

ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА, ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И СОСУДИСТОЙ РЕГУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ У БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ

Е.В. Клычникова, Е.В. Тазина, С.И. Рей, И.В. Александрова, М.А. Годков
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Москва, Российская Федерация

EVALUATION OF PROGNOSTIC SIGNIFICANCE FOR BIOCHEMICAL MARKERS OF OXIDATIVE STRESS, ENDOGENOUS INTOXICATION AND VASCULAR REGULATION IN THE DEVELOPMENT OF UNFAVORABLE OUTCOMES IN PATIENTS WITH SEPSIS

E.V. Klychnikova, E.V. Tazina, S.I. Rei, I.V. Aleksandrova, M.A. Godkov
N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

АКТУАЛЬНОСТЬ

В связи с высокой смертностью в результате гнойно-септических осложнений актуален поиск прогностических биохимических маркеров развития сепсиса у больных, находящихся в критическом состоянии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 57 больных, из них у 40 развился сепсис. Группу сравнения составили 17 пациентов, у которых сепсис не развился. Исследование проводили на 1–2-е, 5–7-е и 10–12-е сут после поступления в стационар. Выраженность окислительного стресса определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) и общей антиокислительной активности сыворотки крови (ОАА). Эндогенную интоксикацию оценивали по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП), общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА) в сыворотке крови. Нарушения эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и концентрации ангиотензин-превращающего фермента (АПФ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Установлено, что на 5–7-е сут от момента поступления МДА может служить прогностическим показателем неблагоприятного исхода (ОР=1,141 ДИ 95% (1,033; 1,259), $p=0,09$); уровень NOx может являться предиктором неблагоприятного исхода на 1–2-е сут (ОР=1,026 ДИ 95% (0,999; 1,055), $p=0,064$), а также на 10–12-е сут (ОР=1,012 ДИ 95% (1,000; 1,023), $p=0,098$) вместе с концентрацией АПФ (ОР=1,034 ДИ 95% (1,007; 1,062), $p=0,015$); уровень СМП₂₅₄ (ОР=11,195 ДИ 95% (1,571; 79,771), $p=0,016$) и СМП₂₈₀ (ОР=17,370 ДИ 95% (1,568; 192,455), $p=0,02$) является статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода в первые сутки от начала заболевания, а также на 5–7-е сут (СМП₂₅₄ – ОР=4626,791 ДИ 95% (7,903; 27808,629), $p=0,009$ и СМП₂₈₀ – ОР=1331,590 ДИ 95% (5,006; 354179,342), $p=0,012$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлены прогностически значимые признаки неблагоприятного исхода септического процесса: снижение уровня NOx; повышение концентрации АПФ; повышение уровня МДА и снижение ОАА; повышение уровня СМП; снижение ОКА и ЭКА.

Ключевые слова:

сепсис, окислительный стресс, эндогенная интоксикация, сосудистая регуляция, предиктор неблагоприятного исхода.

BACKGROUND

Due to the significant infectious complications mortality, the search for prognostic biochemical markers of sepsis development in critically ill patients is relevant.

MATERIAL AND METHODS

The study involved 57 patients; in 40 cases sepsis developed. The control group included 17 patients where sepsis did not develop. The study was performed on day 1–2, 5–7 and 10–12 after admission. The intensity of oxidative stress was assessed by the level of malondialdehyde (MDA) and total antioxidant activity of blood serum (TAA). The endogenous intoxication was assessed by the concentration of medium molecular weight peptides (MMWPs), total and effective albumin concentration (TAC, EAC) in serum. The disturbance of endogenous vascular regulation was assessed by the level of stable metabolites of nitric oxide (NOx) in serum and the concentration of angiotensin converting enzyme (ACE).

