

ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И СЕПСИС

И.В. Александрова, С.Б. Матвеев, Е.В. Клычникова, С.И. Рей, Е.В. Тазина, М.А. Годков

НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы, Россия

ENDOGENOUS INTOXICATION AND SEPSIS

I.V. Aleksandrova, S.B. Matveyev, E.V. Klychnikova, S.I. Rei, E.V. Tazina, M.A. Godkov

Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russia

АКТУАЛЬНОСТЬ	Эндогенная интоксикация (ЭИ) всегда сопровождает сепсис. В этой связи представляется весьма важным изучение ЭИ при тяжелом сепсисе и септическом шоке.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ	Обследованы 40 больных, из них с тяжелым сепсисом – 27, с септическим шоком – 13. ЭИ оценивали по отдельным показателям и по коэффициенту ЭИ– $K_{ЭИ} = (СМП_{2,54} / ЭКА) \cdot 1000$. Отдельные показатели, отражающие ЭИ, состояли из определения общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА), среднемолекулярных пептидов (СМП).
РЕЗУЛЬТАТЫ	Использование $K_{ЭИ}$ при сепсисе способствует решению вопроса о своевременном назначении детоксикационной терапии и оценке ее эффективности.
Ключевые слова:	эндогенная интоксикация, сепсис.
RELEVANCE	Sepsis is always accompanied by endogenous intoxication (EI). It is very important to study EI in the patients with severe sepsis and septic shock.
MATERIAL AND METHODS	Twenty seven patients with severe sepsis and thirteen with septic shock in the postoperative period were enrolled into the study. EI was assessed using the measurements of total and effective albumin concentrations (EAC), middle-molecular-weight proteins (MMWP) and EI index ($K_{EI} = MMWP / EAC \times 1000$).
RESULTS	The use of the EI index in patients with severe sepsis and septic shock leads to improvement of diagnostic and therapy monitoring.
Keywords:	endogenous intoxication, sepsis.

ВНиСММ — вещества низкой и средней молекулярной массы
 $K_{ЭИ}$ — коэффициент эндогенной интоксикации
 КР — коэффициент распределения
 ОКА — общая концентрация альбумина

РССА — резерв связывающей способности альбумина
 СМП — среднемолекулярные пептиды
 ЭКА — эффективная концентрация альбумина
 ЭИ — эндогенная интоксикация

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы исследованию эндогенной интоксикации (ЭИ) отводят важную роль. Показано, что эндотоксемия развивается при всех патологических состояниях, связанных с повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма, в частности, при сепсисе.

Сепсис по-прежнему остается одной из самых актуальных проблем современной медицины в силу неуклонной тенденции к росту заболеваемости и стабильно высокой летальности [1]. Так, в США [2] с 1979 г. по 2000 г. из 750 млн. госпитализированных пациентов более чем у 10 млн. выявлен сепсис, что составило 1,3% от всех госпитализированных. Количество случаев сепсиса на 100 000 населения увеличилось с 82,7 в 1979 г. до 240,4 в 2000 г. Несмотря на снижение госпитальной летальности в эти сроки с 27,8 до 17,9%, количество смертельных исходов на 100 000 населения увели-

чилось с 21,9 до 49,9. Также увеличивалась частота встречаемости тяжелого сепсиса — с 19,1% до 30,2% соответственно.

ЭИ привлекает тем фактом, что содержит определенный набор диагностических показателей (среднемолекулярные пептиды (СМП), активность липопероксидазии). Диагностические компоненты ЭИ могут быть использованы в процессе диагностики сепсиса, а также проведения интенсивной терапии и выбора ее составляющих (экстракорпоральная коррекция гомеостаза, выбор нутритивной поддержки и т.д.). С этой точки зрения раннее выявление ЭИ приобретает первостепенное значение [3–5].

Цель работы: оценить значение отдельных биохимических показателей и интегрального коэффициента ($K_{ЭИ}$) в определении выраженности ЭИ у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 40 больных, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского с октября 2010 г. по ноябрь 2012 г., течение основного заболевания которых осложнилось развитием сепсиса, из них 30 мужчин и 10 женщин. Средний возраст больных составил 46,1±12,4 года. В соответствии с критериями SSC-2012 [6] больные были распределены на две группы. Критерии тяжелого сепсиса с нарушением тканевой перфузии и развитием полиорганной недостаточности диагностированы у 27 пациентов (1-я группа), у 13 больных имели место признаки септического шока, требующего назначения высоких доз вазопрессорных аминов (2-я группа). Общая и клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Пациенты группы с септическим шоком были статистически достоверно старше (52,6 года и 42,9 года соответственно, $p=0,019$), имели большую тяжесть состояния по шкале APACHE-II (26,6 балла и 15,3 балла соответственно, $p<0,0001$); это сопровождалось более значительной летальностью (61,5% и 18,5% соответственно, $p=0,007$). Причиной развития сепсиса явились распространенный фибринозно-гнойный перитонит, острый гнойный медиастинит, гнойные осложнения при тяжелой сочетанной травме, тяжелый острый панкреатит в фазе гнойно-септических осложнений. При тяжелом сепсисе на 1–2-е сут обследованы 27 больных, на 5–7-е сут — 23 и на 10–12-е сут — 23. При септическом шоке в те же сроки обследованы 12, 10 и 8 больных соответственно.

