

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Екатеринбург – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Лейдерман Илья Наумович**

Официальные оппоненты:

Козлов Игорь Александрович - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт общей реаниматологии им. В.А. Неговского» Российской академии медицинских наук, заведующий научно-организационным отделом

Лукач Валерий Николаевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Омская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

Астахов Арнольд Алексеевич - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии

Ведущая организация:

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «29» сентября 2014 г. в 10-00 на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.102.01, созданного на базе Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации» по адресу: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. В.Н. Климова ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, по адресу 620028, г. Екатеринбург, ул. Ключевская, д.17, а с авторефератом на сайте УГМУ www.usma.ru и на сайте ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации www.vak2.ed.gov.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2014 г.

Ученый секретарь совета,
доктор медицинских наук, профессор



Руднов
Владимир Александрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Данные по распространенности сепсиса в различных странах значительно варьируют с постоянным ежегодным приростом от 8 до 13 % и стабильно высокими показателями летальности (С.М. Martin et al., 2009; Б.Р. Гельфанд с соавт., 2010; В.А. Руднов, 2011; С.С. Czura, 2010; С.В. Seymour et al., 2010; S. Finfer, 2010; J.L. Vincent et al., 2012; D.C. Angus, 2013).

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 ПОН 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. В настоящее время имеются данные о том, что уровни липопротеинов резко падают во время острофазового ответа, и это может быть связано с тяжестью течения и летальностью при сепсисе (O. Murch et al., 2007; C. Chiarla et al., 2010; S. Das et al., 2011). Тем не менее, на сегодняшний день менее всего изученными остаются изменения липидного обмена при сепсисе и их возможная роль в патогенезе системного воспаления. В условиях системного воспаления изменяется профиль липопротеинов крови, происходит их модификация, что рядом исследователей рассматривается как фактор риска развития тяжелого сепсиса и его осложнений (Б.Р. Гельфанд, 1986; М.И. Душкин с соавт., 2007; M. Wendel et al., 2007; C. Thiemermann, 2007; R. Shor et al., 2008; С.М.С. Grion et al., 2010; J. Ott et al., 2011; M. Nassaji et al., 2012).

Немало исследований подчеркивает роль жирных кислот в регуляции СВР, в поддержании баланса между про- и противовоспалительными медиаторами (F. Grimminger et al., 2002; P.C. Calder, 2006, 2008, 2009; F. Hammarqvist et al.,

2009; A.S. Andreasen et al., 2010; Y.K. Pittet et al., 2010; 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, и, следовательно, влияют на течение инфекционного процесса. Пока нет убедительных оснований утверждать, что изменения показателей холестерина и липопротеинов являются отражением тяжести воспаления, или же они имеют прямое влияние на смертность при сепсисе (L. Pradelli et al., 2012).

Современные представления о сепсисе как о генерализованной воспалительной реакции делают обоснованным анализ имеющихся и поиск новых подходов к терапии. Существование трудностей связано с неизвестностью истинного клинического значения отдельных медиаторов и выбора оптимальной мишени воздействия (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.C. Calder, 2012; B. Chen et al., 2010; L. Pradelli et al., 2012; A.J. Palmer et al., 2013; G.S. Doing et al., 2013). Возможно, увеличение концентраций липидов у септических больных может рассматриваться как важный терапевтический вариант профилактики и лечения сепсиса (И.Н. Лейдерман, 2008, 2011; P. Vyroubal et al., 2008; V.M. Barbosa et al., 2010; H. Sungurtekin et al., 2011; S. Das et al., 2011; J. Chen et al., 2013). При этом данных качественных клинических исследований по оценке эффективности новых липидов у пациентов с тяжелым сепсисом недостаточно (P.C. Calder, 2010; W.R. Manzanares et al., 2013, 2014).

Выявление взаимосвязей показателей липидного обмена с течением и тяжестью системного воспаления и эндотелиозом является важной задачей, поскольку исследование холестерина, триглицеридов и липопротеинов в качестве дополнительных критериев тяжести септического процесса является доступной, воспроизводимой лабораторной технологией и может позволить своевременно оценить тяжесть критического состояния и вероятность неблагоприятного клинического исхода, начать своевременную терапию. Одним из новых, доступных для клинического использования, подходов в лечении пациентов с тяжелым сепсисом также может явиться использование сбалансированных (с физиологическим соотношением ω -3 и ω -6 жирных кислот) жировых эмульсий.

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 исследования

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 связано с увеличением сывороточного уровня С-реактивного белка, стабильно высокими уровнями провоспалительных цитокинов и

сопровождается утяжелением состояния больных, прогрессирующим синдромом полиорганной дисфункции и показателей клинического исхода.

5. Впервые показано, что расстройства 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 динамикой 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 Минздрава России.

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 24th Annual 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.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования. Научно-исследовательская работа (регистрационный номер НИР - № 01201151742) выполнена по инициативному плану ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России на базе отделения реанимации и анестезиологии ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 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 АССР/SCCM (2003), и утвержденными согласительной конференцией РАСХИ (2010), и предполагали наличие очага инфекции, признаков системной воспалительной реакции, признаков полиорганной недостаточности.

Для реализации поставленных задач было обследовано 177 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком с различной локализацией очага инфекции, которые в процессе исследования были распределены в группы по локализации первичного очага инфекта: группа пациентов с абдоминальным сепсисом, включавшая подгруппы с инфицированным панкреонекрозом и распространенным перитонитом; группа пациентов с сепсисом и «экстраабдоминальной» локализацией очага инфекции (рис. 1).

Все пациенты были перегоспитализированы в РАО ГБУЗ СО СОКБ № 1 из ОРИТ ГБУЗ 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). Возраст включенных в исследование больных колебался от 18 до 74 лет и составил в среднем 42.30 ± 1.21 года. Пациенты мужского пола составили 53.7 %. Продолжительность лечения пациентов с тяжелым сепсисом в РАО ГБУЗ СО СОКБ № 1 составила в среднем 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 дня (от 2 до 63 суток).