RESULTS

It has been found that MDA may be a prognostic index of poor outcome on day 5–7 after admission (relative risk (RR)=1.141, confidence interval (CI) 95% (1.033; 1.259), $p=0.09$); NOx level may be a predictor of a poor outcome on day 1–2 (RR=1.026, CI 95% (0.999; 1.055), $p=0.064$), as well as on day 10–12 (RR=1.012, CI 95% (1.000; 1.023), $p=0.098$) together with ACE concentration (RR=1.034, CI 95% (1.007; 1.062), $p=0.015$); MMWP₂₅₄ level (RR=11.195, CI 95% (1.571; 79.771), $p=0.016$) and MMWP₂₈₀ level (RR=17.370, CI 95% (1.568; 192.455), $p=0.02$) are significant predictors of a poor outcome on day 1–2 and 5–7 as well (MMWP₂₅₄ – RR=4626.791, CI 95% (7.903; 27808.629), $p=0.009$ and MMWP₂₈₀ – RR=1331.590, CI 95% (5.006; 354179.342), $p=0.012$).

CONCLUSION

We identified prognostically significant signs of unfavorable outcomes of septic process: decrease in NOx; growth of ACE concentration; increase in MDA and decrease in TAA; increase in MMWPs; decrease in TAC and EAC.

Keywords:

sepsis, oxidative stress, endogenous intoxication, vascular regulation, predictor of unfavorable outcome.

АОС — антиоксидантная система
 АПФ — ангиотензин-превращающий фермент
 ЗПТ — заместительная почечная терапия
 ИВЛ — искусственная вентиляция легких
 МДА — малоновый диальдегид
 ОАА — общая антиокислительная активность сыворотки крови

ОКА — общая концентрация альбумина
 ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
 ПОЛ — перекисное окисление липидов
 СМП — среднемолекулярные пептиды
 ЭИ — эндогенная интоксикация
 ЭКА — эффективная концентрация альбумина
 NOx — стабильные метаболиты оксида азота

ВВЕДЕНИЕ

Гнойно-септические осложнения остаются одной из наиболее важных и до сих пор нерешенных проблем медицины критических состояний. Инфекция и связанная с ней сепсис являются причиной значительной смертности, достигающей при развитии тяжелого сепсиса 55%, и требуют многомиллиардных затрат на организацию здравоохранения [1–4]. В 2009 г. опубликованы результаты однодневного эпидемиологического исследования EPICU (*Extended Prevalence of Infection in Intensive Care*) [5], в которое включены данные 13 796 больных из 1 265 отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 75 стран. Наличие инфекции выявлено у 51,4% больных, находящихся в ОРИТ. Факторами риска развития инфекции были: значительная тяжесть состояния пациентов, оцененная по шкалам SAPS II и SOFA, поступление пациентов из других лечебных учреждений, экстренные хирургические вмешательства, хронические обструктивные заболевания легких, ВИЧ, иммуносупрессия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), заместительная почечная терапия (ЗПТ). Смертность у больных с инфекцией в ОРИТ составила 33,1% и была статистически значимо выше, чем у пациентов без инфекции (25,3%). Также отмечались более длительные сроки госпитализации (в среднем 29 и 13 сут соответственно).

Несмотря на существование общих критериев, разработанных согласительными конференциями по сепсису 2002, 2008, 2012 гг. [6–8], множество научных публикаций, посвященных исследованию клинических, биохимических и иммунологических параметров, которые могут помочь отразить риск смертельного исхода, специфические показатели ранней диагностики гнойно-септических осложнений не определены. В 2010 г. опубликован обзор литературы, посвященный исследованиям биомаркеров сепсиса [9]. Авторы изучили 3 370 работ, где были выявлены 178 различных биомаркеров, но ни один из них не имел достаточной чувствительности и специфичности. Поэтому актуален поиск прогностических маркеров, которые могут иметь решающее значение для выявления больных с высоким риском развития септических осложнений и для обеспечения соответствующей терапии.

