

Основные закономерности развития и прогрессирования расстройств белкового и энергетического обмена при системной воспалительной реакции различной этиологии.



Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

14.00.37. - Анестезиология и реаниматология

14.00.16. – Патофизиология

Научные руководители:

Доктор медицинских наук И.Н.Лейдерман

Доктор медицинских наук Е.Ю.Гусев



Актуальность

- Системная воспалительная реакция (СВР) представляет собой симптомокомплекс характеризующий выраженность воспалительных процессов в органах и системах, отдаленных от первичного очага повреждения (В.А.Руднов, 1998, Б.Р.Гельфанд, 1999, J.Ackerman,2001 R.Vone,1996).
- СВР является следствием грубой нейроэндокринной и гуморальной дисрегуляции (медиатороз), сопровождающейся системным эндотелиозом и приводит к формированию трех основных патофизиологических синдромов:
 - перераспределению циркулирующего объема крови,
 - дисбалансу в системе кислородного транспорта/потребления,
 - перестройке основных метаболических процессов (V.Secor, 2002).

Наименее изученной частью данного комплекса универсальных патофизиологических сдвигов, характеризующих критическое состояние, остается **метаболическая составляющая**.



Актуальность

- При общем универсализме системных реакций развитие метаболической дисфункции при СВР имеет и свои особенности, характерные как для отдельных нозологических форм (перитонит, панкреонекроз, термическая травма, черепно-мозговая травма, инсульт), так и отдельных органов и систем (I. Giovannini, 1993, Uehara M, 1999).
- Появившиеся в последнее время исследования, анализируют различия в потреблении нутриентов у больных травматологического профиля без осложнений и с гнойно-септическими осложнениями, в других исследованиях доказывают различия в энергопотребности травматологических и септических пациентов ОРИТ (M. Lamy, 1994, A. Longarela, 2000).
- К сожалению, говорить о какой-либо стройной концепции, описывающей особенности метаболического ответа при различных этиологических вариантах СВР не приходится.



Цель работы:

На основании изучения особенностей клинико-лабораторной картины критических состояний с полиорганной дисфункцией выявить основные закономерности развития и прогрессирования расстройств белкового и энергетического обмена при системной воспалительной реакции различной этиологии.



Задачи исследования:

1. Провести оценку расстройств белкового и энергетического обмена у больных с СВР инфекционного (разлитой перитонит, некротизирующий панкреатит) и неинфекционного генеза (черепно-мозговая травма, политравма, острые нарушения мозгового кровообращения).
2. Исследовать особенности нейроэндокринного, цитокинового и острофазного ответа при СВР инфекционной и неинфекционной этиологии.
3. Проанализировать взаимосвязь между выраженностью нейро-эндокринного, цитокинового и острофазового ответа и расстройствами белково-энергетического обмена при СВР с полиорганной дисфункцией.



Задачи исследования:

4. Оценить связь стрессовой гипергликемии и выраженности расстройств белково-энергетического обмена при СВР различной этиологии.
5. Провести оценку эффективности протокола «антикатаболической» нутритивной поддержки у больных с абдоминальным сепсисом, как вариантом тяжелой инфекционной СВР.



Научная новизна:

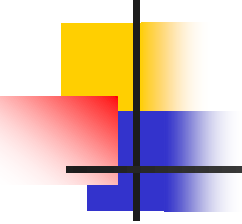
1. Впервые показано, что нейроэндокринный, медиаторный и острофазный ответ при инфекционной и неинфекционной СВР имеет свои особенности в зависимости от этиологии и тяжести критического состояния.
2. Впервые доказано наличие различной выраженности гиперкатаболизма, гиперметаболизма, гипопротеинемии, гипоальбуминемии, гиперазотурии при неинфекционной и инфекционной СВР.