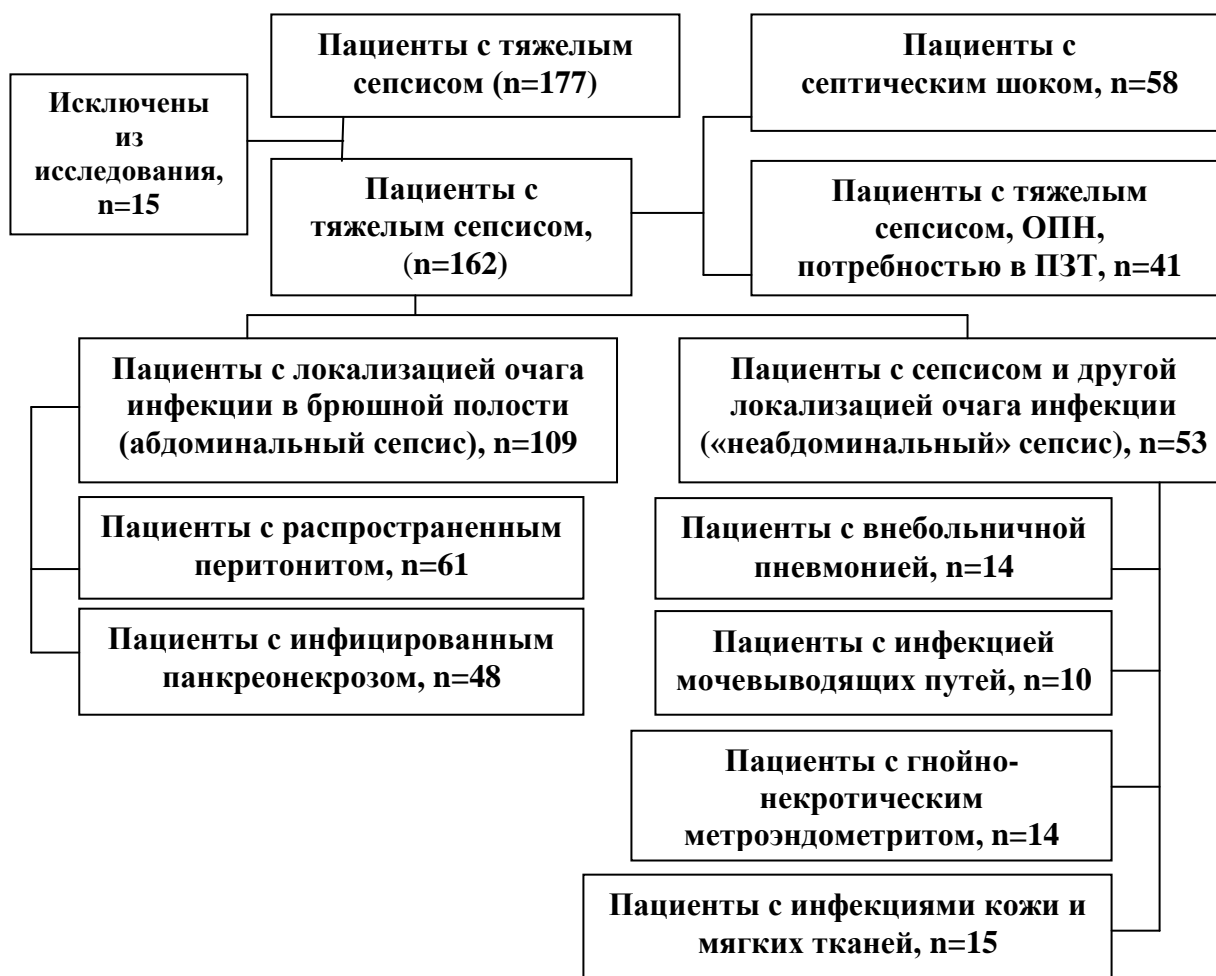


Рис. 1. Распределение пациентов по локализации очага инфекции.

Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкале APACHE II, оценка выраженности полиорганной дисфункции - по шкале SOFA в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки и при поступлении составила в среднем 17.69 ± 0.43 балла и 6.56 ± 0.28 баллов соответственно.

Оценка состояния гемодинамики осуществлялась с помощью многофункционального прикроватного гемодинамического монитора «NIHON KONDEN» (фирма «Nihon Konden Corporation», Япония) с неинвазивным контролем показателей АД, ЧСС, SpO₂. У 29 пациентов с клиникой септического шока гемодинамический профиль был исследован методом транспульмональной термодилуции с помощью аппарата «PICCO Plus».

Лабораторные методы:

- Изучались плазменные уровни холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), фракций β -липопротеинов (липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), низкой (ЛПНП) плотности и очень низкой (ЛПОНП) плотности), 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).

- Проводилась количественная оценка концентрации в плазме крови показателей липидного обмена и гликемии. Все указанные параметры контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е и 10-е сутки наблюдения.



Рис. 2. Распределение пациентов по уровню триглицеридов, холестерина и гликемии.

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

- Сывороточные уровни цитокинов (IL-4, IL-8, IL-6, TNF- α) и прокальцитонина (PCT) контролировались в 1-е, 3-и, 5-е, 7-е сутки. Концентрация цитокинов (IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α) определялась иммуноферментным методом.

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 (рис.3).

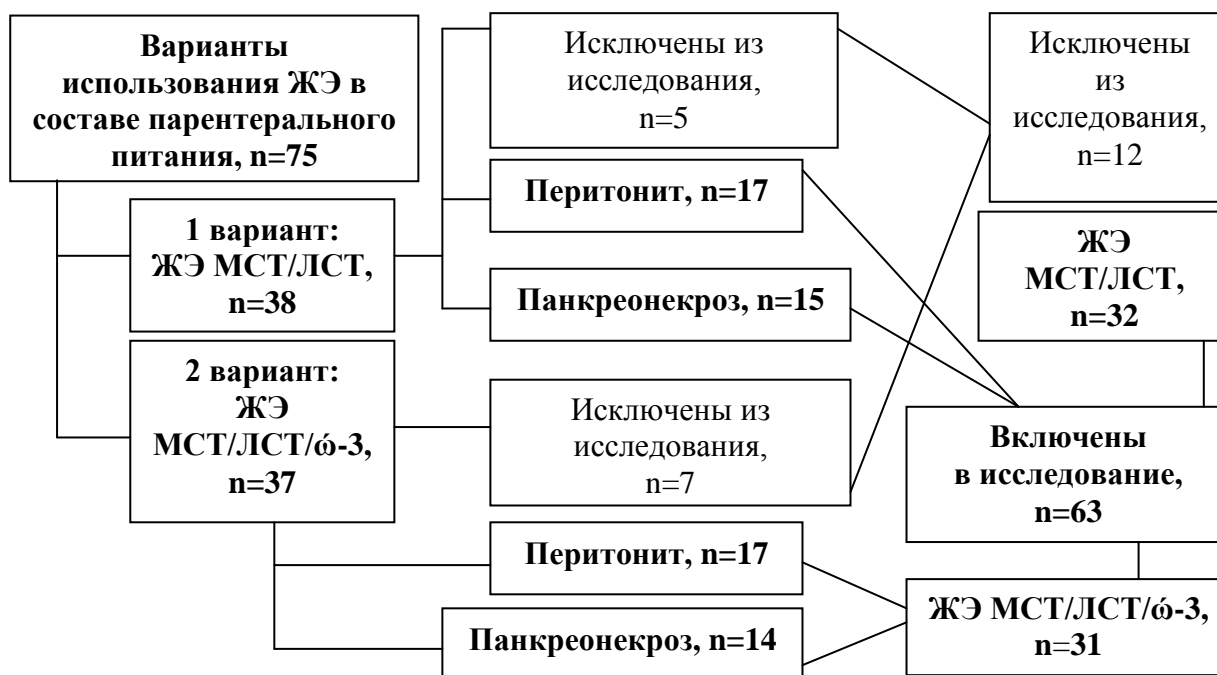


Рис. 3. Варианты использования жировых эмульсий как компонента парентерального питания у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом.

Статистический анализ данных проведён согласно общепринятым методам с использованием лицензионной программы Stata 12 (Stat Corp, США). Нормального распределения признаков не наблюдалось, поэтому использовались методы непараметрической статистики, которые приведены в

виде медианы и границ межквартильного интервала. 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. 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. Значение на ROC-кривой с наибольшей суммой чувствительности и специфичности определялось как точка разделения, для которой приведены значения чувствительности и специфичности. 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.

Результаты исследования и их обсуждение

Пациенты с тяжелым сепсисом независимо от локализации очага инфекции 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, достоверным снижением концентрации ЛПНП к 3-м и 5-м суткам, ростом ТГ и ЛПОНП к 7-м и 10-м суткам (табл.1).

Таблица 1 - Динамика показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом (n=162); данные представлены в виде медианы и границ межквартильного интервала.