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком ($M\pm\sigma$)

Характеристика	1-я группа, n=27	2-я группа, n=13	p
Возраст, лет	42,9±11,5	52,6±12,0	0,019
Пол пациентов, М/Ж	20/7	10/3	0,846
APACHE-II, баллы	15,3±5,8	26,6±6,0	<0,0001
Источник сепсиса			
Распространенный фибринозно-гнойный перитонит, n (%)	9 (33,3)	5 (38,5)	0,750
Острый гнойный медиастинит, n (%)	7 (25,9)	3 (23,1)	0,846
Гнойные осложнения у больных с тяжелой сочетанной травмой, n (%)	6 (22,2)	2 (15,4)	0,612
Тяжелый острый панкреатит в фазе гнойно-септических осложнений, n (%)	5 (18,5)	3 (23,1)	0,736
Летальность, n (%)	5 (18,5)	8 (61,5)	0,007

Оценку ЭИ проводили после определения общей и эффективной концентрации альбумина (ОКА, ЭКА) в сыворотке крови с помощью флуоресцентного зонда К-35 на приборе «АЛК-01-ЗОНД» [7, 8], СМП при длинах волн 254 и 280 нм [9], обладающих токсическими свойствами [10, 11], степени сорбции токсичных лигандов альбумином (резервная связывающая способность альбумина — РССА) — отношение ЭКА/ОКА, веществ низкой и средней молекулярной массы (ВНиСММ) [12]. Рассчитывали коэффициент распределения (КР) — отношение $СМП_{280}/СМП_{254}$ [13, 14]. $K_{эи}$ (коэффициент эндогенной интоксикации) определяли по отношению $(СМП_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ [15, 16]. В качестве контроля обследованы 20 здоровых лиц. Полученные результаты обработаны непараметрическими методами статистики [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали (табл. 2), что при тяжелом сепсисе ОКА статистически значимо снижается на 1–2-е, 5–7-е и 10–12-е сут после развития сепсиса соответственно в 1,5; 1,4 и 1,2 раза по сравнению с нормой. ЭКА также статистически значимо снижается по всем срокам исследований в 2,0, 1,8 и 1,6 раза по отношению к норме. Содержание $СМП_{254}$ в крови статистически значимо увеличивается в те же сроки исследований соответственно в 1,6, 1,2 и 1,2 раза по сравнению с нормой, а $СМП_{280}$ статистически значимо повышается только на 1–2-е сут исследований (в 1,2 раза). КР у больных с тяжелым сепсисом статистически значимо уменьшается, начиная с 5–7-х сут исследований на одну и ту же величину (в 1,3 раза). $K_{эи}$ статистически значимо повышается во все сроки исследований соответственно в 3,7, 2,2 и 2 раза по сравнению с нормой.

При септическом шоке у больных наблюдают более выраженную ЭИ по сравнению с тяжелым сепсисом. Так, ОКА статистически значимо снижается в 1,9, 1,5 и 1,5 раза по сравнению с нормой соответственно срокам исследования. ЭКА понижается в 1,9, 1,9 и 1,8 раза ($p<0,05$). Содержание $СМП_{254}$ в крови по срокам исследований увеличивается соответственно в 2,1, 1,5 и 1,5 раза по отношению к норме, а $СМП_{280}$ — в 1,9, 1,5 раза соответственно на 1–2-е и 5–7-е сут исследований. Уровень в крови ВНиСММ статистически значимо повышаются в 1,9, 1,3 раза в те же сроки, что и $СМП_{280}$, по сравнению с нормой. КР снижается во все сроки исследований соответственно в 1,2, 1,3 и 1,5 раза. РССА при этом уменьшается во все сроки — в 1,3, 1,2 и 1,2 раза по сравнению с нормой. $K_{эи}$ увеличивается у больных с септическим шоком соответственно срокам исследований в 5,2, 3,1 и 3,0 раза по отношению к норме.