Научная новизна:

3. Низкие сывороточные уровни альбумина, высокие суточные потери азота, стрессовая гипергликемия отражают неблагоприятное течение синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма и СВР. Сывороточные уровни общего белка при СВР любой этиологии не могут быть использованы в качестве критериев тяжести катаболизма в связи с низкой информационной ценностью.
4. Антикатаболическая терапия позволяет снизить выраженность синдрома гиперкатаболизма, но существенно не влияет на показатели клинического исхода. Принципиальное значение для коррекции гиперкатаболизма и влияния на показатели клинического исхода имеет раннее начало нутритивной поддержки.

Материалы и методы исследования

- 
- В исследование вошли 138 больных отделения реанимации и интенсивной терапии Свердловской областной клинической больницы №1 с зарегистрированной системной воспалительной реакцией различной этиологии и признаками полиорганной дисфункции.
 - тяжелой изолированной и сочетанной черепно-мозговой травмой,
 - разлитыми перитонитами,
 - некротизирующими панкреатитами,
 - церебральными инсультами.



Основные положения, выносимые на защиту:

1. Синдром системной воспалительной реакции при сепсисе и тяжёлых травмах характеризуется острофазным ответом, выраженной цитокинемией и высоким уровнем в крови кортизола.

Наиболее эффективно выраженность системной воспалительной реакции характеризует интегральный показатель цитокинемии – коэффициент реактивности, а в качестве дополнительных критериев определённые уровни интерлейкина-10 и кортизола.

Сравнительный анализ различных периодов развития тяжелой инфекционной СВР.

Показатели	Сепсис 1-3 сутки (n= 48)	Сепсис 5-7 сутки (n= 24)	p
	M±m	M±m	
СРБ мг/дл	33,9±4,8	17,0±3,1	0,038
ИЛ-6 пг/мл	965±382	138±69	0,001
ИЛ-8 пг/мл	226±57	253±167	0,131
ИЛ-10 пг/мл	48,6±11,7	17,8±7,3	0,095
ФНОα пг/мл	237±97	95±52	0,628
КР в балл.	9,3±0,37	7,5±0,64	0,036
Кортизол нмоль/л	1050±87	818±139	0,041
SOFA	4,9±0,44	4,0±0,67	0,313

Сравнительный анализ данных двух периодов тяжелой ЧМТ

Показатели	ЧМТ 1-3 сутки (n-8)	ЧМТ 5-7 сутки (n-7)	p
	M±m	M±m	
СРБ мг/дл	8,1±1,5	15,1±2,4	0,049
ИЛ-6 пг/мл	60,7±20,1	32,8±4,5	0,418
ИЛ-8 пг/мл	58,6±19,6	30,6±11,1	0,203
ИЛ-10 пг/мл	5,6±0,6	5,0	0,082
ФНОα пг/мл	8,3±1,6	21,6±11,5	0,643
КР в балл.	6,3±0,19	6,6±0,61	0,724
Кортизол нмоль/л	859±213	538±143	0,487
SOFA	4,5±0,52	4,4±1,3	0,805

Сравнительный анализ данных выживших и умерших больных с тяжелой инфекционной СВР

Показатели	Летальные исходы (n-13)	Выжившие (n-59)	p
	M±m	M±m	
СРБ мг/дл	26,8±4,0	28,6±4,2	0,236
ИЛ-6 пг/мл	935±350	624±300	0,004
ИЛ-8 пг/мл	278±75	226±80	0,053
ИЛ-10 пг/мл	88±33	27,4±6,5	0,012
ФНОα пг/мл	326±195	160±70	0,164
КР в балл.	11,0±0,5	8,2±0,37	0,001
Кортизол нмоль/л	1552±286	845±56	0,026
SOFA	9,0±0,6	3,6±0,32	0,001

Сравнительный анализ данных выживших и умерших больных с ЧМТ и тяжелой сочетанной травмой

