, P. Voriol [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2010. – Vol. 36. – P. 289-295.
96. Bone, R.C. Sepsis syndrome, I: the diagnostic challenge / R.C. Bone // *J Crit Illn.* - 1991. – Vol.6. – P. 526–527, 529.
97. Bone, R.C. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process / R.C. Bone, C.J. Grodzin, R.A. Balk // *Chest.* – 1997. – Vol. 112. – P. 235-243.
98. Boos, C.J. Endotoxemia, inflammation, and atrial fibrillation / J.C. Boos, G.Y. Lip, B. Jilma // *Am J Cardiol.* - 2007. – Vol. 100. – P. 986-988.

99. Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study) / E. Silva, M.A. Pedro, A.C. Sogayar [et al.] // Crit Care. – 2004. – Vol. 8(4). - R251-R260.
100. Broken barriers: a new take on sepsis pathogenesis / N.M. Goldenberg, B.E. Steinberg, A.S. Slutsky, W.L. Lee // Sci Transl Med. – 2011. – Vol. 3. – P.88ps25-88ps25.
101. Broocs, A.C. Endotoxin-induced activation of equine digital vein endothelial cells^ Role of h38MARK/ A.C. Broocs, N. Mensies-Gow, C. Wheeler-Jones // J Cardiovasc Pharm. - 2008. -Vol. 1, №1. – P. 157–169.
102. Burchardi, H. Economic aspects of severe sepsis: a review of intensive care unit costs, cost of illness and costeffectiveness of therapy / H. Burchardi, H. Schneider // Pharmacoeconomics. - 2004. – Vol. 22 (12). – P. 793 – 813.
103. Calder, P.C. ω -3 polyunsaturated fatty acids, inflammation and inflammatory diseases / P.C. Calder // Am J Clin Nutr. – 2006. – Vol. 83. – P. 1505S-19S.
104. Calder, P.C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function / P.C. Calder // Prostaglandins Leukot Essen Fatty Acids. – 2008. - Vol. 79. – P. 101-108.
105. Calder, P.C. Symposium 4: hot topics in parenteral nutrition. Rationale for using new lipid emulsions in parenteral nutrition and a review of the trials performed in adults / P.C. Calder // Proc Nutr Soc. – 2009. – Vol. 68. – P. 252-260.
106. Calder, P.C. Polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: new twists in an old tale / P.C. Calder // Biochimie. – 2009. – Vol. 91. – P. 791-795.
107. Calder, P.C. Understanding omega-3 polyunsaturated fatty acids / P.C. Calder, P. Yaqoob // Postgrad Med. – 2009. – Vol. 121. –P. 148-157.
108. Calder, P.C. The 2008 ESPEN Sir David Cuthbertson lecture: fatty acids and inflammation – from the membrane to the nucleus and from the

- laboratory bench to the clinic / P.C. Calder // Clin Nutr. – 2010. – Vol. 29. – P. 5-12.
109. Calder, P.C. Fatty acids and inflammation: the cutting edge between food and pharma / P.C. Calder // Eur J Pharmacol. - 2011. – Vol. 668. - S50-58.
 110. Calder, P.C. Mechanisms of action of (n-3) fatty acids / P.C. Calder // J Nutr. – 2012. – Vol. 12. – P. 592S–599S.
 111. Canadian Clinical Practice Guidelines, updated May 28th, 2009 [Электронный ресурс] / Режим доступа: <http://www.criticalcarenutrition.com>. - 02.10.2013.
 112. Cepinskas, G. Inflammatory response in microvascular endothelium in sepsis: role of oxidants / G. Cepinskas, J.X. Wilson // J Clin Biochem Nutr. – 2008. – Vol. 42 (5). – P. 175–184.
 113. Changes in cardiac lipid metabolism during sepsis: The essential role of very low-density lipoprotein receptors / J. Lijing, M. Takahashi, H. Morimoto [et al.] // Cardiovascular Research. – 2006. – Vol. 69 (2). – P. 545-547.
 114. Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation / S. Barlage, C. Gnewuch, G. Liebisch, Z. Wolf [et al.] // Intensive Care Med. - 2009. – Vol. 35. – P. 1877–1885.
 115. Chierago, M. Microcirculatory alterations in critically ill patients / M. Chierago, C. Verdant, D. De Backer // Minerva Anesthesiol. - 2006. – Vol. 72. – P. 199-205.
 116. Cholesterol and interleukin-6 concentrations relate to outcomes in burn-injured patients / H.E. Vanni, B.R. Gordon, D.M. Levine [et al.] // J Burn Care Rehabil. – 2003. – Vol. 24. – P. 133–141.
 117. Circulating Endothelial Progenitor Cells Are Inversely Associated with Organ Dysfunction in Sepsis / S.K. Cribbs, D.J. Sutcliffe, W.R.

- Taylor, M. Rojas [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 179. – P. A4711.
118. Circulating Microparticles from Patients with Septic Shock Exert Protective Role in Vascular Function / A.H. Mostefai, F. Mezziani, M.L. Mastronardi, A. Agouni [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 178. – P. 1148–1155.
 119. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang, M. Raoof, Y. Chen [et al.] // *Nature.* - 2010. – Vol. 464. – P. 104-107.
 120. Comparison of Lipid Profile in Septic and Non-Septic Patients / B. Mitra, M. R. Nazari, M.T. Taher, N. Farhadi // *Iranian Journal of Clinical Infectious Diseases.* - 2001. – Vol. 6 (4). – P. 144-147.
 121. Comparison of the effects of different intravenous fat emulsions in patients with systemic inflammatory response syndrome and sepsis / H. Sungurtekin, S. Değirmenci, U. Sungurtekin, B.E. Oguz [et al.] // *Nutr Clin Pract.* – 2011. – Vol. 26 (6). – P. 665–671.
 122. Constantinescu, A.A. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface / A.A. Constantinescu, H. Vink, J.A. Spaan // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2003. – Vol. 23. – P. 1541–1547.
 123. Contrasting effects of colloid and crystalloid resuscitation fluids on cardiac vascular permeability / M. Jacob, D. Bruegger, M. Rehm, U. Welsch [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P.1223–1231.
 124. Coombes, E.J. Lipoprotein changes after burn injury in man / E.J. Coombes, P.G. Shakespeare, G.F. Batstone // *J Trauma.* – 1980. – Vol. 20. – P. 971-975.
 125. Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units / A.M.C. Sogayar, F.R. Machado, A. Rea-Neto, A. Dornas,

- C.M.C. Grion [et al.] // *Pharmacoeconomics*. – 2008. – Vol. 26 (5). – P. 425 – 434.
126. CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis / B. Guidet, P. Aegerter, R. Gauzit, P. Meshaka, D. Dreyfuss // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 942-951.
 127. Cunnane, S.C. Problems with essential fatty acids: time for a new paradigm? / S.C. Cunnane // *PROGRESS IN LIPID RESEARCH*. – 2003. – Vol.42 (6). – P. 544-568.
 128. Czura, C.J. Merinoff Symposium 2010: Sepsis — An International Call to Action / C.J. Czura // *Mol Med*. - 2010. – Vol. 16 (5-6). – P. 157–158.
 129. Das, U.N. Role of lipids in sepsis / U.N. Das // *Crit Care & Shock*. - 2004. - Vol. 7. – P. 87 – 92.
 130. Das, U.N. Insulin and inflammation: further evidence and discussion / U.N. Das // *Nutrition*. – 2002. – Vol. 18. – P. 526-527.
 131. Das, U.N. Insulin and critical ill / U.N. Das // *Crit Care*. – 2002. - Vol. 6 (3). – P. 262-263.
 132. De Caterina, R. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes / R. De Caterina, M. Massaro // *J Membr Biol*. – 2005. – Vol. 206. – P. 103-16.
 133. Deckelbaum, R.J. ω -3 fatty acids and gene expression / R.J. Deckelbaum, T.S. Worgall, T. Seo // *Am J Clin Nutr*. – 2006. – Vol. 83 (6 suppl). – P.1520S-1525S.
 134. Divergent roles of endothelial NF-kappaB in multiple organ injury and bacterial clearance in mouse models of sepsis / X. Ye, J. Ding, X. Zhou, G. Chen, S.F. Liu // *J Exp Med*. – 2008. – Vol. 205. – P.1303–1315.
 135. Docosahexaenoic acid induces dose dependent cell death in an early undifferentiated subtype of acute myeloid leukemia cell line / T. Yamagami, C.D. Porada, R.S. Pardini, E.D. Zanjani, and G. Almeida-Porada // *Cancer Biology and Therapy*. – 2009. - Vol. 8, № 4. - P. 331–337.

