

СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ТРИГЛИЦЕРИДОВ ПЛАЗМЫ И ТЯЖЕСТЬЮ ОСТРОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

В. В. Кузьков, Е. В. Фот, А. А. Смёткин, С. А. Комаров, М. Ю. Киров

Северный государственный медицинский университет, Архангельск
ГБУЗ АО Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич, Архангельск

The Relationship between the Plasma Triglyceride Concentration and the Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome

V. V. Kuzkov, E. V. Fot, A. A. Smetkin, S. A. Komarov, M. Yu. Kirov

North State Medical University, Arkhangelsk
E. E. Volosevich First City Clinical Hospital, Arkhangelsk

Триглицериды (ТГ) могут принимать участие в патогенезе критических нарушений. *Цель исследования* – изучить связь между плазменной концентрацией ТГ, исходом заболевания и маркерами тяжести у пациентов ОИТ с начальной стадией острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). *Материал и методы.* В проспективное исследование было включено 18 пациентов с острым повреждением легких (ОПЛ), нуждающихся в респираторной поддержке. Для дальнейшего анализа все больные были поделены на группы с концентрацией ТГ < 1,00 (ТГ_{низ}; n=7) ммоль/л и ≥1,00 ммоль/л (ТГ_{выс}; n=11). *Результаты.* Была выявлена отрицательная корреляция между плазменной концентрацией ТГ и индексом оксигенации (PaO₂/FiO₂). В группе ТГ_{выс} ИВСВЛ был значимо выше, а сердечный индекс ниже по сравнению с группой ТГ_{низ}. Среди умерших больных отмечено снижение концентрации ТГ к четвертому дню исследования на 1,03 ммоль/л, тогда как у выживших концентрация ТГ возросла в среднем на 0,15 ммоль/л (p=0,02). *Выводы.* У больных с ОПЛ концентрация триглицеридов в плазме крови взаимосвязана с нарушениями оксигенации и выраженностью отека легких, а также с исходом заболевания. *Ключевые слова:* триглицериды, острое повреждение легких, индекс внесосудистой воды легких, отек легких.

Triglycerides (TG) may be involved in the pathogenesis of critical impairments. *Objective:* to study the relationship between the plasma concentration of TG, the outcome of the disease, and the markers of its severity in intensive care unit patients with early-stage acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Subjects and methods.* The prospective study included 18 patients with acute lung injury (ALI), who needed respiratory support. For further analysis, all the patients were divided into groups with TG < 1.00 mmol/l (TG_{low}; n=7) and ≥1.00 mmol/l (TG_{high}; n=11). *Results.* A negative correlation was found between plasma TG concentration and oxygenation index (PaO₂/FiO₂). In the TG_{high} group, extravascular lung water index was significantly higher and cardiac index was lower than those in the TG_{low} group. Among the deceased patients, there was a 1.03 mmol/l reduction in TG concentration by day 4 of the study whereas in the survivors, TG concentration increased by an average of 0.15 mmol/l (p=0.02). *Conclusion.* In the patients with ALL, the plasma concentration of TG is related to oxygenation impairments and the degree of pulmonary edema, as well as with the outcome of the disease. *Key words:* triglycerides, acute lung injury, extravascular lung water index, pulmonary edema.

На сегодняшний день изменения жирового обмена при критических состояниях, а также роль эндогенных липидов в развитии полиорганной недостаточности изучены крайне ограниченно. Известно, что перекисное окисление липидов является неотъемлемым компонентом каскада патофизиологических реакций, развертывающихся при повреждении тканей и системном воспалительном ответе. Этот каскад может сопровождаться высвобождением триглицеридов (ТГ) и жирных кислот, играющих важную регуляторную и трофическую роль [1–5]. В последнее время внимание исследователей в большей мере обращено на роль холестерина при крити-

ческих состояниях [6–8], тогда как сведения о потенциальном значении ТГ носят фрагментарный характер.

Продукты жирового обмена могут играть немаловажную роль при тяжелой травме, сепсисе и остром повреждении легких (ОПЛ) [3, 6–8]. Как в норме, так и при критических состояниях, легкие, обладающие обширной сосудистой поверхностью, активно участвуют в жировом обмене [9, 10]. Экспериментальные исследования подтверждают, что ОПЛ ведет к подавлению метаболизма липидов клетками эндотелия легочных сосудов [11]. С другой стороны, хорошо известно повреждающее действие экзогенных жиров на ткань легких, что широко используется в эксперименте для воспроизведения модели обратимого острого повреждения легких при помощи олеиновой кислоты [12].