Показатель		1 сутки	3 сутки	5 сутки	7 сутки	10 сутки
Холестерин, ммоль/л (3.8-5.2)		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	0.053
Триглицериды, ммоль/л (<2.3)		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)		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)		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)		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)		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)		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 (2.0-3.6)		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

В группе умерших пациентов нарушения липидного обмена были выражены более существенно и сопровождалась увеличением тяжести состояния и ПОН (табл.2). Уровень ХС имел достоверно более низкие значения на всех этапах исследования по сравнению с группой выживших пациентов, а сывороточный уровень ТГ достоверно повышался к 10-м суткам ($p=0.055$). Уровень ЛПВП в обеих группах был ниже нормальных значений более чем в 4 раза, ЛПНП – более чем в 2 раза, а уровень ЛПОНП находился в пределах нормальных показателей. Достоверных изменений концентрации ЛПВП на этапах исследования не происходило, но в группе выживших прослеживалась тенденция к повышению этого показателя от 1-х к 10-м суткам и достоверное большие его значения на 5-е сутки в сравнении с группой умерших.

Достоверных отличий сывороточного уровня ЛПНП между группами умерших и выживших не выявлено. Динамика изменений уровня ЛПОНП в группе умерших сопровождалась достоверным увеличением этого показателя к 10-м суткам в сравнении с группой выживших пациентов ($p < 0.05$).

Таблица 2 – 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

P – достоверность различий по отношению к 1-м суткам

Продолжение таблицы 2.

Показатель	Сутки	Умершие (n=82) (медиана; границы межквартильного интервала)	Выжившие (n=80) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
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 по отношению к 1-м суткам

Гипохолестеринемия у пациентов с тяжелым сепсисом отражала интенсивность удаления ЛПВП и ЛПНП из кровотока и приводила к компенсаторному повышению ЛПОНП. Клиническая значимость дефицита ЛПВП, обладающих эндотоксин-связывающей и эндотелий-протективной способностью, ассоциируется с усилением процессов развития эндотелиоза при тяжелом сепсисе. Сочетание низкого уровня ЛПВП, снижения ЛПНП и повышения ЛПОНП в совокупности смещало баланс между «про- и противовоспалительными» фракциями β -ЛП в сторону провоспалительного звена и свидетельствовало в пользу либо высокого их потребления, либо значительного дефицита липидных фракций ЛПВП и ЛПНП у пациентов с тяжелым сепсисом. Выявленные нарушения липидного обмена у пациентов с тяжелым сепсисом сопровождались наличием низких сывороточных концентраций альбумина и трансферрина.

В группе пациентов с септическим шоком выявлены наиболее тяжелые проявления системного воспаления и эндотелиальной дисфункции, которые выражались в наличии значимого повышения плазменных уровней СРБ, прокальцитонина, IL-8, IL-6, достоверно более низкой концентрации метаболитов NO и более высокого уровня МАУ. Эти изменения были сопряжены с более низким уровнем ХС и ЛПВП, а также высоким содержанием ЛПОНП пациентов на всех этапах исследования и достоверным ростом ТГ и

ЛПНП в сыворотке крови к 10-м суткам в отличие от группы пациентов без шока (табл. 3).

Таблица 3 – Сравнительная оценка показателей липидного обмена, сывороточных уровней альбумина и трансферрина, гликемии у пациентов с тяжелым сепсисом и с 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
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

Выявленные особенности течения СВР, нарушения липидного обмена - низкий уровень холестерина и значительный рост ЛПОНП - были сопряжены с

более тяжелыми проявлениями ПОН, сопровождались достоверным ростом показателя 28-суточной летальности (60.34% в группе с септическим шоком против 38.46% в группе без шока, $p=0.012$).

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 шкалам APACHE II и SOFA, достоверным увеличением показателя 28-суточной летальности (табл.4).

Таблица 4 - Сравнительная характеристика тяжести состояния и клинического исхода 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
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
28-суточная летальность		41.8% (n=41)	63.8 % (n=37)	0.013

P - достоверность различий между группами

Отличий между группами по уровням маркеров эндотелиальной дисфункции выявлено не было. Увеличение сывороточного уровня ТГ >2.3 ммоль/л у пациентов с тяжелым сепсисом сопровождалось достоверным ростом концентрации ХС в 1-е – 7-е сутки (табл. 5). Уровень ЛПВП был снижен независимо от уровня ТГ, но в группе с ТГ >2.3 ммоль/л прослеживалась тенденция к более низким значениям ЛПВП. Высокий уровень ТГ сопровождался достоверным повышением ЛПНП в 1-7-е сутки и ЛПОНП на

всех этапах исследования, что в сочетании с крайне низким уровнем ЛПВП сдвигало соотношение липидных фракций в сторону провоспалительного звена.

Таблица 5 – 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

В группе пациентов с тяжелым сепсисом и с уровнем ТГ > 2.3 ммоль/л выявлено достоверное повышение уровня гликемии на всех этапах исследования (табл. 5).

Характерными особенностями течения СВР 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 (табл. 6). При этом уровне холестерина выявлено достоверное снижение ЛПВП (в 1-е – 7-е сутки) и ЛПНП (в 1-е – 10-е сутки), более низкие значения ТГ и ЛПОНП на всех этапах исследования, а также достоверное уменьшение сывороточной концентрации альбумина в 1-е – 5-е сутки и трансферрина в 1-е – 3-и сутки. Это сопровождалось увеличением тяжести состояния пациентов по шкале APACHE II и достоверным ростом показателя 28-суточной летальности. Полученные данные позволяют рассматривать уровень ХС < 2 как критический, сопровождающийся выраженным воспалением, существенной эндотелиальной дисфункцией с повышением проницаемости эндотелия и увеличением экстравазации альбумина во внесосудистое пространство.

Таблица 6 - Сравнительная характеристика тяжести состояния и ПОН, уровня артериального лактата и метаболитов NO, сывороточных уровней альбумина, трансферрина у пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня холестерина сыворотки крови.

Показатель	Сутки	ХС < 2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС > 2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
APACHE 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

P - достоверность различий между группами

Продолжение таблицы 6.

Показатель	Сутки	ХС<2 ммоль/л (n=81) (медиана; границы межквартильного интервала)	ХС>2 ммоль/л (n=73) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
Метаболиты НО, 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
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 (2.0-3.6)	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
28-суточная летальность		58 % (n=47)	39.7 % (n=29)	0.025

P - достоверность различий между группами

С целью выявления различий в группах пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом и сепсисом другой локализации, именуемой для удобства далее в рассуждениях как группа «неабдоминального» сепсиса, была проведена сравнительная оценка параметров тяжести состояния, маркеров СВР и эндотелиальной дисфункции, показателей метаболической составляющей тяжелого сепсиса. Исходно более тяжелые пациенты (по шкалам APACHE II и SOFA) находились в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом, но демонстрировали значительную положительную динамику по показателям тяжести и ПОН в отличие от пациентов группы больных с абдоминальным сепсисом (рис. 4, рис.5).