Таким образом, целью данной работы является оценка прогностической значимости биохимических маркеров окислительного стресса, эндогенной интоксикации (ЭИ) и сосудистой регуляции в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 57 больных с высоким риском развития септических осложнений, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с октября 2010 по ноябрь 2012 г. Исследование проводили на 1–2-е, 5–7-е и 10–12-е сут после поступления в стационар до развития гнойно-септических осложнений. У 40 пациентов течение основного заболевания осложнилось развитием сепсиса. Всего было обследовано 30 муж-

чин и 10 женщин. Средний возраст больных составил $46,1 \pm 12,4$ года. В соответствии с критериями SSC-2012 (Кампания «Переживем сепсис» — *Surviving Sepsis Campaign*) тяжелый сепсис с нарушением тканевой перфузии и развитием полиорганной недостаточности диагностирован у 27 больных, у 13 имели место признаки септического шока, требующего назначения высоких доз вазопрессорных аминов. Причиной развития сепсиса явились распространенный фибринозно-гнойный перитонит, острый гнойный медиастинит, гнойные осложнения у больных с тяжелой сочетанной травмой, тяжелый острый панкреатит в фазе гнойно-септических осложнений. Группу сравнения составили 17 пациентов, из них — 15 мужчин и 2 женщины, средний возраст которых был $31,3 \pm 12,6$ года, с тяжелой сочетанной травмой и острым гнойным медиастинитом, и у которых сепсис не развился. Группа с сепсисом была статистически значимо старше и имела большую тяжесть состояния (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с сепсисом и пациентов группы сравнения ($M \pm \sigma$)

Характеристика	Больные с сепсисом ($n=40$)	Группа сравнения ($n=17$)	p
Возраст, лет	$46,1 \pm 12,4$	$31,3 \pm 12,6$	0,0001
Пол пациентов, м/ж	30/10	15/2	0,262
APACHE II, баллы	$19,7 \pm 8,0$	$11,0 \pm 3,0$	
Источник сепсиса			
Распространенный фибринозно-гнойный перитонит, n (%)	14 (35)	—	
Острый гнойный медиастинит, n (%)	10 (25)	1 (5,9)	
Тяжелая сочетанная травма, n (%)	8 (20)	16 (94,1)	
ISS, баллы	$49,8 \pm 11,6$	$33,8 \pm 6,8$	0,004
Тяжелый острый панкреатит в фазе гнойно-септических осложнений, n (%)	8 (20)	—	
Летальность, n (%)	13 (32,5)	0	

Для оценки выраженности окислительного стресса использовали определение продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) в крови. Содержание продуктов ПОЛ изучали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, который определяли по методу В.Б. Гаврилова [10]. Состояние АОС оценивали по показателю общей антиокислительной активности сыворотки крови (ОАА), которую измеряли фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU 2700» (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов фирмы «Randox» (Великобритания).

Эндогенную интоксикацию (ЭИ) оценивали по уровню среднемолекулярных пептидов (СМП₂₅₄ и СМП₂₈₀) в сыворотке крови, которые определяли по методу Н.И. Габриэлян [11], а также по общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА) в сыворотке

крови, которую определяли с помощью флюоресцентного зонда K-35 на приборе «АЛК-01-ЗОНД» [12].

Нарушения эндогенной сосудистой регуляции оценивали по содержанию в сыворотке крови стабильных метаболитов оксида азота (NOx) и концентрации ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Определение NOx проводили по методу, согласно которому кадмий в присутствии цинка восстанавливает нитрат до нитрита [13]. Концентрацию АПФ оценивали фотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Olympus AU 2700» (Beckman Coulter, США) с применением реактивов фирмы «Audit Diagnostics» (Ирландия).