Цель исследования – изучить взаимосвязь плазменной концентрации триглицеридов с клиническим ис-

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Киров Михаил Юрьевич
E-mail: mikhail_kirov@hotmail.com

Основные характеристики пациентов в исследованных группах

Показатель	Значения показателей в группах		p
	ТГ _{низ} , n=7	ТГ _{выс} , n=11	
Возраст, лет	52 (30–65)	46 (28–60)	0,73
ИМТ, кг/м ²	24,5 (24,2–25,0)	28,5 (24,7–30,5)	0,07
Пол (м/ж)	2/5	5/6	0,70
SOFA, баллы	4,2 (3–5)	5,5 (4–8)	0,17
APACHE II, баллы	16 (12–21)	17 (15–21)	0,36
Длительность ИВЛ, часы	151 (119–179)	216 (96–282)	0,24
Пребывание в ОИТ, сутки	8 (6–10)	11 (7–15)	0,33
Летальность, % (n)	28 (2)	45 (5)	0,64

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОИТ — отделение интенсивной терапии.

ходом и параметрами острого повреждения легких, включая индексы оксигенации и внесосудистой воды легких.

Материал и методы

В проспективное обсервационное исследование было включено 18 взрослых пациентов, средний возраст 46 (27–61) лет (11 мужчин, 7 женщин), первично госпитализированных в ОИТ ГБУЗ «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» г. Архангельска в период с 2010 по 2011 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом ЛПУ.

Все пациенты требовали проведения ИВЛ в связи с развитием острого повреждения легких (ОПЛ) различной этиологии. Диагностика ОПЛ осуществлялась в соответствии с общепринятыми критериями, принятыми на Американско-Европейской согласительной конференции по ОРДС [13] при остром или интермиттирующем начале поражения, снижении индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ мм рт. ст.), отсутствии признаков кардиогенного отека легких (снижения сердечного выброса). При диагностике ОПЛ/ОРДС также использовали современные классификации и уточнения [14–16].

Острое повреждение легких было следствием тяжелой сочетанной травмы (7; 39%), тяжелой пневмонии (7; 39%), аспирации (3; 17%), тяжелого внегочного сепсиса (1; 5%), и ожога верхних дыхательных путей (1; 5%). Таким образом, в 11 случаях ОПЛ носило преимущественно прямой характер, в 6 случаях — преимущественно не прямой. На момент включения в исследование группы ТГ_{низ} и ТГ_{выс} не отличались между собой по возрасту, тяжести органной дисфункции, а также длительности пребывания в отделении реанимации (табл. 1).

Всем больным проводили энтеральное питание с обеспечением средней калорической потребности 25 ккал/кг, при этом было исключено парентеральное введение экзогенных жиров, включая специализированные жировые эмульсии для парентерального питания и пропофол. Общую тяжесть состояния пациентов оценивали на основании шкал APACHE II и SOFA на момент включения в исследование (табл. 1). Исследование прекращали после окончания ИВЛ, либо при наступлении смертельного исхода.

Забор крови для лабораторного исследования осуществляли из центральной вены в 1-й, 4-й, 7-й и 10-й дни после включения в исследования. Забор образцов крови не проводили после прекращения респираторной поддержки и перевода из ОИТ. Помимо концентрации ТГ, в плазме крови определяли концентрацию С-реактивного белка и альбумина. На 1-е сутки исследования удалось получить результаты лабораторного исследования у 18-и пациентов. Референтная концентрация ТГ, рекомендованная лабораторией (ООО «ИНВИТРО», Россия), составила 0,65–3,29 ммоль/л.