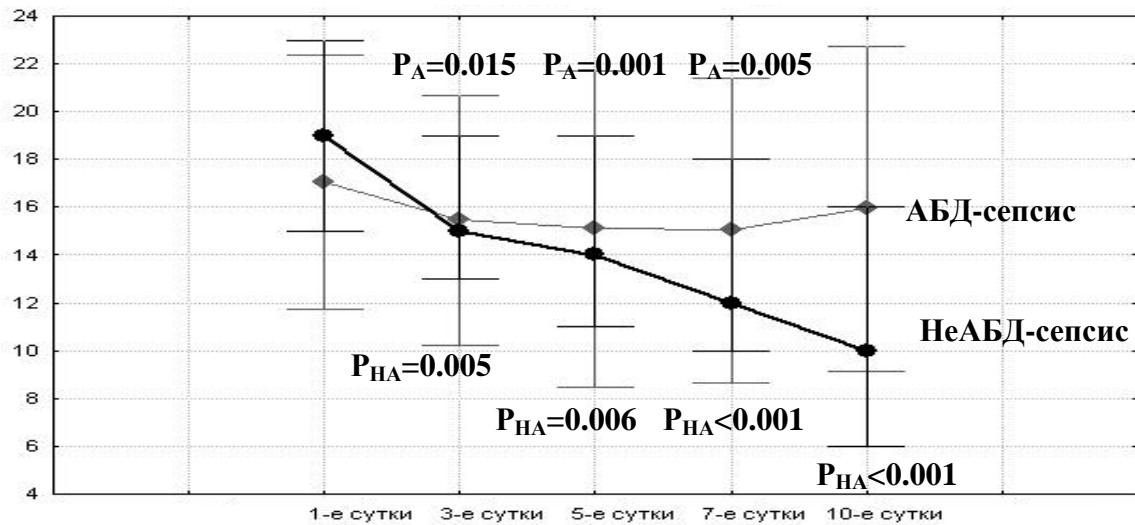


Рисунок 4. Сравнительная оценка тяжести состояния по шкале APACHE II ($M \pm \delta$; баллы) в группах пациентов с абдоминальным и «неабдоминальным» сепсисом: P_A - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, P_{HA} - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом.

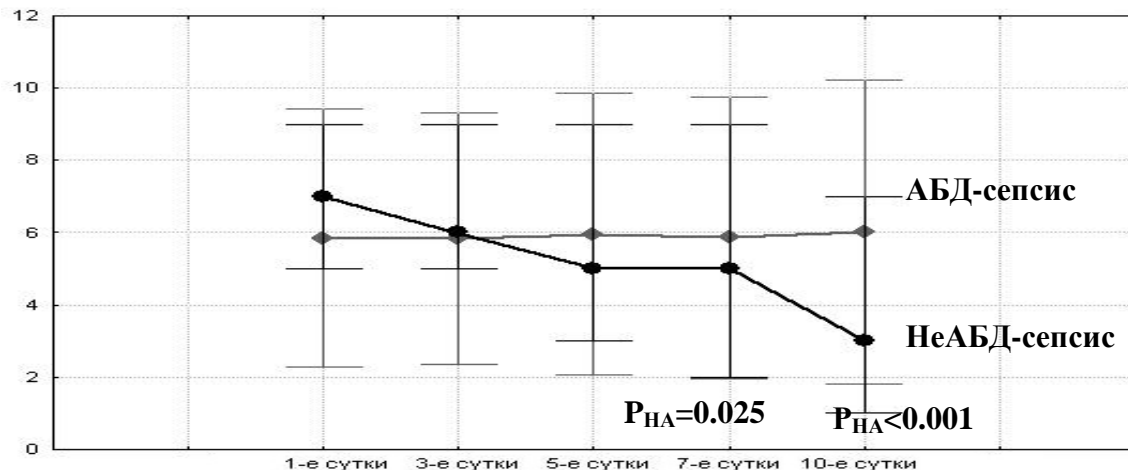


Рисунок 5. Сравнительная оценка тяжести ПОН по шкале SOFA ($M \pm \delta$; баллы) в группах пациентов с абдоминальным и «неабдоминальным» сепсисом: P_{HA} - достоверность различий в сравнении с исходными данными в группе пациентов с «неабдоминальным» сепсисом.

У пациентов группы «неабдоминального» сепсиса было выявлено наличие достоверно более низкого исходного уровня СРБ, но достоверно более высоких концентраций метаболитов NO и артериального лактата (табл.7), которые значимо снижались на этапах сравнения в отличие от группы абдоминального сепсиса.

Таблица 7 - Сравнительная оценка маркеров системного 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
Прокальцитонин, нг/мл (<1)	1	1.99 (0.83; 4.74)	10 (6.71; 11.15)	0.000
	3	2.2 (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
IL-4, пг/мл (<2.2)	1	1.2 (.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

В группе «неабдоминального» сепсиса также были выявлены достоверно более высокие уровни прокальцитонина и IL-4 на фоне стабильно высокого содержания в сыворотке крови провоспалительных интерлейкинов IL-8 и IL-6

(табл. 7). 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. Полученные данные позволяют с высокой вероятностью утверждать, что в группе пациентов с абдоминальным сепсисом наблюдалось более тяжелое течение системной воспалительной реакции, сопровождающееся увеличением степени тяжести и ПОН.

Сывороточная концентрация ХС была достоверно ниже на всех этапах исследования в группе пациентов с абдоминальным сепсисом (табл. 8). По уровню ТГ исследуемые группы друг от друга не отличались. Концентрация ЛПВП и ЛПНП была существенно снижена относительно нормальных показателей в обеих группах. 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 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, $p=0.036$. 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 сывороточной концентрации ЛПОНП на этапах исследования в группе «неабдоминального» сепсиса не выявлено.

Таблица 8 - 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)	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

По уровню гликемии выявлена достоверная разница между группами на 10-е сутки исследования (табл. 8). Достоверных изменений показателя гликемии в группе абдоминального сепсиса не происходило, а в группе пациентов с сепсисом и экстраабдоминальной локализацией очага инфекции 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.

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 состояния и большим уровнем 28-суточной летальности (54.1% против 30.2% в группе пациентов с «экстраабдоминальной» локализацией очага инфекции, $p=0.007$).

Сравнительный анализ пациентов с тяжелым сепсисом в зависимости от уровня гликемии показал, что больные в группе с уровнем гликемии более 8.3 ммоль/л были старше, имели большие значения СРБ и TNF- α , меньшие концентрации метаболитов NO и IL-4, что свидетельствовало в пользу более тяжелого течения СВР. Несмотря на то, что в группах сравнения не выявлены достоверные различия по степени тяжести и ПОН, летальность в группе с гликемией более 8.3 ммоль/л была достоверно выше: 50.7% против 32.9% в группе с гликемией менее 8.3 ммоль/л ($p=0.034$).

Сывороточная концентрация ТГ 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 независимо от уровня гликемии. К 10-м суткам выявлено достоверное повышение этого показателя в общей популяции больных и в группе неабдоминального сепсиса ($p=0.009$), превышающего на этом этапе нормальные показатели. Наибольшие достоверные отличия по уровню ТГ выявлены в группе пациентов с абдоминальным сепсисом и уровнем гликемии >8.3 ммоль/л на всех этапах исследования в сравнении с группой, где гликемия была менее 8.3 ммоль/л. Уровень ЛПВП в группах

тяжелого сепсиса с ТГ>2.3 ммоль/л и ТГ<2.3 ммоль/л был снижен 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, $p=0.058$ в группе с гликемией<8.3 ммоль/л. У пациентов с «неабдоминальным» сепсисом эта тенденция не прослеживалась, а в группе пациентов с абдоминальным сепсисом уровень ЛПВП при гликемии>8.3 ммоль/л на 5-7-е сутки был выше ($p=0.055$ и $p=0.026$ соответственно). Сывороточная концентрация ЛПНП, независимо от уровня гликемии, 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 ($p=0.030$) и на этапах исследования достоверно не изменялся. Повышение ЛПНП в условиях сниженного уровня ЛПВП неизбежно ведет к увеличению процессов окисления ЛПНП и ухудшению эндотелиальной функции. В группе пациентов с абдоминальным сепсисом и гликемией>8.3 ммоль/л эти нарушения были выражены больше.