Статистический анализ выполняли при помощи программы Statistica 10.0. Рассчитывали среднюю величину и стандартное отклонение для нормального распределения. При распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану и интерквартильный размах. Для сравнения переменных использовали парный *t*-критерий Стьюдента для зависимых выборок или непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни. Проводили многовариантную оценку факторов риска смерти у больных с сепсисом путем построения регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. При этом в качестве независимых переменных были взяты: пол, возраст, оценка тяжести состояния по шкале APACHE-II, показатели окислительного стресса (МДА и ОАА), эндотоксикоза (общая концентрация альбумина — ОКА, эффективная концентрация альбумина — ЭКА, среднемолекулярные пептиды — СМП₂₅₄, СМП₂₈₀) и эндогенной сосудистой регуляции (NOx, АПФ). Для подтверждения эффективности найденных факторов неблагоприятного исхода в те же сроки выполняли сравнительную оценку данных показателей у выживших и умерших больных с сепсисом, а также у пациентов группы сравнения. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки прогностической значимости показателей окислительного стресса в развитии неблагоприятных исходов у пациентов с сепсисом их разделили на выживших / умерших, и провели сравнительный анализ полученных данных (табл. 2). Уровень МДА как у выживших, так и умерших пациентов с сепсисом на 1–2-е сут был статистически значимо выше в 1,4 раза по сравнению с группой сравнения. На 5–7-е и 10–12-е сут уровень МДА оставался высоким во всех исследованных группах. ОАА была снижена в группе умерших пациентов относительно ее значений в группе сравнения на 1–2-е, 5–7-е и 10–12-е сут (табл. 2). При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установили, что уровень МДА не является статистически значимо предиктором неблагоприятного исхода на 1–2-е сут (OR=0,745, ДИ 95% (0,389; 1,4260), $p=0,375$) и 10–12 сут (OR=0,721, ДИ 95% (0,379; 1,373), $p=0,320$) (табл. 2). Однако в многоцентровом исследовании Lorente L. et al. [14] показали, что риск смерти выше у тех пациентов с сепсисом, у которых уровень МДА превышает значение 4,11 мкмоль/л. В наших исследованиях также обнаружено, что на 5–7-е сут от момента поступления МДА может служить прогностическим показателем неблагоприятного исхода (OR=1,141, ДИ 95% (1,033; 1,259), $p=0,09$) (табл. 2). Следовательно, согласно полученным данным, у пациентов с тяжелым сепсисом и септичес-

ким шоком отмечается нарушение баланса в системе прооксиданты/антиоксиданты в сторону активации свободно-радикальных процессов.

Из табл. 2 видно, что на 10–12-е сут исследования концентрация АПФ была статистически значимо выше в 1,2 раза в группе умерших по сравнению с группой выживших. При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установлено, что уровень NOx может являться предиктором неблагоприятного исхода на 1–2-е сут (OR=1,026, ДИ 95% (0,999; 1,055), $p=0,064$), а также на 10–12-е сут (OR=1,012, ДИ 95% (1,000; 1,023), $p=0,098$) вместе с концентрацией АПФ (OR=1,034, ДИ 95% (1,007; 1,062), $p=0,015$) (табл. 2).

Таким образом, регуляторная функция между вазодилатором NO и вазоконстриктором АПФ у больных, находящихся в критическом состоянии, существенно нарушается уже с первых суток интенсивной терапии, что, возможно, является одним из патогенетических механизмов, приводящих к изменению микроциркуляции и в дальнейшем к развитию полиорганной недостаточности. Также результаты наших исследований подтверждают развитие дисфункции эндотелия при сепсисе, проявляющейся нарушением его вазотонической функции, которое выражается в снижении уровня NOx и повышении концентрации АПФ.

В последние годы исследованию ЭИ отводится важная роль. Показано, что ЭИ развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма. Лабораторные показатели ЭИ могут быть использованы в диагностике сепсиса, а также в процессе проведения интенсивной терапии и выбора ее составляющих (экстракорпоральная коррекция гомеостаза, выбор нутритивной поддержки и т.д.). Из биохимических показателей наиболее часто для оценки ЭИ используют уровень СМП. К числу последних относят эндогенные компоненты, молекулярная масса которых составляет 500–2000 дальтон (Д), образующиеся в процессе протеолиза в поврежденных тканях, а также в самой плазме при выходе в кровь протеолитических ферментов. Химический состав СМП весьма неоднороден и объединяет гетерогенную группу веществ. Например, активация процессов свободно-радикального окисления приводит к накоплению токсичных веществ, которые также относят к эндотоксинам. Продукты распада липидов (альдегиды, диальдегиды, эпоксиды) оказывают повреждающее действие на различные структуры клетки, белки, нуклеиновые кислоты и другие структуры, следовательно, являются эндотоксинами [15].