Мониторинг гемодинамики осуществляли при помощи метода транспульмональной термодилуции (PiCCOplus, Pulsion Medical Systems, Германия). После катетеризации бедренной артерии термодилуционным катетером 5F (PulsioCath PV2015L20) измеряли среднее АД, ЦВД, сердечный индекс (СИ), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО) и индекс

внесосудистой воды легких (ИВСВЛ). Дискретные замеры гемодинамических параметров осуществляли не реже одного раза в сутки путем трехкратного болюсного введения 15 мл охлажденного (<8°C) 0,9% раствора натрия хлорида в центральное венозное русло. У всех пациентов раз в сутки контролировали газовый состав крови (Radiometer ABL800) и параметры вентиляции. Расчет ИВСВЛ производили на предсказанную массу тела.

Для дальнейшего анализа пациенты были разделены на группы в зависимости от концентрации ТГ в плазме крови на момент включения в исследование:

- 1) группа с относительно низкой концентрацией ТГ (<1,00 ммоль/л, группа ТГ_{низ}, n=7).
- 2) группа с относительно высокой концентрацией ТГ (≥1,00 ммоль/л, группа ТГ_{выс}, n=11).

Статистический анализ. В связи с малым размером групп, распределение биохимических показателей и прочих параметров считали непараметрическим. Для сравнения между группами использовали U-критерий Манна-Уитни, для внутригрупповых сравнений — критерий Уилкоксона. Для оценки корреляционных отношений использовали *rho* Спирмана. Дискретные характеристики были сравнены при помощи критерия Фишера. Результаты считали статически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Индекс оксигенации, отек легких и триглицериды. Несмотря на отсутствие различий по длительности ИВЛ, была выявлена отрицательная корреляция концентрации ТГ в первый день исследования и индекса оксигенации ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ($n=18$; $\rho=-0,48$; $p < 0,03$; рис. 1). Эти результаты также подтверждаются результатами кумулятивного анализа, в ходе которого также обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между упомянутыми выше показателями ($n=47$; $\rho=-0,35$; $p < 0,02$). В группе ТГ_{выс} мы выявили повышение индекса внесосудистой воды легких — 9 (8–14) мл/кг в сравнении с группой ТГ_{низ}, где ИВСВЛ составил 7 (6–8) мл/кг ($p < 0,04$, рис. 2).

В доступной литературе мы не обнаружили прямых указаний об ассоциации ТГ с индексом оксигенации и тяжестью отека легких у пациентов с ОПЛ/ОРДС. Вместе с тем, имеются указания о взаимосвязи концентрации ТГ и тяжести повреждения легких по шкале Murray у пациентов с тяжелым сепсисом [6, 7]. Как индекс оксигенации, так и значение индекса внесосудистой воды легких характеризуют тяжесть и прогноз ОПЛ [17, 18]. На наш взгляд, потенциальное существование связи между плазменной концентрацией ТГ и маркерами тяжести ОПЛ может быть обусловлено рядом факторов. С одной стороны, накопле-

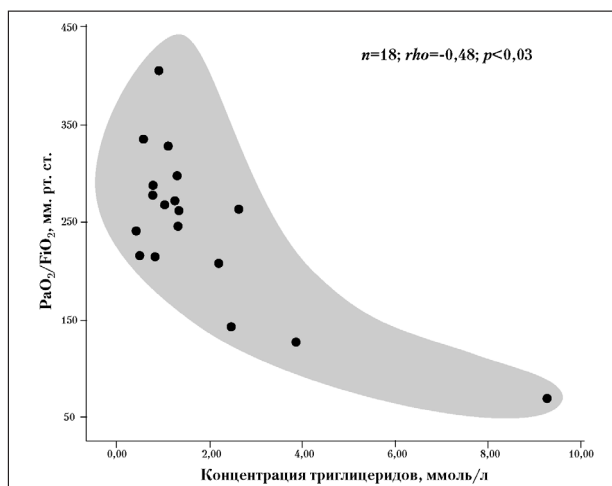


Рис. 1. Корреляция между концентрацией триглицеридов и индексом оксигенации.

ние ТГ в плазме крови может быть связано со снижением их захвата поврежденной в результате ОРДС тканью легких и подавлением активности липазы, расположенной на легочном эндотелии. С другой стороны, хорошо известно, что назначение экзогенных ТГ при ОРДС вызывает нарушение функции легких и гемодинамики малого круга кровообращения [11]. Липидные продукты могут активировать клетки воспаления: в частности, ТГ высвобождают фосфолипазу А2 и фактор активации тромбоцитов, усиливают формирование отека, воспаление и истощение запасов сурфактанта [11]. Примечательно, что обусловленное диетой повышение ТГ в плазме здоровых добровольцев сопровождается усилением выработки оксида азота [6] и может способствовать развитию хронических воспалительных заболеваний воспаления дыхательных путей и паренхимы легких [10]. Следует также отметить, что модификация липидного обмена при помощи симвастатина может оказывать влияние как на течение, так и само развитие ОПЛ у пациентов ОИТ [20, 21].

