

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ОМСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Назаретьян Виктория Владимировна

**УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ИСХОДА И
ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ
С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
В. Н. Лукач

Омск – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ОЦЕНКА ИСХОДОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	12
1.1 Эпидемиология абдоминального сепсиса.....	12
1.2 Патогенетическая характеристика абдоминального сепсиса.....	15
1.3 Диагностика абдоминального сепсиса и поиск лабораторных прогностических маркеров его исходов.....	23
1.4 Перспективные направления коррекции метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным сепсисом.....	30
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	39
2.1 Клиническая характеристика больных.....	39
2.2 Интенсивная терапия.....	42
2.3 Характеристика методов исследования.....	43
2.3.1 Методы исследования биомаркеров воспаления.....	43
2.3.2 Методы статистической обработки.....	44
ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ.....	47
3.1 Показатели гемодинамики, содержания С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена в артериальной и венозной крови как предикторы исходов абдоминального сепсиса.....	47
3.2 Динамика прогностически значимых лабораторных маркеров абдоминального сепсиса при использовании этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.....	66
3.3 Сравнительная характеристика предикторов исходов абдоминального сепсиса и структуры их связей при лечении пациентов без и с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.....	85

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ.	92
4.1 Изучение зависимости функции выживания от найденных предикторов исходов пациентов с абдоминальным сепсисом.	92
4.2 Изучение влияния на выживаемость сочетанного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.	100
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.	110
ВЫВОДЫ.	113
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	115
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	116
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	118
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	130

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

В первой половине XXI столетия проблема терапии абдоминального сепсиса (АС) по-прежнему остается одной из самых сложных в теоретической и практической медицине [1]. Несмотря на высокий уровень отработанной хирургической тактики, наличие большого арсенала современных методов интенсивной терапии, включающего в себя антибактериальные препараты, различные способы иммунной терапии, детоксикации, протезирование нарушений витальных функций, даже в странах с наиболее высоким уровнем медицинской и социальной помощи населению, эффективность лечения АС остается на достаточно низком уровне [19; 57]. По данным литературы частота летальных исходов при АС достигает 70 % и более [31]. Интерес к проблеме поиска методов дополнительной терапии АС так же обусловлен тем, что очаг инфекции не всегда может быть локализован или полностью ликвидирован в ходе проведения хирургического вмешательства, а течение инфекционного процесса во многом определяется вирулентными и персистентными свойствами бактериальных патогенов [36].

Абдоминальный сепсис характеризуется развитием синдрома системного воспалительного ответа и эндогенной интоксикации, возникающих в условиях длительного поступления из очага развития патологического процесса в брюшную полость и циркулирующую кровь эндотоксина, который является мощным индуктором локальной воспалительной реакции и системных проявлений инфекции, составляющих основные клинические проявления сепсиса. Патогенное действие эндотоксинемии реализуется как за счет прямого повреждающего эффекта, так и опосредованно через клеточные и медиаторные системы [39; 71].

Базисными механизмами патологии при АС являются свободнорадикальные процессы и изменения свойств биомембран клеток. Последующая чрезмерная активация ПОЛ инициирует гипоксию, ишемию, апоптоз и некроз клеток.

Необходимо учитывать, что одним из первых органов, вовлекаемых в патологический процесс при сепсисе, становятся легкие, модулируя эндогенную интоксикацию в организме. В критических ситуациях, даже при адекватной респираторной и вентиляционной поддержке, метаболическая функция легких доминирует над дыхательной [62].

Развивающиеся расстройства микроциркуляции в условиях общего дефицита кислорода в сочетании с гиперкатаболизмом вызывают дисфункцию других внутренних органов. Неспособность организма к локализации инфекции и выведению эндотоксинов приводит к развитию полиорганной недостаточности, сопровождающейся выраженными катаболическими процессами. При сепсисе наблюдается повышение утилизации глутамин. Истощение компенсаторных механизмов приводит к развитию дефицита глутамин, внутри- и внеклеточное содержание которого значительно снижается, при этом степень данного снижения коррелирует с уровнем летальности [101].

Лечение АС предусматривает хирургическую санацию инфекционного очага и комплексную интенсивную терапию, но успех лечения данной патологии невозможен без адекватной метаболической поддержки, а также оптимального транспорта кислорода. Это диктует необходимость внесения корректив в сложившиеся принципы лечения АС в виде дополнения схемы интенсивной терапии глутамином [101] в сочетании с антиоксидантом-антигипоксантом .

В настоящее время наиболее интересен с практической точки зрения синтетический антиоксидант и антигипоксант – этилметилгидроксипиридина сукцинат.