136. Dunham, C.M. Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection / C.M. Dunham, M.H. Fealk, W.E. Sever // Crit Care.- 2003. – Vol.7. - R145-R153.
137. Dungan, S. Stress hyperglycemia / S. Dungan, S. Braithwaite, J.C. Preiser // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P.1798-1807.
138. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality / G. Meyfroidt, D.M. Keenan, X. Wang, P. Wouters, J. Veldhuis, G.Van den Berghe // Crit Care Med. – 2010. – Vol. 38. – P. 1021-1029.
139. Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia / S. Bagshaw, M. Egi, C. George, R. Bellomo // Crit Care Med. - 2009. - Vol. 37. – P. 463-470.
140. Early Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients With Short-term Relative Contraindications to Early Enteral Nutrition A Randomized Controlled Trial / G. S. Doig, F. Simpson, E. A. Sweetman, S. R. Finfer, J. Cooper [et al.]; for the Early PN Investigators of the ANZICS Clinical Trials Group // JAMA. - 2013. – Vol. 309 (20). – P. 2130-2138.
141. Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults / M.P. Casaer, D. Mesotten, G. Hermans, P.J. Wouters, [et al.] // N Engl J Med. - 2011. – Vol. 365. – P. 506-517.
142. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial / V.M. Barbosa, E.A. Miles, C. Calhau, E. Lafuente, P.C. Calde // Critical Care. - 2010. – Vol. 14. - R5-R15.
143. Effects of an omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion on eicosanoid synthesis in acute respiratory distress syndrome (ARDS): A prospective, randomized, double-blind, parallel group study / J. Sabater, J.

- R. Masclans, J. Sacanell, P. Chacon [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond)*. – 2011. – Vol. 8 (1). – P. 22.
144. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on endothelial function: a meta-analysis of randomized controlled trials / Q. Wang, X. Liang, L. Wang, X. Lu [et al.] // *Atherosclerosis*. - 2012. - Vol. 221 (2). – P. 536-43.
 145. Effects of fish oil on inflammatory modulation in surgical intensive care unit patients / Y.Y. Han, S.L. Lai, W.J. Ko, C.H. Chou, H.S. Lai // *Nutr Clin Pract*. – 2012. – Vol. 27. – P. 91–98.
 146. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences for the host / W. Khovidhunkit, M.S. Kim, R.A. Memon [et al.] // *J Lipid Res*. - 2004. – Vol. 45 (7). – P.1169–1196.
 147. Effect of lipid-bound apoA-1 cysteine mutants on lipopolysaccharide-induced endotoxemia in mice / Y. Wang, G. Zhu, L. Wu, L. Shen, B. Chen // *J Lipid Res*. - 2008. – Vol. 52. – P. 57-67.
 148. Effects on hemodynamics and gas exchange of omega-3 fatty acid-enriched lipid emulsion in acute respiratory distress syndrome (ARDS): a prospective, randomized, double-blind, parallel group study / J. Sabater, J.P. Masclans, J. Sacanell, P. Chacon [et al.] // *Lipids Health Dis*. – 2008. – Vol. 7. – P. 39.
 149. Efficacy and safety of a phospholipid emulsion (GR270773) in Gram-negative severe sepsis: results of a Phase II multicenter, randomized, placebo-controlled, dose-finding clinical trial / R.P. Dellinger, J.F. Tomayko, D.C. Angus [et al.] // *Crit. Care. Med*. – 2009. - Vol. 7 (11). – P. 2929–2938.
 150. Efficacy and safety of parenteral omega-3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury / A. Gupta, D. Govil, S. Bhatnagar, S. Gupta [et al.] // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2011. – Vol. 15 (2). – P. 108-113.

151. Elevated serum angiopoietin-2 levels are associated with increased mortality in sepsis / J.M. Siner, V. Bhandari, K.M. Engle, J.A. Elias, M.D. Siegel // *Shock*. – 2009. - Vol. 31. - P. 348-353.
152. Endothelial Cell Activation in Emergency Department Patients with Sepsis and Non-sepsis related Hypotension / P. Schuetz, A.E. Jones, W.C. Aird, N.I. Shapiro // *Shock*. – 2011. – Vol. 36 (2). - P. 104-108.
153. Endothelial glycocalyx damage during endotoxemia coincides with microcirculatory dysfunction and vascular oxidative stress / X. Marechal, R. Favory, O. Joulin, D. Montaigne [et al.] // *Shock*. – 2008. – Vol. 29. – P. 572–576.
154. Endothelium and the lipid metabolism: the current understanding / T.L. Sandeep, A. K. Ganti, A.T. Laroia, K.K. Tendulkar // *International Journal of Cardiology*. – 2003. – Vol. 88 (1). – P. 1-9.
155. Endotoxemia enhances circulating endothelial cells in humans / C.J. Boos, F.B. Mayer, G.Y.H. Lip, B.Jilma // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – Vol. 4 –P. 2509-2511.
156. Enteral feeding with EPA, GLA (EPA/GLA) in patients with early sepsis without organ dysfunctions: A prospective, randomized, double-blinded and multicenter trial (INTERSEPT STUDU) / A. Pontes-Arruda, L. Martins, S. Lima, A.M. Isola [et al.]; the INTRSEPT Study Group // *Clin Nutr Suppl.* – 2010. – Vol. 5. – PP. 012.
157. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: resalt from a multicenter, prospective, randomized, double blinded and controlled Study – INTERSEPT study / A. Pontes-Arruda, L.F. Martins, S.M. de Lima, A.M. Isola [et al.] // *Crit Care*. - 2011. – Vol. 15. – R144.
158. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study / C. Alberti, C. Brun-Buisson, H. Burchardi, C. Martin [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2002. – Vol. 28. – P. 108–121.

159. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic / R. Záhorec, J. Firment, J. Straková, J. Mikula [et al.] // *Infection*. - 2005. – Vol. 33 (3). – P.122-128.
160. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland / A. Padkin, C. Goldfrad, A.R. Brady [et al.] // *Crit Care Med*. – 2003. – Vol. 31. – P. 2332-8.
161. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China / B. Cheng, G. Xie, S. Yao [et al.] // *Crit Care Med*. – 2007. - Vol. 35 (11). – P. 2538 – 2546.
162. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study / C. Engel, F.M. Brunkhorst, H.G. Bone, R. Brunkhorst [et al.] // *Intensive Care Med*. - 2007. – Vol. 33 (4). – P. 606-618.
163. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia / V. Sundararajan , C.M. Macisaac , J.J. Presneill , J.F. Cade , K. Visvanathan // *Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 33 (1). – P.71-80.
164. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units / C. Brun-Buisson , P. Meshaka , P. Pinton , B. Vallet [et al.]; EPISEPSIS Study Group // *Intensive Care Med*. – 2004. - Vol. 30 (4). – P. 580-588.
165. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / P. Singer, M.M. Berger, G. Van den Berghe, G. Biolo [et al.] // *Clinical Nutrition*. – 2009. – Vol. 28. – P. 387–400.
166. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Intensive care / K.G. Kreymann, M.M. Berger, N.E. Deutz, M. Hiesmayr [et al.]; DGEM (German Society for Nutritional Medicine), C. Ebner, W. Hartl, C. Heymann, C. Spies; ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition) // *Clin Nutr*. – 2006. – Vol. 25 (2). – P. 210-23.