Изменения гемодинамики и триглицериды. У пациентов группы ТГ_{выс} было отмечено относительное снижение сердечного индекса — 2,8 (2,3–3,4) л/мин/м² по сравнению с больными группы ТГ_{низ}, где СИ составил 4,3 (2,9–5,0) л/мин/м² ($p<0,03$). Сердечный индекс является важнейшей детерминантой транспорта кислорода и коррелирует с тяжестью органной дисфункции. В то время как введение экзогенных жиров может напрямую угнетать сократимость миокарда [12], хроническое

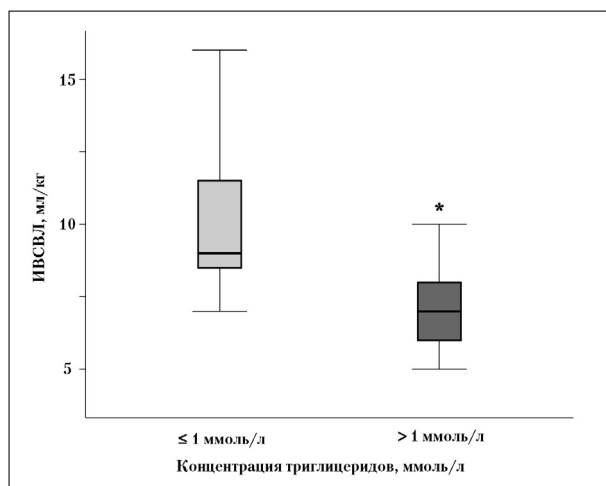


Рис. 2. Значения индекса внесосудистой воды легких (ИВСВЛ) в группах ТГ_{низ} и ТГ_{выс}.

повышение концентрации ТГ является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [22].

Прочие изменения и различия в зависимости от исхода заболевания. Мы выявили зависимость между концентрацией альбумина крови и выраженностью отека легких. Среди больных, где индекс внесосудистой воды легких оставался на субнормальном уровне (ИВСВЛ<10 мл/кг) [23], был отмечен достоверный прирост уровня альбумина к четвертому дню исследования, при этом изменение концентрации альбумина составило 1,5 (-5,5 — +6,0) г/л. Среди пациентов, у которых значения ИВСВЛ, превысив относительную границу нормы, составили более 10 мл/кг, подобного прироста не наблюдалось — градиент концентрации альбумина составил 0 (0–0) г/л ($p=0,03$). Альбумин является одним из ключевых компонентов, поддерживающих онкотическое давление плазмы крови и препятствующих утечке жидкости в интерстиций легких. Логично предположить, что развитие отека легких могло сопровождаться экстравазацией альбумина, что препятствовало повышению его концентрации на фоне нутритивной поддержки и других мер интенсивной терапии. Схожие данные были получены в исследованиях других авторов [23, 24].

Общая летальность составила 39% (7 пациентов). Несмотря на то, что по тяжести состояние по шкале АРАСНЕ II группы достоверно не отличались (табл. 1), среди умерших пациентов отмечено снижение концентрации ТГ к четвертому дню исследования на 1,03 ммоль/л, тогда как в группе выживших больных концентрация ТГ

Таблица 2

Выраженность отека легких и биохимические показатели в динамике у выживших и умерших пациентов

Показатель	Значения показателей в группах		p
	выжившие, n=11	умершие, n=7	
PaO ₂ /FiO ₂ на 1-е сут., мм рт. ст.	278 (246–328)	215 (131–126)*	0,01
PaO ₂ /FiO ₂ 4-е сут., мм рт. ст.	268 (241–390)	203 (98–250)*	0,02
ИВСВЛ на 1-е сутки, мл/кг	8 (6–9)	8,5 (7–11)	0,50
ИВСВЛ на 4-е сутки, мл/кг	7 (6–9)	10 (8–13)*	0,03
ΔТГ, ммоль/л	0,15 (-0,32 — +0,62)	-1,03 (-2,4 — -0,2)*	0,02
C-реактивный белок, мг/л	118 (81–132)	207 (178–299)*	0,01

Примечание. * — $p<0,05$ при межгрупповом сравнении (тест Манна–Уитни). ИВСВЛ — индекс внесосудистой воды легких; ΔТГ — изменения концентрации триглицеридов с первого по четвертый день.