Своевременное использование данной комбинации может влиять на метаболическое звено в виде предотвращения стойкого закрепления патологических изменений в организме пациента, что в свою очередь поможет избежать развития полиорганной недостаточности и улучшить прогноз заболевания. В литературе имеются данные о клинической значимости применения этих препаратов в различных схемах в виде снижения частоты инфекционных осложнений, продолжительности госпитализации, стимуляции

иммунитета [8; 10; 11; 12; 29; 33]. Но анализ выживаемости при использовании этих препаратов не проводился. При этом большой интерес представляет изучение лабораторных показателей в артериальной и венозной крови, что позволяет судить об эффективности проводимой терапии.

Важным моментом комплексного лечения больных с АС является ранняя объективизация тяжести их состояния, позволяющая существенно снизить частоту развития септического шока и показатели летальности. Но в современной клинической практике имеется недостаточное количество объективных лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать тяжесть течения септического процесса, чем вызвана актуальность дальнейшего поиска предикторов неблагоприятного исхода у пациентов с АС [40].

Наибольший интерес с позиций оценки тяжести и количества мессенджеров воспалительного каскада синдрома системного воспалительного ответа в плане ранней диагностики и прогноза АС представляют, определенные в артериальной и венозной крови такие предикторы, как:

- С-реактивный белок – интегральный показатель в интенсивной терапии АС;
- фактор некроза опухоли – критерий разобщения процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях;
- протеины фибриноген и альбумин – константы коллоидно-осмотического, средне-капиллярного давления и транскапиллярного обмена [51].

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на то, что в последние годы всесторонне изучен патогенез и клиническое течение АС, в современной медицине недостаточно четко определены наиболее актуальные артериовенозные предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода АС и подходы к выбору средств коррекции адекватной метаболической поддержки, а также оптимального транспорта кислорода. Необходимость решения этих вопросов определили цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов с абдоминальным сепсисом путем применения схемы интенсивной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин.

Задачи исследования

1. Изучить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин на выраженность синдрома системной воспалительной реакции, оцененного по уровню С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с абдоминальным сепсисом.
2. Определить предикторы благоприятного и неблагоприятного исхода у пациентов с абдоминальным сепсисом.
3. Разработать прогностическую модель исходов абдоминального сепсиса.
4. Оценить влияние этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин на выживаемость пациентов с абдоминальным сепсисом.

Научная новизна

1. Изучена динамика С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина, фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с АС.
2. Установлено, что при прогнозировании исходов АС оценка уровня С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли, альбумина в артериальной крови, более информативна, чем в венозной.
3. Создана прогностическая модель исходов АС на основании изучения концентрации белков острой фазы, альбумина в артериальной и венозной крови.
4. Выявлена статистически значимая артериовенозная разница наиболее актуальных предикторов благоприятного и неблагоприятного исходов лечения пациентов с АС.
5. Установлено, что включение в схему лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин при АС способствует

увеличению кумулятивной доли выживших.

Теоретическая и практическая значимость работы

Была проведена комплексная оценка эффективности применения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин в схеме интенсивной терапии пациентов с АС.

Предложенная схема интенсивной терапии основана на том, что этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты, а глутамин восполняет дефицит энергосубстрата. Их суммарное корригирующее и антиоксидантное действие прерывает развитие патогенетического каскада.

Проведение интенсивной терапии АС с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин по данным клинических и лабораторных исследований свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте предложенной схемы на фоне базисного лечения АС. Включение дополнительных препаратов в схему интенсивной терапии увеличивало кумулятивную долю выживших пациентов.

Результаты клинических исследований доказывают, что включение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин в схему интенсивной терапии существенно расширяет возможности для разработки более эффективных и безопасных методов интенсивной терапии пациентов с АС.

Методология и методы диссертационного исследования

Методологической основой исследования было изучение лабораторных показателей, для которых доказана высокая прогностическая сила (предикторы) при оценке исходов абдоминального сепсиса. Особенностью работы было комплексное применение статистических методов, позволяющих выявлять внутренние связи изученных предикторов и выживаемости пациентов в динамике длительного (25 сут) наблюдения при разных схемах интенсивной терапии. Исследование проводилось, строго следуя разработанному плану научного исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Критериями определения благоприятного или неблагоприятного течения абдоминального сепсиса и создания прогностической модели данной патологии являются концентрации таких показателей, как С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови.

2. При включении этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината в схему лечения значительно изменяются показатели активности воспаления, что повышает эффективность интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом и способствует увеличению кумулятивной доли выживших.