167. Esteve, E. Dyslipidemia and inflammation: an evolutionary conserved mechanism / E. Esteve, W. Ricart, J.M. Fernandez-Real // *Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 24 (8). – P. 16-31.
168. Evaluation of clinical safety and beneficial effects of a fish oil containing lipid emulsion (Lipoplus, MLF 541): Data from a prospective, randomized, multicenter trial / M.W. Wichmann, P. Thul, H.-D. Czarnetzki, B.J. Morlion [et al.] // *Crit Care Med*. – 2007. – Vol. 35. – P. 700–706 [5th Physicians and Pharmacists Forum. Fish Oil-A Parenteral Perspective, ESPEN 2007].
169. Facing the challenge: decreasing case fatality rates in severe sepsis despite increasing hospitalizations / V.Y. Dombrovskiy, A.A. Martin, J. Sunderram, H.L. Paz // *Crit Care Med*. – 2005. – Vol. 33 (11). – P. 2555 – 2562.
170. Fats and Fatty Acids in Human Nutrition: Introduction / B. Burlingame, C. Nishida, R. Uauy, R. Weisell // *Ann Nutr Metab*. – 2009. – Vol. 55. – P. 5-7.
171. ω -3 fatty acid-enriched parenteral nutrition regimens in elective surgical and ICU patients: a meta-analysis / L. Pradelli, K. Mayer, M. Muscaritoli, A.R. Heller // *Crit Care*. – 2012. – Vol. 16. - R184.
172. Feingold, K.R. The role of HDL in innate immunity / K.R. Feingold, C. Grunfeld // *The Journal of Lipid Research*. – 2011. - Vol. 52. - P.1-3.
173. Finfer, S. The Surviving Sepsis Campaign: Robust evaluation and high-quality primary research is still needed / S. Finfer // *Crit Care Med*. – 2010. - Vol. 38. – P. 683–684.
174. Fish oil after abdominal aorta aneurysm surgery / M.M. Berger, L. Tappy, J.P. Revelly, B.V. Koletzko [et al.] // *Eur J Clin Nutr*. – 2008. – Vol. 62. – P. 1116-1122.
175. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data / K. Mayer, M.B. Schaefer, W. Seeger // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2006. – Vol. 9. – P. 140-148.

176. Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: a randomized controlled trial / S. Friesecke, C. Lotze, J. Kohler, A. Heinrich, S.B. Felix, P. Abel // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1411-1420.
177. Fish oil-supplemented parenteral nutrition in severe acute pancreatitis patients and effects on immune function and infectious risk: a randomized controlled trial / X. Wang, W. Li, F. Zhang, L. Pan, N. Li, J. Li // *Inflammation.* – 2009. – Vol. 32. – P. 304–309.
178. Flaatten, H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999 / H. Flaatten // *Crit Care.* – 2004. – Vol. 8 (4). - R180-184.
179. Funk, C.D. Prostaglandins and leukotrienes: advances in eicosanoid biology / C.D. Funk// *Science.* – 2001. - Vol. 294. – P.1871-5.
180. Galley, H.F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis /H.F. Galley// *Br J Anaesth.* – 2011. - Vol. 107. – P. 57-64.
181. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality / J. Hermanides, T. Vriesendorp, R. Bosman, D. Zandstra [et al.] // *Crit Care Med.* - 2010. – Vol. 38. – P. 838-842.
182. Glycemic effects of a high-lipid enteral feeding with EPA, GLA (EPA/GLA) compared to a standard ICU diet in patients with sepsis without organ failures: A prospective, randomized, double-blinded and multicenter trial (INTERSEPT STUDU) / A. Pontes-Arruda, L. Martins, S. Lima, A.M. Isola, D. Toledo, E. Rezende, M. Maia, G. Magnan and the INTRSEPT Study Group // *Clin Nutr Suppl.* – 2010. - Vol. 5. – PP.013.
183. Grimble, R. Fatty acid profile of modern lipid emulsions: scientific considerations for creating the ideal composition / R. Grimble // *Clin Nutr Suppl.* – 2005. – Vol. 1. - P. 9-15.
184. Grimble, R. F. Basics in clinical nutrition: main cytokines and their effect during injury and sepsis / R. F. Grimble // *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism.* – 2008. – Vol. 3(6). – P. 289-92.

185. Grimminger, F. Use of w-3 fatty acid-containing lipid emulsions in the intensive care unit environment: The clinician's view // F. Grimminger, W. Seeger, K. Mayer // *Clinical Nutrition*. - 2002. - Vol. 21. - P. 23-29.
186. Grupo de Estudios y Analisis en Cuidados Intensivos: Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombin, V. Sagredo, F. Taboada [et al.] // *Crit Care*. - 2008. - Vol. 12. - R158.
187. Hack, C.E. The endothelium in sepsis: source of and a target for inflammation / C.E. Hack, S. Zeerleder // *Crit Care Med*. - 2001. – Vol. 29 (7 suppl). - S21–S27.
188. Hammarqvist, F. Basics in clinical nutrition: main cytokines and their effect during injury and sepsis / F. Hammarqvist, J. Wernerman, S. Allison // *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*. – 2009. – Vol. 4 (1). – P. 4-6.
189. Harrison, D.A. 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 / D.A. Harrison, C.A. Welch, J.M. Eddleston // *Crit Care*. – 2006. – Vol. 10 (2). – R42.
190. HDL levels predict sepsis risk in hospitalized patients / C.M.C. Grion, L.T.Q. Cardoso, A.J. F. Carrilho [et al.] // *Eur J Clin Invest*. – 2010. – Vol. 40. – P. 330–338.
191. High levels of circulating leukocyte microparticles are associated with better outcome in acute respiratory distress syndrome / C. Guervilly, R. Lacroix, J.-M. Forel, A. Roch [et al.] // *Critical Care*. – 2011. – Vol. 15. - R31.
192. High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis / D. Memis, O. Gursoy, M. Tasdogan, N. Su" t, I. Kurt [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2007. – Vol. 19. – P. 186–91.

193. Hillege, H.L. Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population / H.L. Hillege // *Circulation*. – 2002. – Vol. 106. – P. 1777-82.
194. Human cholesteryl ester transfer protein expression enhances the mouse survival rate in an experimental systemic inflammation model: a novel role for CETP / P.M. Casita, D.F. Barbeiro, A.I. Moretti, F.G. Soriano [et al.] // *Shock*. – 2008. – Vol. 30. – P. 590–595.
195. Human lipoproteins have divergent neutralizing effects on *E. coli* LPS, *N. meningitidis* LPS, and complete Gram-negative bacteria / T. Sprong, M.G. Netea, P. Van der Ley, T.J.G. Verver-Jansen [et al.] // *J Lipid Res*. – 2004. – Vol. 45. – P. 742–749.
196. Hyperglycemia–related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis / M. Falciglia, R. Freyberg, P.L. Almenoff, D. D’Allesio, M. Rener // *Crit Care Med*. – 2009. – Vol. 37. - P. 3001-3009.
197. Hypocholesterolemia in clinically serious conditions — review / P. Vyroubal, C. Chiarla, I. Giovannini, R. Hyspler [et al.] // *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. – 2008. - Vol. 152 (2). – P. 81-9.
198. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients / NICE-SUGAR Study Investigators, S. Finfer, B. Liu, D.R. Chittock, R. Norton, J.A. Myburgh [et al.] // *N Engl J Med*. - 2012. – Vol. 367 (12). – P. 1108-18.
199. Impact of omega-3 fatty acid enriched TPN on leukotriene synthesis by leukocytes after major surgery / M. Köller, M. Senkal, M. Kemen, W. König [et al.] // *Clin Nutr*. – 2003. – Vol. 22. – P. 59-64.
200. Impact of postoperative omega-3 fatty acid-supplemented parenteral nutrition on clinical outcomes and immunomodulations in colorectal cancer patients / B. Liang, S. Wang, Y.J. Ye, X.D. Yang [et al.] // *World J Gastroenterol*. – 2008. – Vol. 14 (15). – P. 2434-9.
201. Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change / J.G.