Низкий уровень ХС и ЛПВП, повышение ТГ, ЛПНП и ЛПОНП в условиях гипергликемии>8.3 ммоль/л сопровождалось у пациентов группы «неабдоминального» сепсиса повышением тяжести состояния и выраженности ПОН к 10-м суткам при отсутствии достоверных различий по показателю 28-суточной летальности: 9.7% в группе с гликемией<8.3 ммоль/л и 27.3% в группе с гликемией>8.3 ммоль/л ($p=0.190$). В группе пациентов с абдоминальным сепсисом и с различным уровнем гликемии достоверных различий по шкалам тяжести и показателю 28-суточной летальности (44.3% против 58.3% соответственно, $p=0.206$) не выявлено.

Многофакторный анализ, проведенный с помощью логистической регрессии, выявил, что в группе анализируемых факторов (ХС, ТГ и гликемия) вероятность неблагоприятного клинического исхода увеличивается с ростом уровня ТГ сыворотки крови у пациентов с тяжелым сепсисом в общей популяции и у пациентов группы абдоминального сепсиса (табл. 9, табл. 10).

Таблица 9 – Результаты многофакторного анализа влияния показателей холестерина, триглицеридов и гликемии на клинический исход тяжелого сепсиса ($p=0.026$ для всей модели).

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

Таблица 10 – Результаты многофакторного анализа влияния показателей холестерина, триглицеридов и гликемии на клинический исход тяжелого абдоминального сепсиса ($p=0.041$ для всей модели).

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

Проведенный ROC-анализ позволил выявить наиболее вероятные предикторы неблагоприятного исхода тяжелого сепсиса: сывороточный уровень холестерина (<2 ммоль/л; чувствительность-62%, специфичность-58%) и ЛПОНП (>0.69 ммоль/л; чувствительность-84%, специфичность -61%), $p<0.05$ (табл. 11).

Таблица 11 – Результаты ROC – анализа для показателей тяжести состояния, параметров 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; 639)	>0.05
ЛПОНП	0.707	(0.564; 0.820)	<0.05
Гликемия	0.552	(0.289; 0.823)	>0.05

Для пациентов с абдоминальным сепсисом в оценке неблагоприятного клинического исхода наиболее прогностически значимыми показателями по результатам ROC-анализа были оценки по шкалам APACHE II и SOFA, а также сывороточный уровень ЛПОНП более 0.69 ммоль/л (чувствительность -86%, специфичность-65%, $p < 0.05$) (табл. 12).

Таблица 12 – 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

Для пациентов с «неабдоминальным» сепсисом прогностически ценными для оценки неблагоприятного клинического исхода были показатель тяжести APACHE II и плазменный уровень холестерина менее 2 ммоль/л (чувствительность-100%, специфичность-86%) (табл. 13).

Таблица 13 – Результаты ROC-анализа по оценке влияния показателей тяжести состояния, 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

Патоморфологическое исследование сосудов сальника у пациентов с абдоминальным сепсисом независимо от его причины подтверждало 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 липопротеинов 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 клинического исхода.

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 было проведено открытое, проспективное, контролируемое, рандомизированное исследование у пациентов с абдоминальным сепсисом.

По возрасту, длительности госпитализации в ОРИТ и стационаре, продолжительности ИВЛ группы сравнения между собой не отличались. При отсутствии исходных различий по тяжести состояния с оценкой по шкале АРАСНЕ II у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом, получавших ЖЭ

типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, этот показатель был достоверно ниже на 7-е сутки в отличие от группы пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛС (табл. 14).

Таблица 14 – Сравнительная характеристика тяжести состояния и ПОН у пациентов с тяжелым абдоминальным сепсисом в зависимости от вида жировой эмульсии.

Показатель	Сутки	МСТ/ЛСТ (n=32) (медиана; границы межквартильного интервала)	МСТ/ЛСТ/ѡ-3 (n=31) (медиана; границы межквартильного интервала)	P
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 APACHE II на этапах исследования в сравнении с исходными данными не выявлено, а в группе с использованием ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3 он достоверно снижался в сравнении с исходными данными на 7-е сутки ($p=0.037$). Динамика выраженности проявлений ПОН с оценкой по шкале SOFA показала отсутствие достоверных отличий между группами сравнения на всех этапах исследования, несмотря на более низкие средние значения этого показателя в группе пациентов, получавших сбалансированные ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3 (табл. 14).

Группа пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ѡ-3, в сравнении с группой больных, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, характеризовалась наличием достоверно более низких уровней метаболитов NO, артериального лактата и провоспалительного цитокина IL-8 на фоне отсутствия достоверной разницы по сывороточным концентрациям TNF- α , IL-6, IL-4. Средние значения прокальцитонина были выше в группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ без достоверной разницы по этому показателю (табл. 15).

Таблица 15 - 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 НО, 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
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

P – достоверность различий между группами

Использование ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 в группе пациентов с абдоминальным сепсисом, сопровождалось достоверным повышением уровня ХС к 7-м суткам по сравнению с группой, где пациентам была назначена ЖЭ типа МСТ/ЛСТ (табл. 16). 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 применялась ЖЭ типа МСТ/ЛСТ (p=0.010). В группе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ, уровень ЛПВП достоверно снижался к 7-м суткам в сравнении с исходными данными (p=0.018).

Таблица 16 - 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 (2.0-3.6)	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

По сывороточной концентрации ТГ и ЛПОНП, группы между собой не отличались. В обеих группах выявлена тенденция к повышению ТГ к 7-м суткам в сравнении с исходными данными (табл. 16). Уровень гликемии,

сывороточных концентраций альбумина и трансферрина между группами достоверно не отличался.

Таким образом, у пациентов с абдоминальным сепсисом, получавших сбалансированные ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3, выявлено достоверное снижение метаболитов NO, артериального лактата и IL-8, повышение ХС и ЛПВП, что сопровождалось наличием более низкой оценки тяжести состояния по APACHE II к 7-м суткам исследования.

Подгруппа пациентов с инфицированным панкреонекрозом (далее – панкреонекрозом), получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3 в качестве компонента парентерального питания (n=14), характеризовалась в отличие от подгруппы пациентов с панкреонекрозом, которым была назначена ЖЭ типа МСТ/ЛСТ (n=15), 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 сопровождалось наличием более низкого показателя тяжести по шкале APACHE II к 7-м суткам и достоверным снижением показателя ПОН по шкале SOFA на 3-5-7-е сутки (рис. 6, рис.7).

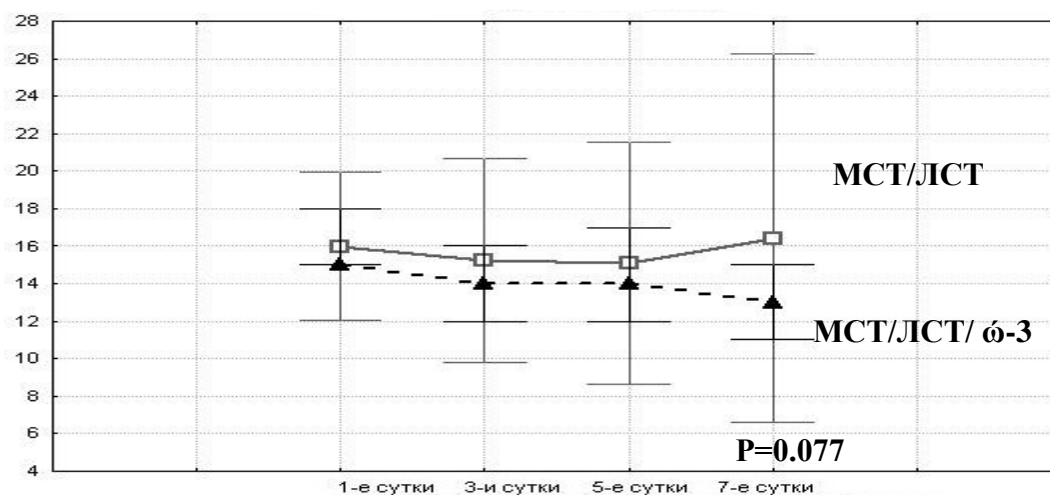


Рисунок 6. Динамика тяжести состояния по шкале APACHE II у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии (M± δ , баллы): P – достоверность в сравнении с исходными данными в подгруппе пациентов, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ ω -3.