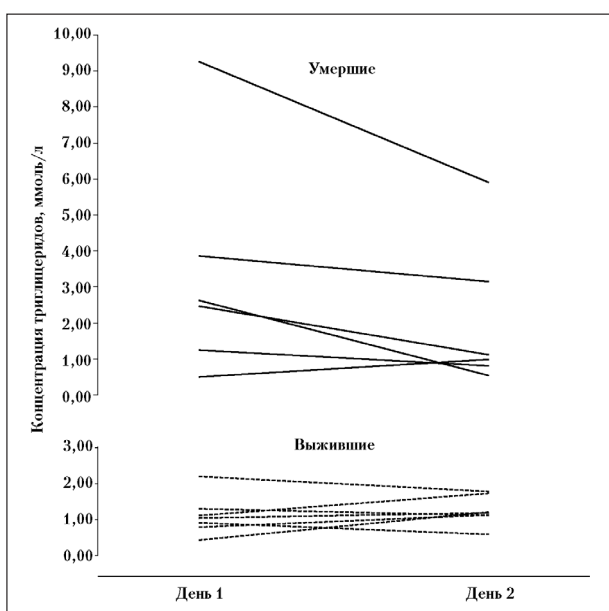


Рис. 3. Индивидуальная динамика концентрации триглицеридов у выживших и умерших пациентов.

возросла в среднем на 0,15 ммоль/л ($p=0,02$; табл. 2, рис. 3). Кроме того, у умерших больных отмечалось более высокая концентрация С-реактивного белка в 1-й день исследования (табл. 2). В ранее выполненных исследованиях уже была показана связь между исходом критического состояния и концентрацией продуктов липидного обмена: холестерина и ТГ [1, 7, 25]. В работах Малковой О. Г. и соавт., а также Левита А. Л. и соавт., показана взаимосвязь между концентрацией ТГ и исходом у пациентов с тяжелым сепсисом, а также корреляция концентрации ТГ и тяжести

Литература

1. Мороз В. В., Молчанова Л. Н., Щербакова Л. Н. и соавт. Показатели липидного обмена у больных в критических состояниях. *Анестезиология и реаниматология* 2001; 6: 4–6.
2. Щербакова Л. Н., Молчанова Л. В., Малахова С. В. Дислипидемия при критических состояниях различной этиологии. *Общая реаниматология* 2008; IV (1): 36–40.
3. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Муравьева М. Ю. и соавт. Нарушения липидного обмена после тяжелой механической травмы. *Общая реаниматология* 2006; II (5–6): 40–43.
4. Bertrand Y. Oxygen-free radicals and lipid peroxidation in adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1985; 11 (2): 56–60.
5. Kruger P. S. Forget glucose: what about lipids in critical illness? *Crit. Care Resusc.* 2009; 11 (4): 305–309.
6. Малкова О. Г., Лейдерман И. Н., Левит А. Л. Изменение показателей липидного обмена у больных с тяжелым сепсисом. *Анестезиология и реаниматология* 2009; 2: 23–26.
7. Левит А. Л., Лейдерман И. Н., Малкова О. Г., Нитенко С. П. Расстройство липидного обмена при тяжелом сепсисе: клиническое значение и новые методы коррекции. *Общая реаниматология* 2009; V (4): 66–74.
8. Kunz F., Hörtnagl H., Kroesen G., Rimpl E. Plasma lipids, coagulation factors, and fibrin formation after severe multiple trauma, and in adult respiratory distress syndrome. *J. Trauma* 1978; 18 (2): 115–120.
9. Чуринов Б. В., Астахов В. В., Старкова Е. В., Чуканов А. С. Роль легких в утилизации триглицеридов из плазмы крови после приема жира в норме и при экспериментальном ожирении. *Эксперим. клин. гастроэнтерология* 2010; 4: 70–72.
10. Rosenkranz S. K., Townsend D. K., Steffens S. E., Harms C. A. Effects of a high-fat meal on pulmonary function in healthy subjects. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2010; 109 (3): 499–506.
11. Lekka M. E., Liokatis S., Nathanail C. et al. The impact of intravenous fat emulsion administration in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (5): 638–644.
12. Kuzkov V. V., Suborov E. V., Kirov M. Y. et al. Radiographic lung density assessed by computed tomography is associated with extravascular lung water content. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54 (8): 1018–1026.
13. Bernard G., Artigas A., Brigham K. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant

ОПЛ по шкале Mунгау [6, 7]. В исследованиях, выполненных Морозом В. В. и соавт. [1, 3], был выявлен более выраженный прирост концентрации ТГ у умерших больных с тяжелой механической травмой и кровопотерей, тогда как мы наблюдали противоположную динамику. Подобные различия могут быть связаны с отличиями в популяции пациентов, особенностями клинического питания и требуют дальнейшего изучения.

Среди умерших больных также отмечено достоверное снижение индекса оксигенации (PaO_2/FiO_2) к четвертому дню исследования. Наравне с ухудшением показателей оксигенации в группе с неблагоприятным исходом отмечается и значимое повышение ИВСВЛ к четвертому дню исследования (табл. 2). Индекс оксигенации является одним из ключевых показателей органной дисфункции и коррелирует с исходом, выступая в роли компонента многих прогностических шкал. Взаимосвязь между исходом критического заболевания и динамикой индекса внесосудистой воды легких очевидна и была убедительно продемонстрирована в ряде исследований [17, 18].

Выводы

1. Исследование динамики плазменной концентрации триглицеридов может быть полезно для оценки тяжести и прогноза острого повреждения легких.
2. Концентрация триглицеридов взаимосвязана с маркерами острого повреждения легких: индексом оксигенации и индексом внесосудистой воды легких.
3. По нашим данным, не исключено существование взаимосвязи между исходом критического состояния и динамикой концентрации триглицеридов.

14. Мороз В. В., Голубев А. М., Марченко Ю. В. и соавт. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование). *Общая реаниматология* 2010; VI (3): 29–34.
15. Мороз В. В., Голубев А. М. Принципы диагностики ранних проявлений острого повреждения легких. *Общая реаниматология* 2006; II (4): 5–7.
16. Мороз В. В., Голубев А. М. Классификация острого респираторного дистресс-синдрома. *Общая реаниматология* 2007; III (5–6): 7–9.
17. Kuzkov V. V., Kirov M. Y., Sovershaev M. A. et al. Extravascular lung water determined with single transpulmonary thermodilution correlates with the severity of sepsis-induced acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2006; 34 (6): 1647–1653.
18. Craig T. R., Duffy M. J., Shyamsundar M. et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit. Care Med.* 2010; 38 (1): 114–120.
19. Kunz F., Hörtnagl H., Kroesen G., Rimpl E. Plasma lipids, coagulation factors, and fibrin formation after severe multiple trauma, and in adult respiratory distress syndrome. *J. Trauma* 1978; 18 (2): 115–120.
20. O'Neal H. R., Koyama T., Koehler E. A. et al. Prehospital statin and aspirin use and the prevalence of severe sepsis and acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.* 2011; 39 (6): 1343–1350.
21. Craig T. R., Duffy M. J., Shyamsundar M. et al. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl-coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (5): 620–626.
22. Kannel W. B., Vasan R. S. Triglycerides as vascular risk factors: new epidemiologic insights. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009; 24 (4): 345–350.
23. Chung F. T., Lin S. M., Lin S. Y., Lin H. C. Impact of extravascular lung water index on outcomes of severe sepsis patients in a medical intensive care unit. *Respir. Med.* 2008; 102 (7): 956–961.
24. Davey-Quinn A., Gedney J. A., Whiteley S. M., Bellamy M. C. Extravascular lung water and acute respiratory distress syndrome—oxygenation and outcome. *Anaesth. Intensive Care* 1999; 27 (4): 357–362.
25. Mesotten D., Swinnen J. V., Vanderhoydonc F. et al. Contribution of circulating lipids to the improved outcome of critical illness by glycemic control with intensive insulin therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (1): 219–226.

Поступила 04.10.11