- Chase, G. Shaw, A. Le Compte, T. Lonergan [et al.] // Crit Care. - 2008. – Vol. 12. - R49.
202. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study / J. Blanco, A. Muriel-Bombín, V. Sagredo, F. Taboada [et al.]; Grupo de Estudios y Analisis en Cuidados Intensivos // Crit Care. - 2008. – Vol. 12. – R 158.
203. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study / S. Karlsson, M. Varpula, E. Ruokonen [et al.] // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33 (3). –P. 435-443.
204. Inclusion of 10% fish oil in mixed medium-chain triacylglycerol-long-chain triacylglycerol emulsions increases plasma triacylglycerol clearance and induces rapid eicosapentaenoic acid (20:5 ω -3) incorporation into blood cell phospholipids / C.M. Simoons, R.J. Deckelbaum, J.J. Massaut, Y.A. Carpentier // Am J Clin Nutr. – 2008. – Vol. 88. – P. 282-288.
205. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis / M. Schouten, W.J. Wiersinga, M. Levi and T. Van der Poll // Journal of Leukocyte Biology. – 2008. – Vol. 83. – P. 536-545.
206. Influence of diabetes on endothelial cell response during sepsis / P. Schuetz, K. Yano, M. Sorasaki, L. Ngo [et al.] // Diabetologia. – 2011. – Vol. 54 (5). – P. 996-1003.
207. Influence of parenteral nutrition delivery system on the development of bloodstream infections in critically ill patients: an international, multicenter, prospective, open-label, controlled study—EPICOS study / A. Pontes-Arruda, M.C. Dos Santos, L.F. Martins, E.R. Gonzalez [et al.]; EPICOS Study Group // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2012. – Vol. 36. – P. 574–586.
208. Inhibition of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 reduces leukocyte adhesion within the intestinal microcirculation in experimental endotoxemia in rats / M. Landsberger, J. Zhou, S. Wilk, C. Thaumler [et al.] // Crit Care. – 2010. – Vol. 14. - R223.

209. Inhibition of leukotriene synthesis, pharmacokinetics, and tolerability of a novel dietary fatty acid formulation in healthy adult subjects / M.E. Surette, I.L. Koumenis, M.B. Edens [et al.] // Clin Ther. – 2003. – Vol. 25. – P.948-71.
210. Intensive care unit acquired infection and organ failure / P. Damas, D. Ledoux, M. Nys [et al.] // Intensive Care Med. – 2008. – Vol. 34. – P. 856-64.
211. Intensive insulin therapy in the medical ICU / G. Van den Berghe, A. Wilmer, G. Hermans, W. Meersseman [et al.] // N Engl J Med. - 2006. – Vol. 354. – P. 449-461.
212. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients / NICE-SUGAR Study Investigators, S. Finfer, D.R. Chittock, S.Y. Su, D. Blair [et al.] // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P.1283-1297.
213. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / J.L. Vincent, J. Rello, J. Marshall [et al.] for the EPIC II Group of Investigators // JAMA. – 2009. – Vol. 302 (21). – P. 2323-2329.
214. In Vivo Inflammation Does Not Impair ABCA1-Mediated Cholesterol Efflux Capacity of HDL / R. Franssen, A.W.M. Schimmel, S. I. Van Leuven, S. C. S. Wolfkamp, E. S. G. Stroes, G.M.Dallinga-Thie // Cholesterol. – 2012. - Vol. 2012. – 8 pp.
215. Jump, D.B. The Biochemistry of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids / D.B. Jump // J. Biol. Chem. – 2002. – Vol. 277, № 11. – P. 8755-8758.
216. Kitchens, R. L. Impact of sepsis-induced changes in plasma on LPS interactions with monocytes and plasma lipoproteins: roles of soluble CD14, LBP, and acute phase lipoproteins / R.L. Kitchens, P.A. Thompson // J. Endotoxin Res. – 2003. – Vol. 9. – P. 113–118.
217. Krinsley, J.S. Understanding glycemic control in the critically ill: three domains are better than one / J.S. Krinsley // Intensive Care Med. – 2011. – Vol. 3. - P.382–384.

218. Kruger, P.S. Forget Glucose: What about Lipids in Critical Illness? / P.S. Kruger // Critical care and resuscitation: journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine. – 2009. – Vol. 11 (4). – P. 305-9.
219. Lee, W.L. Sepsis and endothelial permeability / W.L. Lee, A.S. Slutsky // The New England journal of medicine. – 2010. – Vol. 363 (7). – P. 689–691.
220. Levels of endothelial and platelet microparticles and their interactions with leukocytes negatively correlate with organ dysfunction and predict mortality in severe sepsis / A.O. Soriano, W. Jy, J.A. Chirinos, M.A. Valdivia [et al.] // Crit Care Med. – 2005. – Vol. 33. - P.2540– 2546.
221. Linde-Zwirble, W.T. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society / W.T. Linde-Zwirble, D.C. Angus // Crit Care. – 2004. – Vol. 8 (4). – P. 222–226.
222. Lipid composition and lipopolysaccharide binding capacity of lipoproteins in plasma and lymph of patients with systemic inflammatory response syndrome and multiple organ failure / J.H.M. Levels, L.C.J.M. Lemaire, A.E. Van den Ende, S.J.H. Van Deventer, J.B. Van Lanschot // Crit Care Med. – 2003. – Vol. 31. – P. 1647–53.
223. Lipid emulsion in parenteral nutrition of intensive care patients: current thinking and future directions / P.C. Calder, G.L. Jensen, B.V. Koletzko, P. Singer, G.J.A. Wanten // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36 (5). – P. 735-749.
224. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis / H.J. Van Leeuwen, E.C.J.M. Heezius, G.M. Dallinga, J.A.G. Van Strijp [et al.] // Crit Care Med. – 2003. –Vol. 31. – P. 1359–66.
225. Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients / C.M.C. Grion, L.T.Q. Cardoso, T.F. Perazolo, A.S. Garcia [et al.] // Eur J Clin Invest . – 2010. – Vol. 40 (4). – P. 330–338.

226. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic Science / O. Murch, M. Collin, C.J. Hinds, C. Thiemermann // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 13–24.
227. Liver function and plasma antioxidant status in intensive care unit patients requiring total parenteral nutrition: comparison of 2 fat emulsions / H. Antebi, O. Mansoor, C. Ferrier, M. Tetegan [et al.] // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2004. – Vol. 2. – P. 142-148.
228. López-Martínez, J. Hypcholesterolemia in critically ill patients / J. López-Martínez, M. Sánchez-Castilla, A. García-de-Lorenzo // *Intensive Care Med.* – 2000. – Vol. 26 (2). – P. 259- 260.
229. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo / M. Nieuwdorp, T.W. Van Haeften, M.C. Gouverneur, H.L. Mooij [et al.] // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55. – P. 480–486.
230. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation / C. Chenaud, P.G. Merlani, P. Roux- Lombard [et al.] // *Crit Care Med.* – 2004. – Vol. 32. – P. 632–637.
231. Low-density lipoprotein triglycerides associated with low-grade systemic inflammation, adhesion molecules, and angiographic coronary artery disease / W. Marz, H. Scharnagl, K. Winker [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, № 19. – P. 3068-3074.
232. Low HDL levels and the risk of death, sepsis and malignancy / R. Shor, J. Wainstein, D. Oz, M. Boaz [et al.] // *Clin Res Cardiol.* – 2008. – Vol. 97. – P. 227–233.
233. Low Serum LDL Cholesterol Levels and the Risk of Fever, Sepsis, and Malignancy / R. Shor, J. Wainstein, D. Oz, M. Boaz [et al.] // *Annals of Clinical & Laboratory Science.* – 2007. – Vol. 37. – P. 343-348.