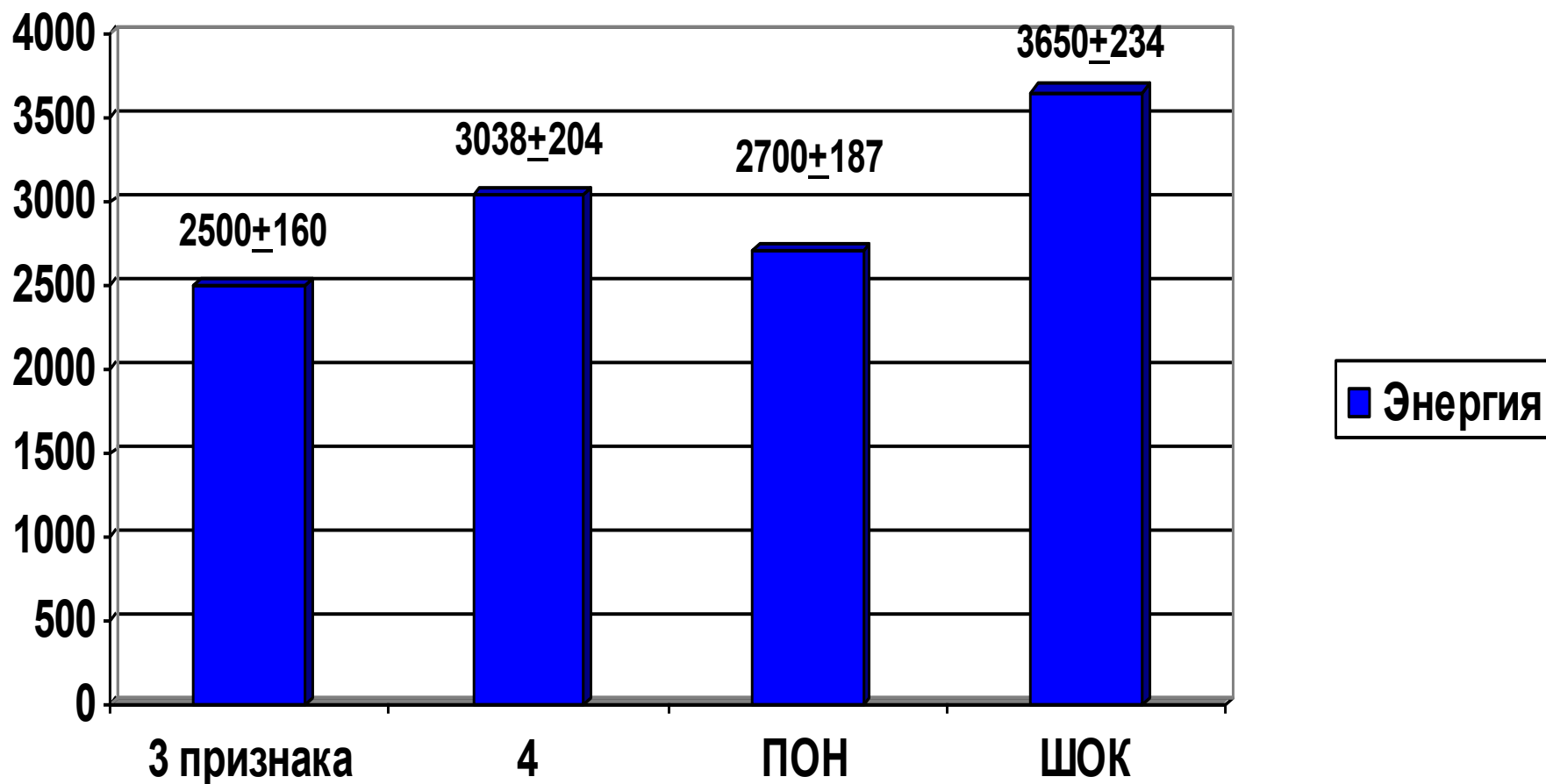
Показатели	летальный исход (n=7)	выжившие (n=14)	p
	M±m	M±m	
СРБ мг/дл	29,8±14,1	11,0±1,6	0,709
ИЛ-6 пг/мл	1731±976	48,1±12,0	0,002
ИЛ-8 пг/мл	49,7±11,5	47,6±12,5	0,516
ИЛ-10 пг/мл	130±56,8	5,3±0,32	0,001
ФНОα пг/мл	39,6±19,8	13,7±5,8	0,014
КР в балл.	10,7±0,36	6,2±0,36	0,002
Кортизол нмоль/л	1617±534	754±135	0,086
SOFA	11,2±1,1	4,0±0,39	0,001