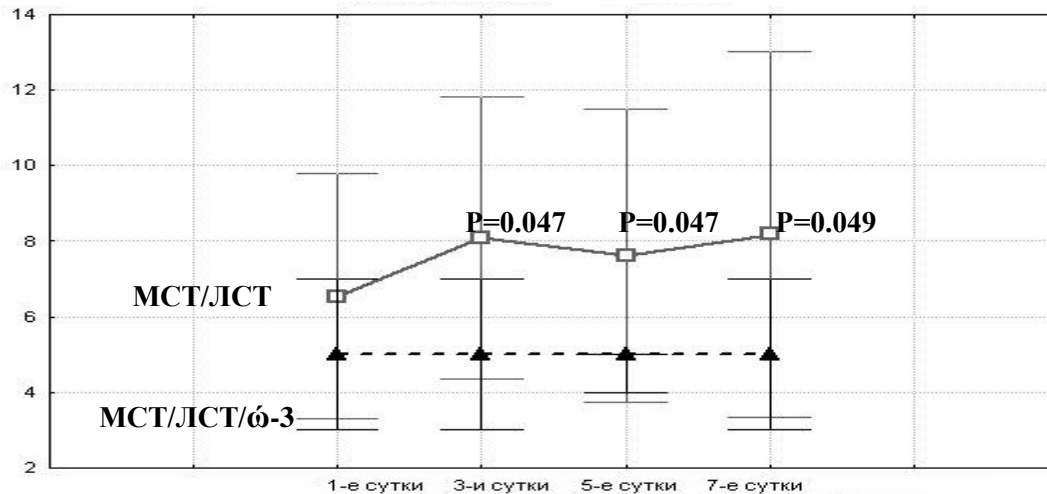


Рисунок 7. Динамика тяжести ПОН по шкале SOFA у пациентов с инфицированным панкреонекрозом в зависимости от типа жировой эмульсии ($M \pm \delta$, баллы): P – достоверность между подгруппами сравнения.

Для подгруппы пациентов с панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа MST/ЛСТ, были характерны более высокие значения NO, повышение ТГ, достоверно более низкие значения ХС и ЛПВП, причем последний показатель имел тенденцию к снижению.

Включение в протокол парентерального питания ЖЭ типа MST/ЛСТ/ω-3 у пациентов с распространенным перитонитом (далее – перитонитом) сопровождалось снижением показателя тяжести по шкале APACHE II к 7-м суткам и не влияло на изменение показателя ПОН по шкале SOFA. Вместе с тем, отмечалось 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 с перитонитом, получавших ЖЭ типа MST/ЛСТ/ω-3 ($n=17$), мы не выявили в сравнении с группой, пациенты которой получали ЖЭ типа MST/ЛСТ ($n=17$). У больных этой группы выявлены тенденция к повышению ТГ и достоверное снижение ЛПВП к 7-м суткам.

Уровень ХС был выше в подгруппах пациентов с панкреонекрозом и с перитонитом, получавших ЖЭ типа MST/ЛСТ/ω-3, однако достоверные отличия по этому показателю выявлены на 7-е сутки только у пациентов с

панкреонекрозом. Достоверных отличий по уровню ТГ между подгруппами с перитонитом и панкреонекрозом не выявлено, в обеих подгруппах отмечалась тенденция к росту этого показателя к 7-м суткам ($p=0.075$) в сравнении с исходными данными. Содержание ЛПВП было существенно снижено в обеих подгруппах относительно нормы, но плазменный уровень ЛПВП был достоверно выше на всех этапах исследования в подгруппе пациентов с панкреонекрозом, которые получали ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3, с тенденцией к росту этого показателя к 7-м суткам в сравнении с исходными данными. По сывороточным уровням ЛПНП и ЛПОНП подгруппы с панкреонекрозом и перитонитом между собой не отличались.

В целом, можно говорить о положительном влиянии на течение системной воспалительной реакции ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 у пациентов группы панкреонекроза в сравнении с группой перитонита, что проявлялось в снижении плазменных уровней метаболитов NO, артериального лактата и IL-8. Это подтвердило существующее мнение о влиянии сбалансированных жировых эмульсий на уровень провоспалительных медиаторов воспаления. Кроме того, нами было показано, что применение ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 приводило к повышению уровней ХС и ЛПВП.

Анализ выживаемости пациентов в зависимости от вида назначенной ЖЭ показал отчетливую тенденцию к повышению выживаемости у пациентов с инфицированным панкреонекрозом, получавших ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 (рис. 8).

Таким образом, можно утверждать, что проведение терапии ЖЭ типа МСТ/ЛСТ/ω-3 положительно сказывается на течении СВР, приводит к улучшению показателей ХС и ЛПВП, снижению тяжести состояния. Наиболее благоприятное влияние ЖЭ 3-го поколения типа МСТ/ЛСТ/ω-3 выявлено у пациентов с инфицированным панкреатитом, что связано с достоверным снижением тяжести ПОН и улучшением показателей выживаемости.

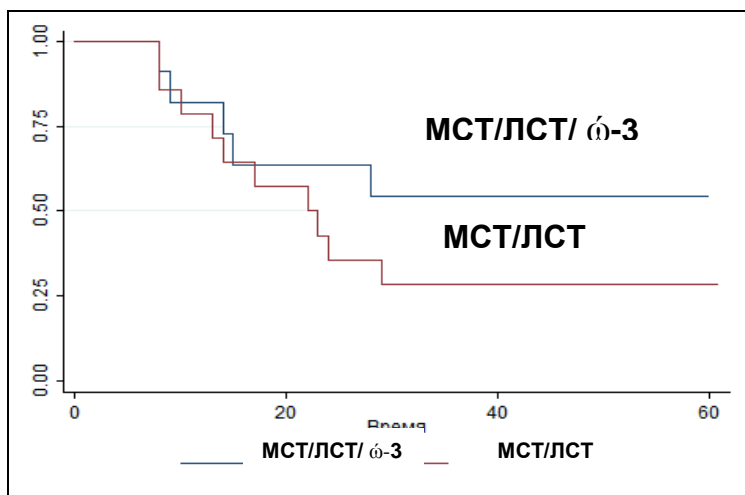


Рисунок 8. Кривые выживаемости в группе пациентов с инфицированным панкреонекрозом при использовании различных видов ЖЭ ($p=0.261$).

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 надежного 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 пациентов 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 рассматриваться показатели сывороточных 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 – холестерина, триглицеридов, ЛПОНП.

2. В качестве дополнительных критериев тяжести следует рассматривать снижение холестерина 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 СВР.