234. Low serum level of high-density lipoprotein is a poor prognostic factor for severe sepsis / J.Y. Chien, J.S. Jerng, C.J. Yu, P.C. Yang // *Crit Care Med.* – 2005. – Vol.33. – P. 1688–1693.
235. Mackenzie, I.M. The metrics of glycaemic control in critical care /I.M. Mackenzie, T. Whitehouse, P.G. Nightingale // *Intensive Care Med.* – 2011. –Vol. 37. – P. 435–443.
236. Marik, P.E. Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature / P.E. Marik, G.P. Zaloga // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34. – P. 1980-1990.
237. Marital Status and the Epidemiology and Outcomes of Sepsis / C.W. Seymour, T.J. Iwashyna, C.R. Cooke, C.L. Hough ,G.S. Martin // *CHEST.* – 2010. – Vol. 137 (6). – P. 1289–1296.
238. Matsuda, N. Vascular biology in sepsis: pathophysiological and therapeutic significance of vascular dysfunction / N. Matsuda, Y. Hattori // *J. Smooth Muscle Res.* – 2007. – Vol. 43 (4). – P. 117–137.
239. Mayer, K. Fish Oil in critical illness / K. Mayer, W. Seeger // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* - 2008. – Vol. 11. – P. 121-127.
240. Mayer, K. Lipids in critical care medicine / K. Mayer, J. Ott, C. Hiesgen // *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA).* – 2011. – Vol. 85 (5). – P. 267-273.
241. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study / S.E. Siegelaaar, J. Hermanides, H.M. Oudemans-van Straaten, P.H.J. Van der Voort [et al.] // *Crit Care.* – 2010. – Vol. 14. – R224.
242. Measuring endothelial glycocalyx dimensions in humans: a potential novel tool to monitor vascular vulnerability / M. Nieuwdorp, M.C. Meuwese, H.L. Mooij, C. Ince [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2008. - Vol. 104. – P. 845– 852.

243. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx / S. Weinbaum, X.B. Zhang, Y.F. Han, H. Vink, S.C. Cowin // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2003. – Vol. 100. – P. 7988-7995.
244. Metabolic effects of parenteral nutrition enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids in critically ill patients / L. Tappy, M.M. Berger, J.M. Schwarz, P. Schneiter [et al.] // *Clin Nutr.* – 2006. – Vol. 25. – P. 588-595.
245. Microvascular and capillary perfusion following glycocalyx degradation / P. Cabrales, B.Y. Vařquez, A.G. Tsai [et al.] // *J Appl Physiol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 2251–2259.
246. Microviscometry reveals reduced blood viscosity and altered shear rate and shear stress profiles in microvessels after hemodilution / D.S. Long, M.L. Smith, A.R. Pries [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2004. – Vol. 101. – P. 10060–5.
247. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill / J.S. Krinsley, M.J. Schultz, P.E. Spronk, R.E. Harmsen [et al.] // *Critical Care.* – 2011. – Vol. 15. – R173.
248. Minchali, R.D. Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability / R.D. Minchali, A.B. Malik // *Handb. Exp. Pharmacol.* - 2006. – Vol. 176 (pt 1). – P. 107–44.
249. Mirtallo, J. M. State of the art Review: Intravenous Fat Emulsion: Current Applications, Safety Profile, and Clinical Implications / J.M. Mirtallo, J.F. Dasta, K.C. Kleinschmidt // *Ann. Pharmacother.* – 2010. - Vol. 44. – P. 688-700.
250. Molecular basis of endothelial dysfunction in sepsis / K. Peters, R.E. Unger, J. Brunner, C.J. Kirkpatrick // *CardiovascRes.* - 2003. – Vol. 60 (1). – P. 49-57.
251. Monitoring of endothelial cell activation in experimental sepsis with a two-step cell culture model / A. Schildberger, E. Rossmannith, V. Weber, D. Falkenhagen // *Innate Immunity.* – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 278 – 287.

252. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis / B.H. Cuthbertson, A. Elders, S. Hall, J. Taylor [et al.]; the Scottish Critical Care Trials Group and the Scottish Intensive Care Society Audit Group // *Critical Care*. – 2013. – Vol. 17. - R70.
253. Multiple-center, randomized, placebo controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock / A. Lopez, J.A. Lorente, J. Steingrub, J. Bakker [et al.] // *Crit Care Med*. – 2004. – Vol. 32. – P. 21–30.
254. Murphy, R. A. ω -3 polyunsaturated fatty acids: the potential role for supplementation in cancer / R. A. Murphy, M. Mourtzakis, V.C. Mazurak // *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. – 2012. - Vol. 15, № 3. – P. 246–251.
255. Myburgh, J.A. Resuscitation Fluids / J.A. Myburgh, M.G. Mythen // *N Engl J Med*. – 2013. – Vol. 369. – P. 1243-1251.
256. Nassji, M. Plasma lipid levels in patients with acute bacterial infections / M. Nassji, R. Ghorbani // *Turk J Med Sci*. – 2012. – Vol. 42 (3). – P. 465-469.
257. Neutrophil apoptosis: a marker of disease severity in sepsis and sepsis-induced acute respiratory distress syndrome / L. Fialkow, F.L. Fochesatto, M.C. Bozzetti [et al.] // *Crit Care*. - 2006. – Vol.10. - R155.
258. NF-kappa B inhibition by omega-3 fatty acids modulates LPS-stimulated macrophage TNF-alpha transcription / T.E. Novak, T.A. Babcock, D.H. Jho [et al.] // *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. – 2003. – Vol. 284. - L84-9.
259. Nimal, R.W.M. Fat and Fatty Acids Terminology, Methods of Analysis and Fat Digestion and Metabolism: A Background Review Paper / W.M.R. Nimal, C. Galli // *Ann Nytr Metab*. – 2009. – Vol. 55. - P. 8-43.
260. Nuclear receptors and the control of metabolism / G.A. Francis, E. Fayard, F. Picard, J. Auwerx // *Annu. Rev. Physiol*. — 2003. — Vol. 65. — P. 261–311.

261. Omega-3 fatty acids improve the diagnosis-related clinical outcome / A.R. Heller, S. Rössler, R.J. Litz [et al.] // Crit Care Med.- 2006. – Vol. 34. – P. 972–979.
262. Omega-3 fatty acids-supplemented parenteral nutrition decreases hyperinflammatory response and attenuates systemic disease sequelae in severe acute pancreatitis: a randomized and controlled / X. Wang, W. Li, N. Li, J. Li // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2008. – Vol. 32. - P. 236–241.
263. Omega-3 vs omega-6 lipid emulsions exert differential influence on neutrophils in septic shock: impact on plasma fatty acids and lipid mediator generation / K. Mayer, C. Fegbeutel, K. Hattar, U. Sibelius [et al.] // Intensive Care Med. – 2003. – Vol. 29. – P. 1472-1481.
264. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial / C.P. Heidegger, M.M. Berger, S. Graf, W. Zingg [et al.] // The Lancet. – 2013. - Vol. 381, Issue 9864. – P. 385 – 393.
265. Organ failure and tight glycemic control in the SPRINT study / J.G. Chase, C.G. Pretty, L. Pfeifer, G.M. Shaw [et al.] // Crit Care. – 2010. – Vol. 14. - R154.
266. Ortiz Leyba, C. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Septic patient / C. Ortiz Leyba, M.J.C. Gonzalez, V.C. Alonso // Nutr Hosp. – 2011. – Vol. 26 (Supl.2). – P. 67-71.
267. Ott, J. Lipids in critical care medicine / J. Ott, C. Hiesgen, K. Mayer. // Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids (PLEFA). – 2011. – Vol. 85 (5). – P. 267-273.
268. Pacher, P. Nitric oxide and peroxynitrite in health and disease / P. Pacher, J.S. Beckman, L. Liaudet // Physiol Rev. – 2007. – Vol. 87. – P. 315–424.