При сравнении групп выживших и умерших отмечалось статистически значимое повышение уровня СМП в группе умерших (табл. 2). При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса установили, что уровень СМП₂₅₄ (OR =11,195, ДИ 95% (1,571; 79,771), $p=0,016$) и СМП₂₈₀ (OR =17,370, ДИ 95% (1,568; 192,455), $p=0,02$) является статистически значимым предиктором неблагоприятного исхода у больных при критических состояниях в первые сутки от начала заболевания (табл. 2), а также на 5–7-е сут (СМП₂₅₄ — OR=4626,791, ДИ 95% (7,903; 27808,629), $p=0,009$ и СМП₂₈₀ — OR=1331,590, ДИ 95% (5,006; 354179,342), $p=0,012$).

Важными показателями интоксикации организма являются ОКА и ЭКА. Известно, что альбумин обладает

Таблица 2
Регрессионная модель пропорциональных рисков Кокса и сравнительная оценка показателей у выживших и умерших больных

Показатель	1–2-е сутки			5–7-е сутки			10–12-е сутки						
	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютные значения		p	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютные значения		p	Относительный риск (95% ДИ)	Абсолютные значения			
		Больные с сепсисом	Умершие, n=13			Больные с сепсисом	Умершие, n=13			Больные с сепсисом	Умершие, n=13		
Возраст, лет	1,071 (1,012; 1,113)	42,7±1,7**	53,2±11,1***	31,3±12,6	0,017	0,951 (0,878; 1,031)	34,5 (29,0; 38,0)	31,0 (30,0; 32,0)	0,224	0,282	37,0 (30,0; 43,0)	32,0 (25,0; 38,0)***	44,0 (41,0; 46,0)
APACHE II, баллы	1,105 (1,023; 1,194)	16,6±6,5*	24,6±8,1		0,011	0,881 (0,768; 1,009)	21,0 (17,0; 27,0)**	20,0 (18; 21)**	0,068	0,179	26,5 (23,0; 30,0)	22,0 (20,0; 29,0)**	30,0 (29,0; 37,0)
ОКА, г/л	0,990 (0,935; 1,049)	31,0 (23,0; 39,0)	27,0 (23,0; 34,0)***	34,0 (31,0; 38,0)	0,740	0,462±0,791 (7,903; 27808,629)	0,288 (0,228; 0,345)	0,288 (0,228; 0,345)	0,009	0,328	0,225 (0,186; 0,270)	0,222 (0,214; 0,252)	0,260 (0,227; 0,289)
ЭКА, г/л	0,999 (0,925; 1,082)	21,0 (17,0; 27,0)**	20,0 (18; 21)**	28,0 (27; 31)	0,985	1,331±0,590 (5,006; 354179,342)	0,350 (0,282; 0,414)	0,350 (0,305; 0,480)	0,012	0,154	0,224 (0,182; 0,331)	0,226 (0,193; 0,64)	0,298 (0,198; 0,429)
СМП _{758*} отн. ед.	11,195 (1,571; 79,771)	0,286 (0,245; 0,382)*	0,437 (0,306; 0,608)***	0,288 (0,228; 0,345)	0,016	1,141 (1,033; 1,259)	3,33 (3,16; 3,77)	3,33 (2,29; 3,03)	0,09	0,320	3,40 (2,72; 4,21)	3,45 (2,91; 3,95)	3,42 (3,06; 3,56)
СМП _{780*} отн. ед.	17,370 (1,568; 192,455)	0,314 (0,232; 0,414)	0,350 (0,285; 0,677)	0,350 (0,305; 0,480)	0,02	0,841 (0,513; 1,380)	12,5 (8,6; 19,5)	12,9 (12,2; 18,2)	0,494	0,098	6,85 (3,46; 19,56)	10,59 (7,53; 11,28)	13,23 (11,24; 16,41)
МДА, мкмоль/л	0,745 (0,389; 1,4260)	3,52 (3,04; 4,05)**	3,33 (3,16; 3,77)	2,45 (2,29; 3,03)	0,375	1,011 (0,982; 1,041)	30,04 (20,85; 45,40)	25,37 (13,82; 36,10)	0,454	0,015	41,0 (26,6; 52,1)*	51,4 (47,3; 76,5)	47,8 (26,5; 48,4)
NOx, мкмоль/л	1,026 (0,999; 1,055)	12,5 (8,6; 19,5)	15,5 (7,5; 23,2)	12,9 (12,2; 18,2)	0,064	0,686 (0,165; 2,840)	1,72 (1,32; 2,15)	1,38 (1,22; 1,97)	0,603	0,348	1,53 (1,27; 1,87)	1,24 (1,02; 1,66)***	2,00 (1,99; 2,21)
АПФ, мкмоль/л	0,993 (0,967; 1,019)	30,04 (20,85; 45,40)	25,37 (13,82; 36,10)	27,4 (26,4; 36,9)	0,587	0,686 (0,165; 2,840)	1,72 (1,32; 2,15)	1,38 (1,22; 1,97)	0,603	0,348	1,53 (1,27; 1,87)	1,24 (1,02; 1,66)***	2,00 (1,99; 2,21)
ОАА, мкмоль/л	1,058 (0,394; 2,840)	1,72 (1,32; 2,15)	1,38 (1,22; 1,97)	2,17 (1,29; 2,38)	0,911	0,686 (0,165; 2,840)	1,72 (1,32; 2,15)	1,38 (1,22; 1,97)	0,603	0,348	1,53 (1,27; 1,87)	1,24 (1,02; 1,66)***	2,00 (1,99; 2,21)