Сравнительный анализ между группами больных показал, что ОКА на 1–2-е сут исследований при септическом шоке статистически значимо снижается по отношению к данным при тяжелом сепсисе в 1,2 раза, уровень $СМП_{254}$ при этом увеличивается в 1,4 раза, $СМП_{280}$ — в 1,6 раза, а ВНиСММ — в 1,4 раза. КР статистически значимо снижается в 1,2 раза на 10–12-е сут исследований только у больных с септическим шоком. Кроме того, снижается РССА на 1–2-е сут исследований — в 1,4 раза ($p<0,05$). $K_{эи}$ статистически значимо понижался в 1–2-е и 5–7-е сут исследований в 1,4 раза.

Таким образом, как тяжелый сепсис, так септический шок сопровождаются ЭИ, выраженность которой значительно выше при септическом шоке, особенно в 1–2-е сут исследований.

Детоксикационными свойствами обладает альбумин — белок, выполняющий пластические и транспортные функции. Снижение содержания этого белка в сыворотке крови, что происходит при сепсисе, является важным показателем интоксикации [18–20]. На развитие ЭИ, в частности при сепсисе, указывает накопление СМП и ВНиСММ [11]. КР также является одним из показателей наличия ЭИ, его снижение до 0,5 при абдоминальном сепсисе [21] указывает на накопление токсичных метаболитов в крови в результате несостоятельности фильтрационной способности почек [22]. Уменьшение РССА существенно меньше 1 является прогностически неблагоприятным признаком [23]. $K_{эи}$ отражает независимый процесс образования гидрофильных токсинов и транспорта гидрофобных токси-

Таблица 2
Показатели эндогенной интоксикации при сепсисе ($\bar{x} \pm \sigma$)

Показатели	Норма	Группы больных	Сутки исследований		
			1-2-е	5-7-е	10-12-е
ОКА, г/л	47,1±3,44	1	30,5±8,9 *	34,3±9,2 *	38,1±10,7 *
		2	24,9±7,6 **	30,5±4,9 *	32,0±7,1 **
ЭКА, г/л	44,6±3,71	1	22,4±6,9 *	25,4±6,2 *	27,9±6,6 *
		2	23,2±6,8 *	23,2±4,9 *	24,6±4,9 *
СМП ₂₅₄ , ед. оптич. плотн.	0,219±0,036	1	0,356±0,220 *	0,256±0,064 *	0,263±0,131 *
		2	0,492±0,238 **	0,335±0,115 *	0,337±0,211 *
СМП ₂₈₀ , ед. оптич. плотн.	0,285±0,032	1	0,337±0,119 *	0,285±0,123	0,264±0,136
		2	0,545±0,304 **	0,332±0,095 *	0,268±0,129
ВНиСММ, усл. ед.	19,4±1,56	1	26,8±9,57 *	22,2±5,71	21,5±8,34
		2	37,7±16,8 **	26,0±6,8 *	24,1±10,6
КР, усл. ед.	1,3±0,36	1	1,05±0,29 *	1,08±0,20 *	1,00±0,16 *
		2	1,09±0,22 *	1,03±0,18 *	0,85±0,22 **, *
РССА, усл. ед.	0,94±0,27	1	0,81±0,13	0,75±0,11 *	0,75±0,12 *
		2	0,74±0,07 **	0,76±0,09 *	0,78±0,09 *
K _{ЭИ} , усл. ед.	4,9±1,38	1	18,0±12,7 *	10,8±4,34 *	10,0±5,61 *
		2	25,7±13,0 **	15,2±6,94 **	14,8±11,3 *

Примечания: 1 – тяжелый сепсис; 2 – септический шок; * – достоверность между нормой и сутками исследований; ** – достоверность между группами; ВНиСММ – вещества низкой и средней молекулярной массы; K_{ЭИ} – коэффициент эндогенной интоксикации; КР – коэффициент распределения; ОКА – общая концентрация альбумина; РССА – резерв связывающей способности альбумина; СМП – среднемолекулярные пептиды; ЭКА – эффективная концентрация альбумина

нов и свидетельствует о балансе между выработкой и элиминацией токсичных продуктов [15].