269. Parenteral Fish Oil Lipid Emulsions in the Critically Ill: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Manzanares, R. Dhaliwal, B. Jurewitsch, R.D. Stapleton [et al.] / JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 20-28.
270. Parenteral nutrition with fish oil modulates cytokines response in patients with sepsis / K. Mayer, S. Gokorsch, C. Fegbeutel, K. Hattar [et al.] // Am J Resp Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – P. 1321-1328.
271. Partial Replacement of ω -6 Fatty Acids With Medium-ChainTriglycerides, but Not Olive Oil, Improves Colon Cytokine Response and Damage in Experimental Colitis / P.L. Bertevello [et al.] // JPEN. – 2012. – Vol. 36. - № 4. – P. 442-448.
272. Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients / I. Giovannini, G. Boldrini, C. Chiarla, F. Giuliani [et al.] // Intensive Care Med. – 1999. – Vol. 25. – P. 748-751.
273. Perioperative administration of parenteral fish oil supplements in a routine clinical setting improves patient outcome after major abdominal surgery / E. Tsekos, C. Reuter, P. Stehle, G. Boeden // Clinical Nutrition. – 2004. - Vol. 23. – P. 325-330.
274. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock / Y. Sakr, M.J. Dubois, D. De Backer [et al.] // Crit Care Med. – 2004. – Vol. 32. – P. 1825–1831.
275. Persisting high levels of plasma pentraxin-3 over the first days after severe sepsis and septic shock onset are associated with mortality / T. Mauri, G. Bellani, N. Patronidi, A. Copparodo [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36. – P. 621-629.
276. Phosphorylation of endothelial nitricoxide synthase is diminished in mesenteric arteries from septic rabbits depending on the altered phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: Reversal effect of fluvastatin therapy / N. Matsuda, Y. Hayashi, Y. Takahashi, Y. Hattori // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 2006. – Vol. 319. – P. 1348–1354.

277. Pinsky, M.R. Sepsis and multiple organ failure / M.R. Pinsky// Contrib. Nephrol. - 2007. - Vol. 156. - P. 47-63.
278. Platelets support pulmonary recruitment of neutrophils in abdominal sepsis / M. Asaduzzaman, S. Lavasani, M. Rahman, S. Zhang [et al.] // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37. – P. 1389–1396.
279. Platts, S.H. Adenosine A3 receptor activation modulates the capillary endothelial glycocalyx. / S.H. Platts, B.R. Duling // Circ Res. – 2004. – Vol. 94. – P. 77–82.
280. Polyunsaturated Fatty Acids: Biochemical, Nutritional and Epigenetic Properties / P. Benatti, G. Peluso, R. Nicolai, V. Calvani // J Am Col Nutr. – 2004. – Vol. 23 (4). - P. 281-302.
281. Pontes-Arruda, A. Using Parenteral Fish Oil to Modulate Inflammatory Response / A. Pontes-Arruda // JPEN J Parenter Enteral Nutr. – 2010. - Vol. 34, № 3. – P. 344-345.
282. Position paper: clinical role for alternative intravenous fat emulsions. / V.W. Vanek, D.L. Seidner, P. Allen, B. Bistrian [et al.]; Novel Nutrient Task Force, Intravenous Fat Emulsions Workgroup, and the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) Board of Directors. ASPEN (2012) // Nutr Clin Pract. – 2012. – Vol. 27. – P. 150–192.
283. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study / S. Karlsson, M. Heikkinen, V. Pettil, S. Alila [et al.]; Ruokonen for the Finnsepsis Study Group // Critical Care. – 2010. – Vol. 14. - R205.
284. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units / A. Van Gestel, J. Bakker, C.P. Veraart, B.A. Van Hout // Crit Care. – 2004. – Vol. 8(4). - R153-R162.
285. Prognostic impact of plasma lipids in patients with lower respiratory tract infections - an observational study / M. Gruber, M. Christ-Crain, D.

- Stolz, U. Keller [et al.] // *Swiss Med Wkly.* – 2009. – Vol. 139 (11-12). – P. 166-72.
286. Recommendations for sepsis management in resource-limited setting / Martin W.D., Festic E., Dondrop A., Kissoon N. [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2012. – Vol. 38. – P. 557-574.
287. Raju T.N. The Nobel Chronicles / T.N. Raju // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356 (9226). – P. 346.
288. Randomized clinical trial of intravenous soybean oil alone versus soybean oil plus fish oil emulsion after gastrointestinal cancer surgery / Z.M. Jiang, D.W. Wilmore, X.R. Wang, J.M. Wei [et al.] // *Br J Surg.* - 2010. - Vol. 97 (6). – P. 804-9.
289. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis / B.S. Khor, S.J. Liaw, H.C. Shih, L.S. Wang // *Asian J Surg.* – 2011. – Vol. 34. – P. 1–10.
290. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003 / V.Y. Dombrovskiy, A.A. Martin, J. Sunderram, H.L. Paz // *Crit Care Med.* - 2007. - Vol. 35. – P. 1244–50.
291. Reconstituted high-density lipoprotein attenuates organ injury and adhesion molecule expression in a rodent model of endotoxic shock / M. McDonald, P. Dhady, G.W. Cockerill [et al.] // *Shock.* – 2003. – Vol. 20. – P. 551–557.
292. Redox Mechanisms of Vascular Cell Dysfunction in Sepsis / L.C.P. Azevedo, M. Janiszewski, F.G. Soriano, F.R.M. Laurindo // *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets.* – 2006. – Vol. 6, № 2. - P. 159-164 (6).
293. Regulation of omega-3 fish oil emulsion on the SIRS during the initial stage of severe acute pancreatitis / J. Xiong, S. Zhu, Y. Zhou, H. Wu, C.

- Wang // J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. – 2009. – Vol. 29. – P. 35–38.
294. Riedemann, N.C. The enigma of sepsis / N.C. Riedemann, R.F. Guo, P.A.Ward // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 460-467.
295. Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients / B.R. Gordon, T.S. Parker, D.M. Levine, S.D. Saal [et al.] // Crit Care Med. – 2001. – Vol. 29. – P. 1563-1568.
296. Relationship of plasma polyunsaturated fatty acids to circulating inflammatory markers / L. Ferrucci, A. Cherubini, S. Bandinelli, B. Bartali [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. - 2006. - Vol. 91 (2). – P. 439-46.
297. Rello, J. Sepsis. New Strategies for Management / J. Rello, M.I. Restrepo. - Springer, 2008. - 142 P.
298. Remnant lipoproteins induce proatherothrombogenic molecules in endothelial cells through a redox-sensitive mechanism / H. Doi, K. Kugiyama, H. Oka, S. Sugiyama [et al.] // Circulation . – 2000. – Vol. 102. – P. 670-676.
299. Renin-angiotensin system activation correlates with microvascular dysfunction in a prospective cohort study of clinical sepsis / K. Doerschug, A. Delsing, G. Schmidt, A.Ashare // Crit Care. – 2010. – Vol. 14. - R24.
300. Robert, F.W. Hypcholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients / F.W. Robert, F.B. Jeffrey, G.T. James // Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 7. – P.413-414.
301. Russell, J.A. Management of sepsis / J.A. Russell // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 1699-1713.
302. Safety and efficacy of fish oil-enriched parenteral nutrition regimen on postoperative patients undergoing major abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / B. Chen, Y. Zhou, P. Yang, H.W. Wan, X.T. Wu // JPEN. - 2010. – Vol. 34. – P. 142-148.