Примечание: * – p<0,05 выжившие и умершие; ** – p<0,05 выжившие и контроль; *** – p<0,05 умершие и контроль; АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ДИ – доверительный интервал; МДА – малоновый диальдегид; ОАА – общая антиоксидантная активность сыворотки крови; ОКА – общая концентрация альбумина; СМП – среднемолекулярные пептиды; ЭКА – эффективная концентрация альбумина; NOx – стабильные метаболиты оксида азота

детоксикационными свойствами, участвует в поддержании онкотического давления плазмы, связывании низкомолекулярных веществ, окислительно-восстановительных реакциях, поддержании ионного равновесия в крови, регуляции апоптоза, влияет на проницаемость эндотелия и микроциркуляцию [16]. ОКА характеризует только количество молекул альбумина в пробе, а ЭКА отражает физико-химическое состояние альбуминовой глобулы: присутствие лигандов (метаболитов, токсинов), ковалентной и нековалентной модификации аминокислотных остатков, конформацию — т.е. факторы, изменяющиеся в зависимости от состояния организма. В наших исследованиях на 1–2-е сут интенсивной терапии ОКА была статистически значимо снижена в 1,3 раза в группе умерших по сравнению с контролем (табл. 2). ЭКА была статистически значимо снижена в 1,3 раза в группе выживших и в 1,4 раза — в группе умерших относительно аналогичных данных в группе сравнения. На 5–7-е сут не наблюдалось статистически значимых различий ОКА в группах выживших, умерших и группе сравнения, тогда как ЭКА была статистически значимо ниже в группе умерших по сравнению ее со значениями в группе сравнения и группе выживших. На 10–12-е сут ОКА и ЭКА были статистически значимо снижены в 1,4 раза в группе умерших по сравнению с контролем. При построении регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса мы установили, что ЭКА может быть предиктором неблагоприятного исхода на 5–7-е сут (ОР=0,881, ДИ 95% (0,768; 1,009), (табл. 2). Полученные данные свидетельствуют о необходимости назначения адекватной детоксикационной терапии больным при критических состояниях уже при поступлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты наших исследований подтверждают сложность патофизиологии септического процесса и необходимость всестороннего подхода в диагностике септических осложнений. В настоящее время окислительный стресс (в частности, ПОЛ) считается универсальным молекулярным механизмом повреждения клеток, усиливающимся при стрессе, гипоксии, воспалении и ишемии различных органов и тканей, который в конечном итоге может привести к развитию полиорганной недостаточности [17]. Также наши данные подтверждают развитие дисфункции эндотелия при сепсисе, проявляющейся нарушением сосудистого тонуса, которое выражается в снижении уровня NOx и повышении концентрации АПФ. Кроме того, дисбаланс в сопряженном взаимодействии эндогенных факторов сосудистой регуляции (NO и АПФ) может стать причиной нарушения микроциркуляции у больных с

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: Практическое руководство / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. — М.: Литтерра, 2006. — 176 с.
2. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study // *Int. Care Med.* — 2002. — Vol. 28, N. 2. — P. 108–121.
3. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study // *Int. Care Med.* — 2007. — Vol. 33, N. 4. — P. 606–618.
4. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States // *Crit. Care Med.* — 2013. — Vol. 41, N. 5. — P. 1167–1174.
5. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units // *JAMA.* — 2009. — Vol. 302, N. 21. — P. 2323–2329.