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

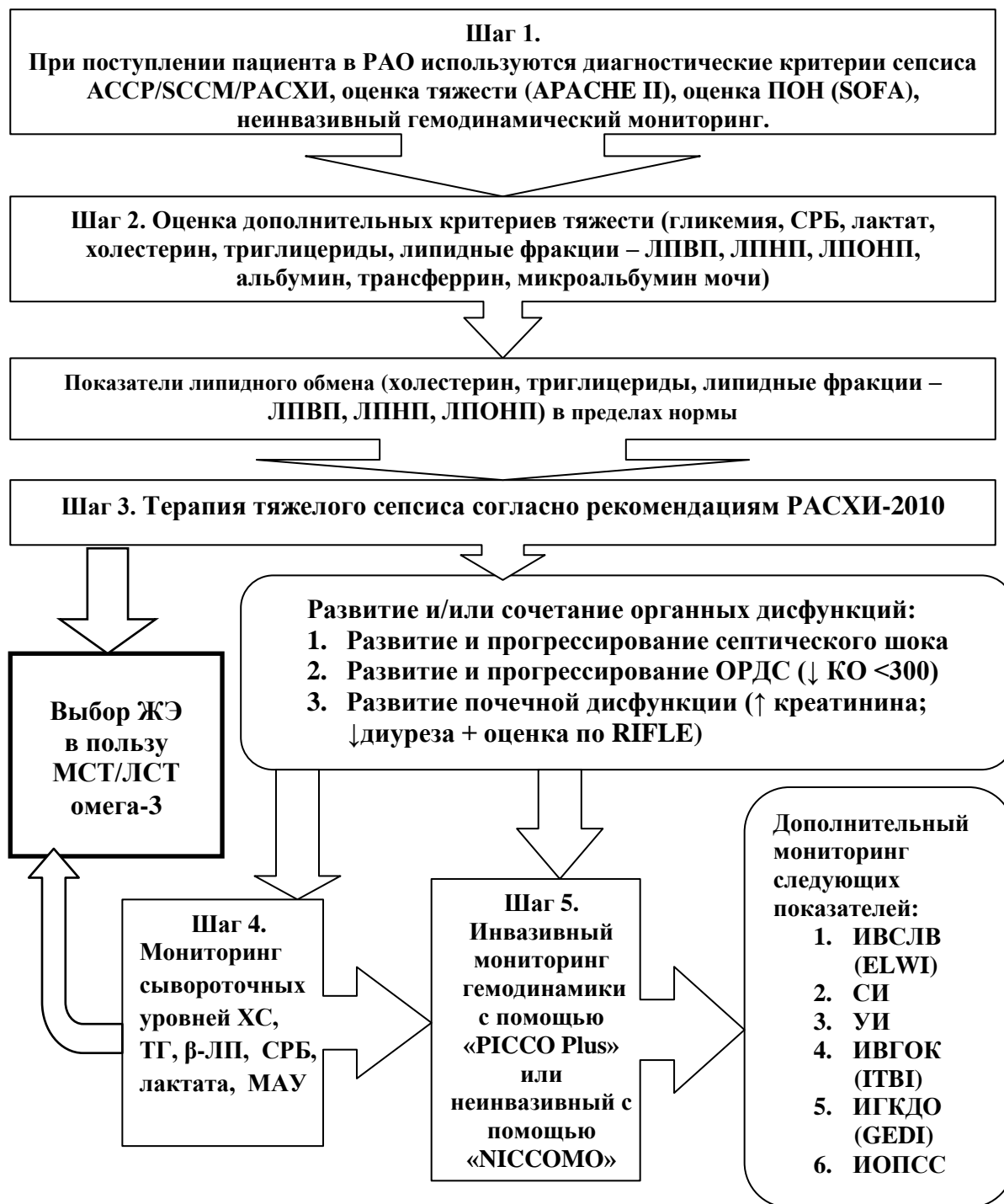
5. Наличие выраженной дислипидемии, включающей значительное снижение холестерина и ЛПВП, повышение триглицеридов и ЛПОНП, указывает на существование высокого риска развития повреждения эндотелия с развитием синдрома «капиллярной утечки» и является основанием для тщательного контроля за инфузионно-трансфузионной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

ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

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/PACXI, 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 PACXI.
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.



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лейдерман, И.Н. Нутритивная поддержка при критических состояниях как технология интенсивной терапии / И.Н. Лейдерман, Н.Ш. Гаджиева, Д.А. Левит, О.Г. Малкова, А.А. Белкин // Анестезиология и реаниматология. – Москва, 2007. - № 3. – С. 67-69.
2. Малкова, О.Г. Роль нарушений липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом различной этиологии / О.Г. Малкова, И.Н.

- Лейдерман, С.П. Нитенко, А.Л. Левит // **Инфекции в хирургии.** – Москва, 2008. - том 6, № 2. – С.25-31.
3. **Malkova, O.G.** Some peculiarities of lipid metabolism in severe sepsis / O.G. Malkova, I.N. Leiderman, A.L. Levit, S.P. Nitenko // 21st ESICM Annual Congress, 21-24.09.2008 – Portugal, Lissabon – ESICM 2008-ABS-0581.
 4. **Малкова, О.Г.** Изменение показателей липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // **Анестезиология и реаниматология.** - Москва, 2009. – № 2. - С.23-27.
 5. **Лейдерман, И.Н.** Особенности парентерального питания у больных с тяжелой хирургической инфекцией / И.Н. Лейдерман, С.В. Крашенинников, О.Г. Малкова, А.Л. Левит // **Инфузионно-трансфузионная терапия в клинической медицине: руководство для врачей / Под ред. Б.Р.Гельфанда.** – Москва: Изд-во МИА, 2009. – С.232-255.
 6. **Малкова, О.Г.** Расстройства липидного обмена при тяжелом сепсисе: клиническое значение и новые методы коррекции / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, С.П. Нитенко // **Общая реаниматология.** - Москва, 2009. – том V, № 4. – С.66-74.
 7. **Лейдерман, И.Н.** Протоколы и алгоритмы нутритивной поддержки в хирургической клинике / И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова, А.Л. Левит, Д.А. Левит, М.И. Прудков // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** - Екатеринбург, 2009. – № 3. – С. 89-91.
 8. **Малкова, О.Г.** Некоторые аспекты патогенеза системной воспалительной реакции у больных с неотложной хирургической патологией органов брюшной полости (воспаление, сепсис и сосудистая проницаемость) / О.Г. Малкова, С.Ю. Медведева, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – Екатеринбург, 2009. - № 3. – С. 92-95.
 9. **Malkova, O.G.** Omega 3 enriched lipid emulsion decreases APACHE II and SOFA scores values in abdominal sepsis patients / O.G. Malkova, I.N. Leiderman, A.L. Levit // 32nd ESPEN Congress, 05 - 08.09.2010. – France, Nice - ESPEN 2010-ABS-274 (PP018)// **Critical Care, ESPEN 2010 // Clinical Nutrition Supplements, 2010.** – V.5 (2). – P. 30.
 10. **Малкова, О.Г.** Взаимосвязь стрессовой гипергликемии и расстройств липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – Екатеринбург, 2011. - № 1. – С. 34-41.
 11. **Белкин, А.А.** Септическая энцефалопатия. Теоретическая провокация и клиническая иллюстрация / А.А. Белкин, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, О.Г. Малкова, А.М. Алашеев, И.Е. Кириллова, В.С. Громов, Е.Г. Федоров. // **Анестезиология и реаниматология.** – Москва, 2011. - № 4. – С.70-74.