303. SAPS 3—from evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit, I: objectives, methods and cohort description / P.G. Metnitz, R.P. Moreno, E. Almeida [et al.]; SAPS 3 Investigators // *Intensive Care Med.* – 2005. – Vol. 31 (10). – P. 1336-1344.
304. Sarangi, P.P. Activated protein C action in inflammation / P.P. Sarangi, H.W. Lee, M. Kim // *Br J Haematol.* – 2009. – Vol. 148 (6). – P. 817:33.
305. 2001-SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P.1250-6.
306. Sepsis and organ system failure are major determinants of post ICU mortality / Y. Sakr, J.L. Vincent, E. Ruokonen, M. Pizzamiglio [et al.]; on behalf of the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) investigators // *Journal of Critical Care.* – 2008. - Vol. 23. – P. 475-483.
307. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward / A. Esteban, F. Frutos-Viva, N.D. Ferguson [et al.] // *Crit Care Med.* – 2007. – Vol. 35 (5). – P. 1284-1289.
308. Sepsis in European intensive care units: Results of the SOAP study / J.L. Vincent, Y. Sakr, C.L. Sprung [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34. - P. 344-53.
309. Sepsis, leukocytes, and nitric oxide (NO): an intricate affair / C.F. Fortin, P.P. McDonald, T. Fulop, O. Lesur // *Shock* – 2010. – Vol. 33 (4). – P. 344–352.
310. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response / R.P. Moreno, B. Metnitz, L. Adler, A. Hoechtel [et al.]; SAPS 3 Investigators // *Intensive Care Med.* – 2008. – Vol. 34 (3). – P. 496-504.
311. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study / J.L. Vincent, Y. Sakr, C.L. Sprung [et al.] // *Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 34 (2). – P. 344-353.

312. Serum cholesterol and mortality in patients with multiple organ failure / P. Fraunberger, D. Nagel, A.K. Walli, D. Seidel // Crit Care Med. – 2000. – Vol. 28. – P. 3574 -3575.
313. Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness / C. Chiarla, I. Giovannini, F. Giuliente, Z. Zadak [et al.] // J Crit Care. – 2010. – Vol. 25 (2). – P.361.e7-361.e12.
314. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide / P.J. Pussinen, T. Vilkkuna, G. Alftan [et al.] // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 2174-2182.
315. Siscovick, D.S. The fish story: a diet-heart hypothesis with clinical implications: n-3 polyunsaturated fatty acids, myocardial vulnerability and sudden death / D.S. Siscovick, R.N. Lemaitre, D. Mozaffarian // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2632-4.
316. Skin biopsies demonstrate site-specific endothelial activation in mouse models of sepsis / N.I. Shapiro, K. Yano, M. Sorasaki, C. Fischer [et al.] // J Vasc Re. – 2009. – Vol. 46. – P. 495– 502.
317. Soluble ST2 plasma concentrations predict mortality in severe sepsis / J.J. Hoogerwerf, M.W. Tanck, M.A. Van Zoelen, P.F. T. Laterre [et al.] // Intensive Care Med. – 2010. – Vol. 36 (4). – P. 630-637.
318. Stangeby, D.K. Computational analysis of coupled blood–wall arterial LDL transport / D.K. Stangeby, C.R. Ethier // J. Biomech. Eng. – 2002. – Vol.124, №1. – P. 1–8.
319. STAR Registry Investigators. A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry / C.M. Martin, F. Priestap, H. Fisher [et al.] // Crit Care Med. – 2009. – Vol. 37 (1). – P. 81-88.
320. Stoll, L.L. Potential role of endotoxin as a proinflammatory mediator of atherosclerosis / L.L. Stoll, G.M. Denning, N.L. Weintraub // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 2227-2235.

321. Structured lipid emulsion as nutritional therapy for the elderly patients with severe sepsis / J. Chen, J. Yan, G.L. Cai, Q. H. Xu [et al.] // Chin Med J (Engl). – 2013. – Vol. 126 (12). – P. 2329-32.
322. Supplemental intravenous n-3 fatty acids and n-3 fatty acid status and outcome in critically ill elderly patients in the ICU receiving enteral nutrition / K.V. Barros, A.P. Cassulino, L. Schalch, E.D.V. Munhoz [et al.] // Clinical Nutrition. – 2013. – Vol. 32. – P. 599-605.
323. Surette ME. The science behind dietary omega-3 fatty acids / M.E. Surette // CMAJ. – 2008. – Vol. 178 (2). – P. 177–180.
324. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, J.M. Carlet, J. Bion [et al.] // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 296–327.
325. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 / R.P. Dellinger, M.M. Levy, A. Rhodes [et al.] // Crit Care Med. – 2013. – Vol. 41. – P. 580-637.
326. Targeting Robo4-dependent slit signaling to survive the cytokine storm in sepsis and influenza / N.R. London, W. Zhu, F.A. Bozza [et al.] // Sci Transl Med. – 2010. – Vol. 2. – P.23ra19-23ra19.
327. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis / R.C. Bone, R.A. Balk, F.B. Cerra [et al.] // Chest. - 1992. – Vol. 101 (6). – P. 1644-1655.
328. The association of endothelial cell signaling, severity of illness, and organ dysfunction in sepsis / N.I Shapiro, P. Schuetz, K. Yano, M. Sorasaki[et al.] // Critical Care. - 2010. - Vol. 14. - R182.
329. The detection of circulating endothelial cells in human septic shock / M. Mutunga, A. Gascoigne, A. Batchelor, R. Bullock [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2000. – Vol. 84 (5). – P. 665.

330. The effect of omega-3 FAs on tumor angiogenesis and their therapeutic potential / L. Spencer, C. Mann, M. Metcalfe [et al.] // *European Journal of Cancer*. – 2009. - Vol. 45, №12. – P. 2077–2086.
331. The effects of the ω -6: ω -3 fatty acid ratio of fat emulsions on the fatty acid composition in cell membranes and in the anti-inflammatory action / A. Hagi, M. Nakayama, W. Shinzaki, S. Haji, H. Ohyanagi // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* - 2010. – Vol. 34. – P. 263-270.
332. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization / S. Reitsma, D.W. Slaaf, H. Vink, M.A. Van Zandvoort [et al.] // *Pflugers Arch.* – 2007. – Vol. 454. – P. 345–359.
333. The endothelium: physiological functions and role in microcirculatory failure during severe sepsis / H. Ait-Oufella, E. Maury, S. Lehoux, B. Guidet, G. Offenstadt // *Intensive Care Med.* – 2010. – Vol. 36 (8). – P. 1286-1298.
334. The epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital / I.A.M. Kauss; M.C.C. Grion; L.T.Q. Cardoso; E.H.T. Anami [et al.] // *Braz J Infect Dis.* – 2010. - Vol. 14, № 3 (5). – P. 264-270.
335. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 / G.S. Martin, D.M. Mannino, S. Eaton, M. Moss // *N Engl J Med.* – 2003. – Vol. 348 (16). – P. 1546-1554.
336. The microcirculation in health and critical disease / C.A. Den Uil, E. Klijn, W.K. Lagrand [et al.] // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2008. –Vol. 51. – P. 161–70.
337. The Multifaceted Effects of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids on the Hallmarks of Cancer / J.A. Stephenson, O. Al-Ta'an, A. Arshad, B. Morgan [et al.] // *Journal of Lipids.* – 2013. – Vol. 2013. - 13 pp.
338. The Prognostic Value of Hypcholesterolemia in Sepsis / S. Das, S. Bhargava, A. Manocha, M. Kankra, S. Ray, L. M. Srivastva // *Asian J Pharm Biol Res.* – 2011. – Vol. 1(1). – P. 41-46.

339. The role of ω -3 fatty acid supplemented parenteral nutrition in critical illness in adults: a systematic review and meta-analysis / A.J. Palmer, C.K.M. Ho, O. Ajibola, A. Avenell // *Crit Care Med.* - 2013. – Vol. 41. - P. 307–316.
340. The role of high density lipoprotein in sepsis / H.J. Van Leeuwen, A.P. Van Beek, G.M. Dallinga-Thie, J.A.G. Van Strijp [et al.] // *Neth J Med.* – 2001. – Vol. 59. – P. 102–10.
341. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis / S.K. Andersen, J. Gjedsted, C. Christiansen, E Tønnesen // *Journal of Leukocyte Biology.* – 2004. – Vol. 75 (3). - P. 413-424.
342. The role of plasma phospholipid transfer protein (PLTP) in HDL remodeling in acute phase patients / P.J. Pussinen, J. Metso, E. Malle [et al.] // *Biochim Biophys Acta.* – 2001. - Vol. 1533. – P. 153–163.
343. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M.M. Levy, R.P. Dellinger, S.R. Townsend, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. - Vol. 36 (2). – P. 222–231.
344. The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis / M.M. Levy, R.P. Dellinger, S.R. Townsend, W.T. Linde-Zwirble [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. - Vol. 38. – P. 367–74.
345. The tight calorie control study (TICACOS): a prospective, randomized, controlled pilot study of nutritional support in critically ill patients. / P. Singer, R. Anbar, J. Cohen, H. Shapiro [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2011. – Vol. 37 (4). – P. 601-9.
346. The use of inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of outcome data / A. Pontes-Arruda, S.J. DeMichele, A.Seth, P. Singer // *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* – 2008. – Vol. 32. – P. 596-605.