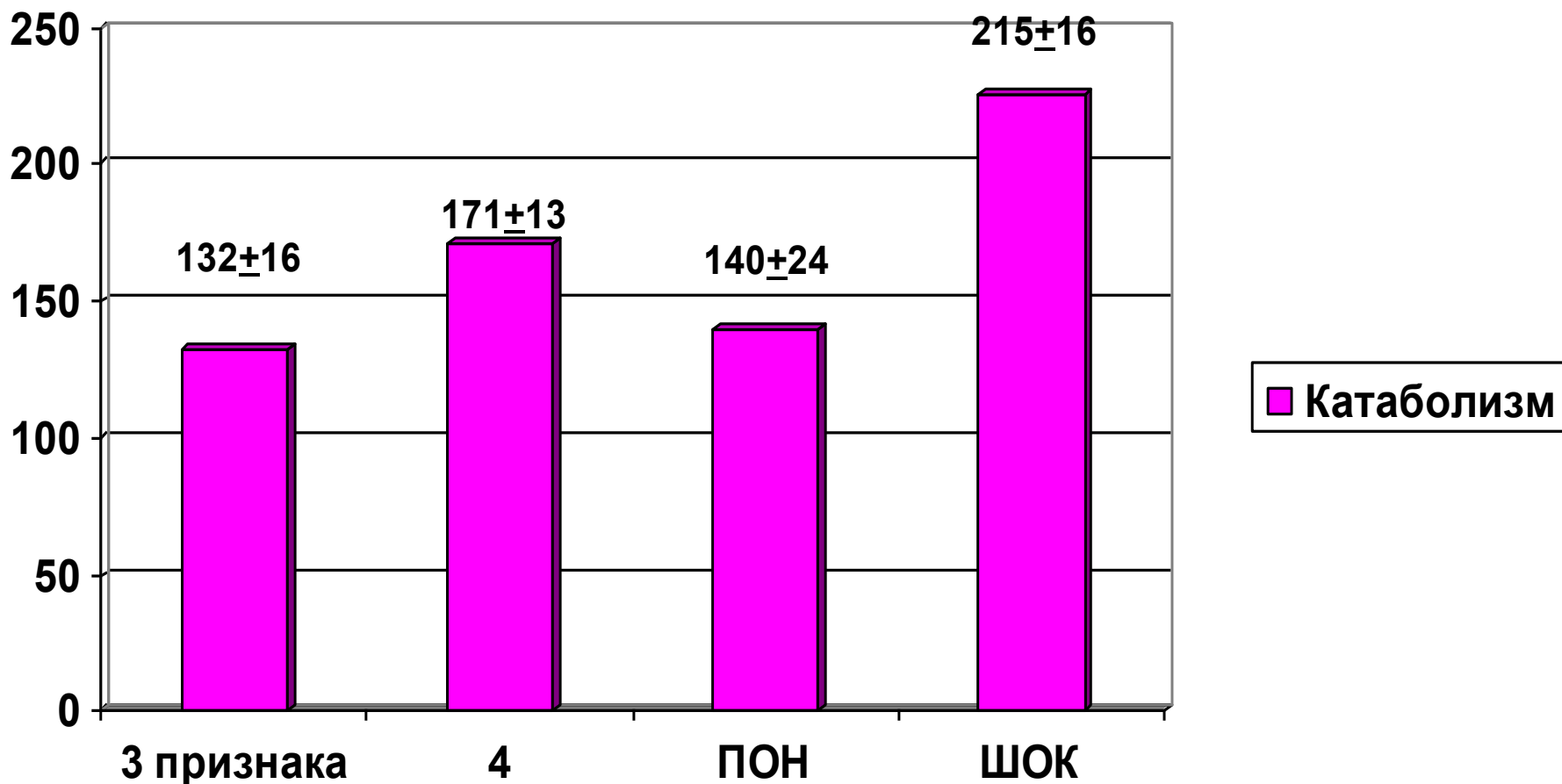
Основные положения, выносимые на защиту:

2. Возникновение системной воспалительной реакции сопровождается выраженным гиперкатаболизмом и гиперметаболизмом. Реальная энергопотребность (гиперметаболизм) и увеличение распада эндогенных протеинов (гиперкатаболизм) линейно связаны с увеличением количества клинических признаков системной воспалительной реакции, количеством органных дисфункций и, особенно, с наличием шокового синдрома.

Взаимосвязь между тяжестью СВР (количество признаков) и степенью гиперметаболизма (ккал/сутки)



Взаимосвязь между тяжестью СВР (количество признаков) и степенью гиперкатаболизма (потери белка г/сутки).



Результаты корреляционного анализа между выраженностью гиперкатаболизма-гиперметаболизма, количеством признаков СВР и числом органных дисфункций.

Параметры	Параметры	(r)
Количество признаков СВР	Гиперметаболизм	0,69
Количество признаков СВР	Гиперкатаболизм	0,78
Число систем ПОН	Гиперметаболизм	0,65
Число систем ПОН	Гиперкатаболизм	0,64



Основные положения, выносимые на защиту:

3. Низкие сывороточные уровни альбумина, высокие суточные потери азота, стрессовая гипергликемия являются неблагоприятными факторами, усугубляющими течение синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма и течения СРВ.

Сывороточные уровни общего белка при СРВ не могут быть использованы в качестве критериев тяжести катаболизма в связи с низкой информационной ценностью.

Динамика альбумина сыворотки крови у больных с инфекционной и неинфекционной системной воспалительной реакцией

Альбумин, г/л	СВР-инфекционный (n=63)	СВР-неинфекционный (n=54)	Достоверность различий (p)
1 сутки	22,93±1,11	32,56±1,65	p<0,001
3 сутки	24,61±1,23	28,99±1,17	0,012
5 сутки	25,20±1,6	32,18±0,98	p<0,001
7 сутки	26,05±1,34	30,70±1,32	0,016
10 сутки	26,85±1,1*	33,3±1,6	p<0,001

*p=0.013 1-е и 10-е сутки

Динамика альбумина сыворотки крови у выживших и умерших больных с инфекционной системной воспалительной реакцией

Альбумин, г/л	Выжившие (n=43)	Умершие (n=20)	Достоверность различий (p)
1 сутки	30,23±1,12	22,25±1,26	<0.001
3 сутки	28,24±0,98	23,41±2,13	0.021
5 сутки	25,55±1,6	28,58±2,34*	0.290
7 сутки	27,25±1,32	26,41±2,44	0.743
10 сутки	28,36±1,63	27,23±2,06**	0.685

*p=0.022 1-е и 5-е сутки, **p=0,046 – 1-е и 10-е сутки,

Динамика экскреции азота с мочой у выживших и умерших больных с инфекционной системной воспалительной реакцией

Экскреция азота, г/л	Выжившие (n=43)	Умершие (n=20)	Достоверность различий (p)
1 сутки	12,03±1,76	15,08±2,66	0.337
3 сутки	10,22±2,12	16,41±2,10	0.040
5 сутки	10,32±1,33	15,10±1,66	0.038
7 сутки	10,32±1,87	12,09±3,13	0.612
10 сутки	13,97±0,99	11,6±2,32	0.273

Динамика глюкозы сыворотки крови у выживших и умерших больных с инфекционной системной воспалительной реакцией