сепсисом и способствовать активации свободно-радикальных процессов. В свою очередь, при дисбалансе между выработкой и элиминацией токсичных продуктов развивается ЭИ. Следовательно, нарушение микроциркуляции может привести к развитию эндотоксикоза у больных с сепсисом.

Таким образом, именно неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органно-системных нарушений. Поэтому рассмотрение сепсиса в виде системной реакции на инфекционный процесс отражает суть происходящих изменений [1].

В результате всех перечисленных выше взаимодействий в крови септического больного изменяется концентрация огромного спектра биологически активных веществ и метаболитов, которые могут играть как патологическую роль, так и служить биомаркерами септического процесса или развития и прогрессирования органной дисфункции.

Согласно данным, полученным при исследовании крови, прогностически значимыми признаками неблагоприятного исхода септического процесса являются:

- снижение уровня оксида азота;
- повышение концентрации АПФ;
- повышение уровня МДА на фоне снижения общей антиокислительной активности;
- повышение уровня СМП и снижение ОКА и ЭКА.

Изменение данных показателей необходимо учитывать при назначении соответствующей терапии.

ВЫВОДЫ

1. Согласно полученным данным, установлено, что при оценке прогностической значимости биохимических маркеров в развитии неблагоприятных исходов у больных с сепсисом, находящихся в критическом состоянии, отмечается их вариабельность в зависимости от времени, прошедшего с момента поступления больных.

2. Наиболее значимыми прогностическими критериями в этой связи являются:

- на 1–2-е сут от момента поступления — уровень NOx 15,5 (7,5; 23,2) мкмоль/л; уровень СМП₂₅₄ 0,437 (0,306; 0,608) отн. ед. и СМП₂₈₀ 0,350 (0,283; 0,677) отн. ед.
- на 5–7-е сут от момента поступления — уровень МДА 3,89 (3,15; 4,65) мкмоль/л, уровень СМП₂₅₄ 0,299 (0,243; 0,362) отн.ед и СМП₂₈₀ 0,337 (0,254; 0,404) отн.ед, а также ЭКА — 22 (19; 23) г/л.
- на 10–12-е сут — уровень NOx 10,59 (7,53; 11,28) мкмоль/л и концентрация АПФ 51,4 (47,3; 76,5) мкмоль/л.

6. Levy M.M., Fink M.P., Marshal J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 31, N. 4. — P. 1250–1256.
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 // *Int. Care Med.* — 2008. — Vol. 34, N. 1. — P. 17–60.
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012 // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39, N.2. — P. 165–228.
9. Pierrakos C., Vincent J.-L. Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* — 2010. — Vol. 14. — R15.
10. Гаврилов В.Б., Гаврилова А.Р., Мажуль Л.М. Анализ методов определения продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой // *Вопр. мед. химии.* — 1987. — № 1. — С. 118–122.

11. Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях // *Клин. мед.* – 1981. – № 10. – С. 38–42.
12. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01 // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине. Кн. 2. / под ред. Ю.А. Грызунова и Г.Е. Добрецова. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 104–107.
13. Голиков П.П., Николаева Н.Ю. Метод определения нитрита/нитрата (NOx) в сыворотке крови // *Биомед. химия.* – 2004. – № 1. – С. 79–85.
14. Lorente L., Martín M.M., Abreu-González P., et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients // *Crit. Care.* – 2013. – Vol. 17, N. 6. – R290.
15. Аксенова В.М. Биохимические методы диагностики эндогенной интоксикации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111393>. (Дата обращения: 14.08.2015).
16. Грызунов Ю.А., Закс И.О., Мороз В.В. и др. Сывороточный альбумин: свойства, функции и их оценка при критических состояниях // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2004. – № 6. – С. 68–74.
17. Сачков Н.В., Федоровский Н.М. Этиология и патогенез полиорганной дисфункции // *Новости анестезиол. и реаниматол.* – 2007. – № 2. – С. 20–35.