347. Thiernemann, C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science / C. Thiernemann // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 13–24.
348. Tight glycemic control may favor fibrinolysis in patients with sepsis / M. Savioli, M. Cugno, F. Polli, P. Taccone [et al.] // *Crit Care Med.* – 2009. – Vol. 37. – P. 24-431.
349. Time course of angiopoietin-2 release during experimental human endotoxemia and sepsis / P. Kumpers, M. Van Meurs, S. David, G. Molema [et al.] // *Crit Care.* – 2009. – Vol. 13. - R64.
350. Time course of endothelial damage in septic shock: prediction of outcome / O. V. Hein, K. Misterek, J.-P. Tessmann, V. Van Dossow [et al.] // *Critical Care.* – 2005. - Vol. 9. - R323-R330.
351. Toda, N. Nitric oxide and penile erectile function / N. Toda, K. Ayajiki, T. Okamura // *Pharmacol Ther.* – 2005. – Vol. 106 (2). – P. 233—266.
352. Total cholesterol, HDL-cholesterol, and risk of nosocomial infection: a prospective study in surgical patients / M. Delgado-Rodriguez, M. Medina-Cuadros, G. Martinez-Gallego, M. Sillero-Arenas // *Infec Control Hosp Epidemiol.* - 1997. - Vol. 18. – P. 9–18.
353. Toussaint, S. Activated protein C for sepsis / S. Toussaint, H. Gerlach // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2646–2652.
354. Type 2 diabetes mellitus is associated with impaired cytokine response and adhesion molecule expression in human endotoxemia / A.S. Andreasen, T. Pedersen-Skovsgaard, R.M. Berg, K.D. Svedsen [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2010. - Vol. 36. – P. 1548-1555.
355. Van Amersfoort, E.S. Receptors, mediators, and mechanisms involved in bacterial sepsis and septic shock / E.S. Van Amersfoort, T.J.C. Van Berkel, J. Kuiper // *Clin Microbiol Rev.* – 2003. – Vol. 16. – P. 379 – 414.

356. Van den Berghe, G. The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema / G. Van den Berghe, H. Vink, J.A.E. Spaan // *Circ. Res.* – 2003. – Vol. 92. – P. 592-594.
357. Van der Poll, T. Host-pathogen interactions in sepsis / T. Van der Poll, S.M. Opal // *Lancet Infect Dis.* – 2008. – Vol. 8. – P. 32-43.
358. Van Eijk L. T. Endothelium-dependent vascular dysfunction in septic patients / L.T.Van Eijk, J.G. Van Der Hoeven, P. Pickkers // *Anaesthesia.* – 2008. – Vol. 63 (8). – P. 883–884.
359. Vascular endothelial growth factor is an important determinant of sepsis morbidity and mortality / K. Yano, P.C. Liaw, J.M. Mullington, S.C. Shih [et al.] // *J Exp Med.* – 2006. – Vol. 203 (6). – P. 1447–1458.
360. Vincent, J.L. Increasing awareness of sepsis: World Sepsis Day / J.L. Vincent // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 152.
361. Vincent, J.L. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis? / J.L. Vincent, D.R. Nelson, M.D. Williams // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 1050-1055.
362. Vincent, J.L. The last 100 years of sepsis / J.L. Vincent, E. Abraham // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2006. – Vol. 173. – P. 256–63.
363. Waitzberg, D.L. New parenteral lipid emulsions for clinical use / D.L. Waitzberg, R.S. Torrinhas, T.M. Jacintho // *JPEN.* – 2006. – Vol. 30. – P. 351-367.
364. Waitzberg, D.L. Fish oil lipid emulsions and immune response: what clinical need to know / D.L. Waitzberg, R.S. Torrinhas // *NCP.* – 2009. – Vol. 24. – № 4. – P. 487-499.
365. Wang, L. The coagulation cascade in sepsis / L. Wang, J.A. Bastarache, L.B. Ware // *Curr Pharm Des.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1860–1869.
366. Wanten, G. J.A. Immune modulation by parenteral lipid emulsion / G.J.A.Wanten, P.C. Calder // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2007. – Vol. 85. – P. 1171-1184.

367. Weinbaum, S. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer / S. Weinbaum, J.M. Tarbell, E.R. Damiano // *Annu. Rev. Biomed. Eng.* - 2007. - Vol. 9. - P. 121–167.
368. Wendel, M. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II Clinical aspects / M. Wendel, P. Rüdiger, A.R. Heller // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33. – P. 25–35.
369. Wilson, R.F. (Commentary) Hypcholesterolemia in sepsis and critically ill or injured patients / R.F. Wilson, J.F. Barletta, J.G. Tyburski.// *Critical Care.* – 2003. – Vol. 7. – P.413-414.
370. Winn, R.K. The role of endothelial cell apoptosis in inflammatory and immune diseases / R.K. Winn, J.M. Harlan // *J. Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 3. – P.1815–1824.
371. Wong HR. Clinical review: sepsis and septic shock -- the potential of gene arrays / H R. Wong // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 204-204.
372. Wu, A. High-density lipoproteins in sepsis and septic shock: metabolism, actions, and therapeutic applications / A. Wu, C.J. Hinds, C. Thiernemann // *Shock.* – 2004. – Vol. 21. – P. 210–21.
373. Xiao, Y.F. The antiarrhythmic effect of n-3 polyunsaturated fatty acids: modulation of cardiac ion channels as a potential mechanism / Y.F. Xiao, D.C. Sigg, A. Leaf // *J Membr Biol.* – 2005. – Vol. 206. – P. 141-54.
374. Xiao, Q. Fat emulsion for acute pancreatitis: a systematic review / Q. Xiao, T. Wu, D. Y. Dui // *Chinese Journal of Evidence-Based Medicine.* – 2009. – Vol. 9 (4). – P. 452-457.
375. Zar, J.H. Biostatistical analysis / J.H. Zar. - Upper Saddle River, NJ: Pearson Prentice-Hall, 2010. – 960 pp.

**Пошаговый алгоритм действий врача при проведении интенсивной
терапии у пациентов с тяжелым сепсисом.**

1. При поступлении пациента с клиникой абдоминального сепсиса проводится диагностика в соответствии с критериями ACCP/SCCM/PACXII, оценка тяжести состояния и ПОН по шкалам APACHE II и SOFA и дополнительных критериев тяжести сепсиса: СРБ, лактат, холестерин, триглицериды, фракции β -липопротеинов, альбумин, трансферрин, микроальбумин мочи.
2. Лечение пациентов с абдоминальным сепсисом осуществляется в соответствии с рекомендациями PACXII.
3. В случае прогрессирования синдрома ПОН необходимо проводить дальнейший мониторинг дополнительных критериев тяжести сепсиса (холестерин, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, триглицериды).
4. Развитие и прогрессирование органных дисфункций в виде септического шока, ОРДС и почечной дисфункции в условиях высокого риска развития эндотелиоза с синдромом «капиллярной утечки» являются поводом для начала проведения гемодинамического мониторинга (инвазивного или неинвазивного) с возможностью оценки СИ, УО, ОПСС, внесосудистой воды для коррекции инфузионной, адреномиметической терапии.
5. Наличие критических показателей липидного обмена, выраженных лабораторных признаков воспаления являются поводом для раннего включения в протокол интенсивной терапии абдоминального сепсиса жировых эмульсий 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ ω -3, продолжительность лечения которыми должна быть не менее 7 суток.