Глюкоза сыворотки, ммоль/л	Выжившие (n=43)	Умершие (n=20)	Достоверность различий (p)
1 сутки	7,7±0,36	9,1±0,29	0.016
3 сутки	6,98±0,27	8,91±0,63	0.002
5 сутки	6,67±0,41	7,1±0,27*	0.498
7 сутки	5,82±0,23♦	6,67±0,45*	0.067
10 сутки	5,78±0,26♦	7,0±0,44*	0.014

♦p<0,001 – 1-е и 7-е, 1-е и 10-е сутки

*p<0.001 - 1-е и 5-е, 1-е и 7-е, 1-е и 10-е сутки

Динамика глюкозы сыворотки крови у выживших и умерших больных с неинфекционной системной воспалительной реакцией

Глюкоза сыворотки, ммоль/л	Выжившие (n=41)	Умершие (n=13)	Достоверность различий (p)
1 сутки	8,04 ±0,19	7,92 ±0,38	0.765
3 сутки	8,01 ±0,29	8,0 ±0,42	0.986
5 сутки	7,58 ±0,28	8,24 ±0,41	0.235
7 сутки	7,14 ±0,46	7,76 ±0,22	0.459
10 сутки	7,01 ±0,45 [♦]	8,86± 0,28 [*]	0.028

([♦]p=0,038 - 1-е и 10-е сутки, ^{*}p=0,005 - 7-е и 10-е сутки)

Динамика общего белка у выживших и умерших больных с инфекционной системной воспалительной реакцией

Общий белок, г/л	Выжившие (n=43)	Умершие (n=20)	Достоверность различий (p)
1 сутки	55,35±2,4	52,62±2,34	0.483
3 сутки	58,03±2,1	54,13±1,88	0.248
5 сутки	58,38±1,78	56,3±1,65	0.468
7 сутки	59,65±2,13	57,49±2,12	0.969
10 сутки	58,37±2,45	55,0±2,99	0.418

Динамика общего белка у выживших и умерших больных с неинфекционной системной воспалительной реакцией

Общий белок, г/л	Выжившие (n=41)	Умершие (n=13)	Достоверность различий (p)
1 сутки	60,93±1,99	63,06±2,61	0.581
3 сутки	62,61±1,76	59,35±2,13	0.336
5 сутки	59,72±2,13	61,22±2,22	0.709
7 сутки	64±2,23	62,89±1,89	0.789
10 сутки	61,5±1,65	61,27±2,16	0.943

Стрессовая гипергликемия- динамика общего белка при сепсисе

Общий белок, г/л	Гипергликемия (n=23)	Нормогликемия (n=36)	p
1 сутки	56,38±1,23	56,19±1,77	0,938
3 сутки	56,5±1,34	61,51±1,47*	0,022
5 сутки	53,87±1,25	59,67±1,53	0,010
7 сутки	55,5±1,86	60,75±1,69	0,047
10 сутки	61,5±2,37	69,0±1,71**	0,011

*p=0.024 1-е и 3-е сутки, **p<0,001 1-е и 10-е сутки.



Стрессовая гипергликемия- динамика альбумина при сепсисе

Альбумин, г/л	Гипергликемия n-23	Нормогликемия n-36	p
1 сутки	29,9±0,98	29,76±1,02	0,926
3 сутки	26,44±1,27 [*]	32,82±1,06	<0.001
5 сутки	24,07±1,23 ^{**}	30,5±1,36	0.002
7 сутки	24,4±1,28 ^{***}	29,65±1,22	0.006
10 сутки	27,49±1,32	32,66±1,54	0.022



Основные положения, выносимые на защиту:

4. Как раннее начало, так и «антикатаболический» характер нутритивной поддержки позволяют оказывать влияние на частоту инфекционных осложнений (нозокомиальные пневмонии) и уменьшают длительности пребывания пациентов в ОРИТ.

«Антикатаболическая» нутритивная поддержка при абдоминальном сепсисе: эффективность и целесообразность.