12. **Малкова, О.Г.** Взаимосвязь нарушений липидного обмена и эндотелиальной дисфункции у пациентов с тяжелым сепсисом / **О.Г. Малкова, С.Ю. Медведева, И.Н. Лейдерман** // Вестник Уральской медицинской академической науки. – Екатеринбург, 2011. - № 3. – С.17-22.
13. **Malkova, O.** Serum dyslipidemia and hyperglycemia as predictors of poor clinical outcome in severe sepsis / **O. Malkova, I. Leiderman, A. Levit** // 24th Annual ESICM Congress, 01.10 – 05.10.2011 – Berlin, Germany // Intensive Care Medicine – Vol.37, suppl.1 – p.20 – ABS-0057.
14. **Куликов, А.В.** Особенности септического шока в акушерстве / **А.В. Куликов, А.В. Спирин, А.Л. Левит, О.Г. Малкова** // Анестезиология и реаниматология. - Москва, 2012. - №6. - С. 63-67.
15. **Малкова, О.Г.** Особенности развития расстройств липидного и углеводного обмена у пациентов с сепсисом различной этиологии / **О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит, А.М. Алашеев** // Анестезиология и реаниматология. – Москва, 2014. - № 2. – С.15-21.
16. **Купренков, А.В.** Интенсивная терапия больных с тяжелым абдоминальным сепсисом / **А.В. Купренков, А.Р. Исмагилов, О.В. Коркин, А.В. Боровик, О.Г. Малкова, Д.А. Левит** // Вестник Первой областной клинической больницы. – Екатеринбург, 2004. - № 2. – С. 26-28.
17. **Черкасская, Е.Ф.**, Структура критических состояний пациенток с тяжелой акушерской патологией в Свердловской области / **Е.Ф. Черкасская, О.Г. Малкова, А.Л. Левит, Т.Н. Колесникова, О.И. Мазуров, Е.Г. Варламова** // Материалы VII Всероссийского форума «Мать и дитя». – Москва, 2005. – С. 628.
18. **Малкова, О.Г.** Вопросы интенсивной терапии и хирургической тактики с позиции реаниматолога у пациенток с акушерским сепсисом / **О.Г. Малкова** // Вестник интенсивной терапии. – Москва, 2006. - № 6, приложение. – С. 58-60.
19. **Левит, Д.А.** Выраженность цитокинемии и расстройств белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом / **Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова** // Интенсивная терапия. – Екатеринбург, 2006. – № 1(5). – С.36 - 41.
20. **Левит, Д.А.** Взаимосвязь уровня цитокинемии и степени белкового обмена у больных с абдоминальным сепсисом / **Д.А. Левит, И.Н. Лейдерман, О.Г. Малкова** // Сборник тезисов Всероссийского съезда «Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации» - Москва, 2006. – С.145.
21. **Лейдерман, И.Н.** Эффективность методики раннего энтерального питания у больных с тяжелой черепно-мозговой травмой на фоне стрессовой гипергликемии / **И.Н. Лейдерман, Д.А. Левит, Н.Ш. Гаджиева, О.Г. Малкова** // Сборник тезисов Всероссийского съезда «Современные

- направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации». – Москва, 2006 – С. 163-165.
22. **Малкова, О.Г.** Особенности интенсивной терапии пациенток с акушерским сепсисом / О.Г. Малкова, А.Л. Левит // Сборник тезисов Всероссийского съезда «Современные направления и пути развития анестезиологии-реаниматологии в Российской Федерации». – Москва, 2006 – С.210-211.
 23. **Малкова, О.Г.** Вопросы интенсивной терапии и хирургической тактики с позиции реаниматолога у пациенток с акушерским сепсисом / О.Г. Малкова // Вестник интенсивной терапии. – Москва, 2006. - № 6. – С. 58-60.
 24. Черкасская, Е.Ф. Опыт лечения пациенток с тяжелой акушерской патологией, осложнившейся развитием полиорганной недостаточности / Е.Ф. Черкасская, **О.Г. Малкова**, Г.Б. Мальгина, О.И. Мазуров // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып.15. – Красноярск, 2008. – С.175-179.
 25. Черкасская, Е.Ф. Опыт лечения пациенток с тяжелой акушерской патологией, осложнившейся развитием полиорганной недостаточности / Е.Ф. Черкасская, **О.Г. Малкова**, В.В. Ковалев, О.И. Мазуров, А.Л. Левит, Г.Б. Мальгина // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – Москва, 2008. – С.279-280.
 26. Черкасская, Е.Ф. Акушерско-гинекологическая тактика в лечении родильниц с тяжелой акушерской патологией, осложнившейся развитием полиорганной недостаточности / Е.Ф. Черкасская, **О.Г. Малкова**, А.Л. Левит, Г.Б. Мальгина, О.И. Мазуров // Уральский медицинский журнал. – Екатеринбург, 2008. - № 12 (52). – С.32-35.
 27. Лейдерман, И.Н. Способы оптимизации нутритивной поддержки у больных ОРИТ / И.Н. Лейдерман, **О.Г. Малкова** // Тез. докл XII Съезда ФАР России. – Москва, 2010. - С.251
 28. Черкасская, Е.Ф. Прогноз исхода лечения родильниц с полиорганной недостаточностью / Е.Ф. Черкасская, Г.Б. Мальгина, О.И. Мазуров, В.В. Ковалев, **О.Г. Малкова**, А.Д. Мазуров, А.Л. Левит // Уральский Медицинский Журнал. – Екатеринбург, 2011. - № 12 (90). – С. 45 – 49.
 29. **Малкова, О.Г.** Роль нарушений липидного и углеводного обмена при тяжелом сепсисе / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // Жизнеобеспечение при критических состояниях. Инновации в анестезиологии-реаниматологии: тез. докл. XIII Всероссийской конференции и I Всероссийской конференции молодых ученых, посвященных 75-летию НИИ Общей Реаниматологии им. В.А. Неговского. – Москва, 28-30 марта, 2011. - С.121 – 122.
 30. Куликов, А.В. Основные принципы интенсивной терапии септического шока в акушерстве / А.В. Куликов, С.И. Блауман, А.В. Спиринов, **О.Г.**

- Малкова** // Тольяттинский медицинский консилиум.– Тольятти, 2011. – № 1-2. - С. 55-63.
31. Черкасская, Е.Ф. Способ прогноза сохранения репродуктивной функции у женщин с полиорганной недостаточностью после осложненных родов / Е.Ф. Черкасская, Г.Б. Мальгина, О.И. Мазуров, В.В. Ковалев, **О.Г. Малкова**, А.Д. Мазуров, А.Л. Левит // Медицинская технология. – Екатеринбург, 2012. - 12 с.
32. **Малкова, О.Г.** Основные закономерности развития расстройств липидного и углеводного обмена при системной воспалительной реакции / О.Г. Малкова, И.Н. Лейдерман, А.Л. Левит // Тольяттинский медицинский консилиум. – Тольятти, 2012. – № 3-4. – С. 35-47.
33. Губер, Д.В. Влияние почечно-заместительной терапии на метаболизм липидов и углеводов у пациентов с тяжелым сепсисом / Д.В. Губер, А.Л. Левит, **О.Г. Малкова** // Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии: тез. докл. VIII Международной конференции. – Москва, 31.05.12 – 01.06.2012. – С.66.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

IL	интерлейкин
NO	оксид азота
PCT	прокальцитонин
TNF- α	tumor necrosis factor
β -ЛП	β -липопротеин
ЖЭ	жировая эмульсия
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПЛ	липопротеинлипаза
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛППП	липопротеины промежуточной плотности
МАУ	микроальбуминурия
НЭЖК	неэстерифицированные жирные кислоты
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ПНЖК	полиненасыщенные жирные кислоты
ПОН	полиорганная недостаточность
СВР	системная воспалительная реакция
СЖК	свободные жирные кислоты
СРБ	С-реактивный белок
ТГ	триглицериды
ХС	холестерин
ЭК	эндотелиальные клетки
ЭД	эндотелиальная дисфункция

Малкова Ольга Геннадьевна

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

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Автореферат напечатан по решению диссертационного совета
ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России от 9 июня 2014 г.

Подписано в печать _____.____._____ - г. Формат 60x84 1/16. Ризография. Усл. печ. л.
1,3. Тираж 100 экз. Заказ № _____. Отпечатано в типографии ГБОУ ВПО УГМУ
Минздрава России, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.