В нашем случае K_{ЭИ} оказался значительно выше при септическом шоке, что указывает на выраженную ЭИ при данной патологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при септическом шоке как отдельные биохимические показатели, так и интегральный коэффициент K_{ЭИ} были значительно выше по сравнению с таковыми в группе пациентов с тяжелым сепсисом. Однако использование интегрального K_{ЭИ}

позволяет повысить чувствительность показателей лабораторной диагностики в оценке выраженности ЭИ как при с тяжелом сепсисе, так и при септическом шоке. Кроме того, K_{ЭИ} обосновывает назначение интенсивных детоксикационных мероприятий в комплексной терапии данной категории больных, т.к. свидетельствует о нарушении баланса между выработкой и элиминацией токсичных продуктов. В дальнейшем при тяжелом сепсисе и септическом шоке будет изучено влияние различных методов экстракорпоральной терапии на интегральный коэффициент эндогенной интоксикации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда. – М.: МИА, 2010. – 352 с.
2. Martin G.S., Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000 // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348, N. 16. – P. 1546–1554.
3. Ерюхин И.А., Белый В.Я., Вагнер В.К. Воспаление как общебиологическая реакция: на модели острого перитонита. – Л.: Наука, 1989. – 262 с.
4. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Гельфанд Е.Б. и др. Стратегия и тактика антибактериальной терапии абдоминального сепсиса // Анестезиол. и реанимат. – 1998. – № 4. – С. 16–19.
5. Ерюхин И.А., Шашков Б.В. Эндотоксикоз в хирургической клинике. – СПб.: Logos, 1995. – 304 с.
6. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012 // Crit. Care Med. – 2013. – Vol. 41, N. 2. – P. 580–637.
7. Грызунов Ю.А. Проведение измерений параметров ЭКА и ОКА на анализаторе АКЛ-01 // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – Кн. 2. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 104–107.
8. Денисова О.В., Волкова И.А. Общая и эффективная концентрация альбумина, как метод оценки эндогенной интоксикации // Клин. лаб. диагн. – 1999. – № 9. – С. 18–19.
9. Габриэлян Н.И., Липатова В.И. Опыт использования показателей средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. – 1984. – № 3. – С. 138–140.
10. Кожура В.Л., Новодержкина И.С., Кирсанова А.К. Острая массивная кровопотеря: механизмы компенсации и повреждения // Анестезиол. и реанимат. – 2002. – № 6. – С. 9–13.
11. Малахова М.Я. Эндогенная интоксикация как отражение компенсаторной перестройки обменных процессов в организме // Эфферентная терапия. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 3–14.
12. Гребнева О.Л., Ткачук Е.А. Модификация расчета показателя веществ низкой и средней молекулярной массы плазмы крови // Клин. лаб. диагн. – 2005. – № 10. – С. 4.
13. Копытова Т.В., Добротина Н.А., Боровков Н.Н., Четверкина О.В. Значение среднемолекулярных пептидов сыворотки крови при острых формах ишемической болезни сердца // Лаб. дело. – 1991. – № 10. – С. 18–21.
14. Юдакова О.В., Григорьев Е.В. Диагностическая и прогностическая значимость показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе // Общая реанимат. – 2006. – Т. 11, № 5–6. – С. 142–145.
15. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. и др. Оценка эндогенной интоксикации организма по нарушению баланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови // Клинич. лаб. диагн. – 1999. – № 2. – С. 13–17.
16. Гаврилов В.Б., Бидула М.М., Фурманчук Д.А. Снижение эффективной концентрации альбумина как индикатор дисбаланса между накоплением и связыванием токсинов в плазме крови при эндогенной интоксикации // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – Кн. 2. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 132–139.

17. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1975. – 144 с.
18. Пахомова Г.В., Голиков П.П., Матвеев С.Б. и др. Динамика накопления и связывания продуктов эндогенной интоксикации при распространенном перитоните в раннем послеоперационном периоде // Вестник интенсивной терапии. – 2003. – № 1. – С. 34–36.
19. Чегер С.И. Транспортная функция сывороточного альбумина. – Бухарест: Академия СРР, 1975. – 183 с.
20. Rubin H., Carlson S., De Meo M. et al. Randomized double-blind study of intravenous human albumin in hypoalbuminemic patients receiving total parenteral nutrition // Crit. Care Med. – 1997. – Vol. 25, N. 2. – P. 249–252.
21. Мартов Ю.Б., Подолинский С.Г., Кирковский В.В., Щастный А.Т. Распространенный перитонит. основы комплексного лечения – М.: Триада-Х, 1998. – 142 с.
22. Novelli G.P. Role of free radicals in septic shock // J. Physiol. Pharmacol. – 1997. – Vol. 48, N. 4. – P. 517–527.
23. Гринберг А.А., Грызунов Ю.А., Черныш Т.И., Добрецов Г.Е. К вопросу о раннем прогнозе течения распространенного перитонита // Альбумин сыворотки крови в клинической медицине / под ред. Ю.А. Грызунова, Г.Е. Добрецова. – Кн.2. – М.: ГЭОТАР, 1998. – С. 286–295.

Поступила 14.05.2013

Контактная информация:
Матвеев Сергей Борисович,
к.м.н, ведущий научный сотрудник клинко-биохимической
лаборатории экстренных методов исследования
НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗ г. Москвы
e-mail: matveyevsbskl@yandex.ru