- 1 группа - «антикатаболические» растворы (20% дипептид аланина-глутамин), и энтеральные диеты. (полисубстратная гипернитрогенная безлактозная смесь, обогащенная глутамином, аргинином и омега 3 жк)
- 2 группа - «ранняя» нутритивная поддержка (первые 24-48 часов)
- 3 группа - «поздняя» нутритивная поддержка. (3-4 сутки)

Уровни альбумина сыворотки крови при различных вариантах нутритивной поддержки.

Показатели	Группа 1 («антикатаболическая») n=21	Группа 2 («ранняя») n=25	Группа 3 («поздняя») n=20	P<0.05/3		
				1-2	1-3	2-3
Альбумин г/л						
1 -е сутки	28,29±1,96	25,59±1,73	25,57±1,44			
3-и сутки	28,28±2,45	26,28±1,32	18,33±0,66		+	+
5-е сутки	29,35±1,95	27,46±2,39	21,18±1,23		+	+
7-е сутки	28,23±1,72	27,23±2,5	24,56±1.49			

Азотистый баланс при различных вариантах нутритивной поддержки.

Показатели	Группа 1 (антикатаболическая) n=21	Группа 2 («ранняя») n=25	Группа 3 («поздняя») n=20	P<0.05/3		
				1-2	1-3	2-3
Азотистый баланс, г/сутки						
1 -е сутки	4,3±1,46	-8,35±1,73	-7,44±1,59	+	+	
3-и сутки	3,23±1,77	-4,14±1,29	-7,56±1,47	+	+	
5-е сутки	1,48±0,62	-2,15±2,0	-6,09±1,71		+	
7-е сутки	6,15±2,95	2,87±1,42	-2,99±1,52		+	+

Сравнительная характеристика групп по показателям клинического исхода.

Показатели	Группа 1 n=21	Группа 2 n=25	Группа 3 n=20	P<0.05/3		
				1-2	1-3	2-3
Частота нозокомиальных пневмоний, %	4 (21) 19%	7 (25) 28%	9 (20) 45%	+	+	+
Длительность пребывания в ОРИТ, сутки	8,12 ±1,21	10,7 ± 1,76	14,47 ± 2,04		+	



Выводы

1. Синдром системной воспалительной реакции при абдоминальном сепсисе и тяжёлых травмах характеризуется острофазным ответом, выраженной цитокинемией и высоким уровнем в крови кортизола. У умерших пациентов с сепсисом отмечались достоверно более высокие сывороточные уровни ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, кортизола и КР. У умерших пациентов с ЧМТ отмечались достоверно более высокие сывороточные концентрации ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО и коэффициента реактивности.
2. Системная воспалительная реакция сопровождается выраженным гиперкатаболизмом и гиперметаболизмом. Рост реальной энергопотребности и увеличение распада эндогенных протеинов линейно связаны с увеличением количества клинических признаков системной воспалительной реакции, количеством органных дисфункций и, особенно, с наличием шокового синдрома в общей структуре полиорганного повреждения. При неинфекционной СВР уровень альбумина, общего белка, экскреция азота с мочой были достоверно выше, чем при тяжелом сепсисе. Отсутствие достоверных отличий в уровне общего белка у выживших и умерших пациентов, как при неинфекционной, так и при инфекционной СВР не дает возможность использовать данный показатель, как метаболический маркер тяжести СВР.



Выводы

3. Более выраженная гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, стрессовая гипергликемия, гиперазотурия у септических больных, по-видимому, связана с более высокой кортизолемией, а также более выраженным системным воспалительным ответом, что проявлялось более высокими уровнями С-реактивного белка, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО.
4. Стрессовая гипергликемия как при инфекционной, так и при неинфекционной СВР может существенно усугубляет выраженность и течение синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма. Возможно, исходная гипергликемия у пациентов с тяжелым сепсисом, сохраняющаяся на протяжении нескольких суток, может служить и дополнительным критерием тяжести состояния.
5. Применение «антикатаболической» программы ранней нутритивной поддержки не позволяет добиться снижения летальности в группе больных с абдоминальным сепсисом. Тем ни менее, «антикатаболическая» нутритивная поддержка достоверно снижает частоту нозокомиальных пневмоний и длительность пребывания в ОРИТ при сравнении с протоколами «поздней» и «ранней» нутритивной поддержки у данной категории пациентов.