REFERENCES

1. Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., eds. Sepsis v nachale XXI veka. Klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie. Patologo-anatomicheskaya diagnostika [Sepsis in the beginning of the XXI century. Classification, clinical diagnostic and treatment concept. Postmortem diagnosis: A Practical Guide]. Moscow: Litterra Publ., 2006. 176 p. (In Russian).
2. Alberti C., Brun-Buisson C., Burchardi H., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Int Care Med.* 2002; 28 (2): 108–121.
3. Engel C., Brunkhorst F.M., Bone H.G., et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Int Care Med.* 2007; 33 (4): 606–618.
4. Gaieski D.F., Edwards J.M., Kallan M.J., Carr B.G. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med.* 2013; 41 (5): 1167–1174.
5. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–2329.
6. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATLS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003; 31 (4): 1250–1256.
7. Dellinger R.P., Levy M.M., Carlet J.M., et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Int Care Med.* 2008; 34 (1): 17–60.
8. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39 (2): 165–228.
9. Pierrakos C., Vincent J.-L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care.* 2010; 14: R15.
10. Gavrilov V.B., Gavrilova A.R., Mazhul' L.M. Analiz metodov opredeleniya produktov perekisnogo okisleniya lipidov v sыворотке крови по тесту с тиобарбитуровой кислотой [Analysis of methods for the determination of lipid peroxidation products in the blood serum using the test with thiobarbituric acid]. *Voprosy meditsinskoy khimii.* 1987; 1: 118–122. (In Russian).
11. Gabrielyan N.I., Dmitriev A.A., Kulakov G.P., et al. Diagnosticheskaya tsennost' opredeleniya srednikh molekul v plazme krovi pri nefrologicheskikh zabolevaniyakh [Diagnostic value of determination of middle-weight molecules in the blood plasma in renal diseases]. *Klinicheskaya meditsina.* 1981; 10: 38–42. (In Russian).
12. Gryzunov Yu.A. Provedenie izmereniy parametrov EKA i OKA na analizatore AKL-01 [Measurement of ECA and OKA parameters by analyzer AKL-01]. In: Gryzunov Yu.A., Dobretsov G.E., eds. *Al'bumin sыворотки krovi v klinicheskoy meditsine* [Serum albumin in clinical medicine]. Bk. 2. Moscow: GEOTAR Publ., 1998. 104–107. (In Russian).
13. Golikov P.P., Nikolaeva N.Yu. Metod opredeleniya nitrita/nitrata (NOx) v sыворотке крови [Method for determination of nitrite/nitrate (NOx) in blood serum]. *Biomeditsinskaya khimiya.* 2004; 1: 79–85. (In Russian).
14. Lorente L., Martín M.M., Abreu-González P., et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Crit Care.* 2013; 17 (6): R290.
15. Aksenova V.M. Biokhimicheskie metody diagnostiki endogennoy intoksikatsii [Biochemical methods for diagnosis of endogenous intoxication]. Available at: <http://www.gastroportal.ru/php/content.php?id=111393>. (Accessed August 14, 2015) (In Russian)
16. Gryzunov Yu.A., Zaks I.O., Moroz V.V., et al. Sывороточный al'bumin: svoystva, funktsii i ikh otsenka pri kriticheskikh sostoyaniyakh [Serum albumin: properties, functions and their evaluation in patients in critical state]. *Anesteziologiya i reanimatologiya.* 2004; 6: 68–74. (In Russian).
17. Sachkov N.V., Fedorovskiy N.M. Etiologiya i patogenez poliorgannoy disfunktsii [The etiology and pathogenesis of multiple organ dysfunction]. *Novosti anesteziologii i reanimatologii.* 2007; 2: 20–33. (In Russian).

Поступила 14.12.2015

Контактная информация:

Клычникова Елена Валерьевна,

к.м.н., заведующая научной клинико-биохимической лабораторией экстренных методов исследования НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: klychnikovaev@mail.ru