Спасибо за внимание





Практические рекомендации

- При оценке выраженности метаболических расстройств при критических состояниях необходимо учитывать количество признаков СВР, органических дисфункций и наличие шокового синдрома.
- Сывороточный уровень общего белка при системной воспалительной реакции не должен использоваться в программе ежедневной лабораторной диагностики, напротив, сывороточный уровень альбумина, экскреция азота с мочой и глюкоза крови являются оптимальными критериями эффективности метаболической поддержки.



Практические рекомендации

- Исходную стрессовую гипергликемию (глюкоза сыворотки более 7 ммоль/л у недиабетиков), необходимо учитывать при коррекции метаболических расстройств как фактор, существенно усугубляющий течение синдрома гиперкатаболизма-гиперметаболизма
- Раннее начало и «антикатаболический» характер нутритивной поддержки может быть использован в качестве одной из мер по снижению частоты нозокомиальных пневмоний и сокращению длительности пребывания пациентов в ОРИТ

Расчёт индекса реактивности (ИР) и коэффициента (КР)

Сумма 3 наиболее выраженных ИР у каждого больного дают значения интегрального КР.

Показ	ПДЗ пг/мл	Значения ИР для каждого фактора						
		0	1	2	3	4	5	6
Ил-8	<10	<1 (<10)	1-2,5 (10-25)	2,5-10 (250-100)	10-50 (100-500)	50-250 (500-25000)	>2500	
ИЛ-6	<5	<1 (<5)	1-2 (5-10)	2-8 (10-40)	8-40 (40-200)	40-200 (200-1000)	>200 (>1000)	
ФНОα	<8	<1 (<8)	1-2 (8-16)	2-5 (16-40)	5-20 (40-160)	20-100 (160-800)	>100 (>800)	
ИЛ-10	<5	<1 (<5)	-	1-2 (5-10)	2-5 (10-25)	5-20 (25-100)	20-100 (100-500)	>100 (>500)
СРБ	<1,0	<1,0	1-3	3-15	>15	-	-	-

Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Юрченко Л.Н., Зотова Н.В. Способ определения интегрального индекса развития системной воспалительной реакции при критических состояниях человека.

// Приоритет № 2005108368 от 24.03. 2005 г.

Значения коэффициента реактивности

Коэффициент реактивности

- 0-1 балл – уровень нормы;
- 2-3 балла – «маргинальный», практически исключает развитие острого СВ, характерен для протективной воспалительной реакции в ответ на локальное повреждение;
- 4-6 баллов – «некритический», пограничное состояния для развития СВ;
- 7-9 баллов – «условно критический», с высокой вероятностью развития СВ;
- 10-12 баллов – «критический», определяет высокий риск развития СПОН и других осложнений, ассоциированных с СВ;
- 14-16 баллов – «абсолютно критический»

Корреляционный анализ данных по критерию Спирмена (значения r) у септических больных (n=72)

Показатели	СРБ	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ФНО	SOFA	КР	Кортизол
СРБ		0,45	0,26	0,13	0,35	0,12	0,40	0,07
ИЛ-6	0,45		0,53	0,42	0,40	0,34	0,72	0,39
ИЛ-8	0,26	0,53		0,27	0,37	0,57	0,56	0,38
ИЛ-10	0,13	0,42	0,27		0,26	0,35	0,67	0,42
ФНО	0,35	0,40	0,37	0,26		0,29	0,62	0,30
SOFA	0,12	0,34	0,57	0,35	0,29		0,45	0,43
КР	0,40	0,72	0,56	0,67	0,62	0,45		0,47
Кортизол	0,07	0,39	0,38	0,42	0,30	0,43	0,47	