Степень достоверности

Проведено обследование 140 пациентов с абдоминальным сепсисом. О достоверности полученных результатов свидетельствует достаточное количество наблюдений и использование современных лабораторных методов. Научные положения дополнены таблицами и рисунками. Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали с использованием непараметрических критериев. Оценку различий качественных признаков проводили путем построения таблиц сопряженности и вычислением критериев χ^2 и z , отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), а также их 95 % доверительных интервалов. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события (перевод из отделения реанимации в профильное отделение, смерть) проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера. Анализ статистической значимости различия кривых выживаемости между группами проводили на основании расчета F-критерия Кокса и критерия Кокса – Менгелла. Исследование внутренних стохастических связей изученных показателей осуществляли с помощью построения корреляционной матрицы (факторный анализ), проведения последующего кластерного анализа и многомерного шкалирования (ММШ). Для дискриминации пациентов по исходу лечения использовали дискриминантный анализ и Receiver Operator Characteristic

(ROC-анализ).

Апробация работы

Материалы, представленные в диссертации, докладывались и обсуждались на: 2-м международном съезде ассоциации акушеров анестезиологов-реаниматологов (Санкт-Петербург, 2016); 7-й Всероссийской научно-методической конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2016).

Апробация диссертационной работы проведена на межкафедральном заседании кафедры анестезиологии и реаниматологии ПДО ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, 2017).

Организация и проведение диссертационного исследования одобрены Комитетом по вопросам этики (заседание № 85 от 09.10.2014 года) при ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с утвержденным направлением научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России по теме: «Усовершенствование прогнозирования исхода и интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом», номер государственной регистрации АААА – А 15 – 115123110101 – 7.

Внедрение результатов исследования

Схема интенсивной терапии АС с применением этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина внедрена в практику работы отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1». Результаты проведенных исследований используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии Омского государственного медицинского университета Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 4 научные работы, из них 4 в научных журналах и изданиях, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 117 источниками, из которых 46 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 31 таблицы и 38 рисунков.

Личный вклад автора

Весь материал, представленный в диссертации, собран, проанализирован и обработан лично автором

ГЛАВА 1 АБДОМИНАЛЬНЫЙ СЕПСИС: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ, ОЦЕНКА ИСХОДОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология абдоминального сепсиса

Одной из наиболее сложных проблем urgentной хирургии и интенсивной терапии на сегодняшний день по-прежнему остается лечение гнойно-воспалительных заболеваний органов брюшной полости и их осложнений [57]. В последние годы резко увеличилось число больных с травматическими повреждениями органов брюшной полости, прободением органов желудочно-кишечного тракта, инфицированными формами панкреонекроза, перитонитом различной этиологии, летальность от которых не имеет тенденции к четкому снижению и колеблется, по литературным данным, от 19 % до 70 % [17; 31; 50; 69; 78; 103]. При этом любая форма воспалительного или деструктивного поражения органов брюшной полости является по своей сути абдоминальным инфекционным заболеванием, нередко приводящим к развитию сепсиса, который характеризуется развитием распространенного гнойного перитонита и деструктивных процессов в органах, когда очаг или источник инфекции не может быть локализован или ликвидирован в один этап [5; 14; 21]. Но даже после отграничения или полного устранения источника инфицирования, санации обширной поверхности брюшины и активного дренирования брюшной полости, метаболической и массивной антибактериальной терапии в различные сроки послеоперационного периода в 50–60 % случаев развиваются некорректируемый септический шок и выраженная ПОН, при которых летальность достигает более 60–80 %, а финансовые расходы на лечение таких больных составляют около 40 % всех затрат в реанимационных отделениях [106; 108; 115].

В связи с этим АС является одной из наиболее сложных проблем современной медицины, актуальность которой определяется большим количеством больных и высокими экономическими затратами на их лечение.

Сепсис согласно статистическим данным ВОЗ занимает 11-е место среди всех причин смертности населения мира [111]. По официальной статистике ежегодно в мире диагностируется 18 млн случаев заболевания сепсисом, заканчивающихся смертью у 500 тыс. пациентов [109]. Унификация критериев диагноза сепсиса позволила составить представление о распространенности сепсиса в отдельных регионах мира, данные по распространенности которого в различных странах значительно варьируют.

На основании эпидемиологических исследований, законченных в 2003 г. в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), эксперты пришли к заключению, что частота сепсиса, по крайней мере в индустриальных странах, составляет 50–100 случаев на 100 тыс. населения, а его ежегодный прирост составляет около 8,7 % [90]. В Германии по результатам национального мультицентрового исследования в 2015 г. диагноз сепсиса был поставлен более 320 тыс. пациентам, 23,1 % из них умерли еще в больнице. Тяжелая форма сепсиса была диагностирована у 136,5 тыс. пациентов, 41,2 % из которых умерли. Таким образом, в Германии этот показатель является более высоким, чем в ряде более успешных в этом отношении стран – Австралии (18,5 %), США (23,2 %) и Великобритании (32,1 %) [81]. Во Франции на пациентов с сепсисом приходится 95 случаев, в Новой Зеландии – 77 случаев на 100 тыс. населения. Летальность при этом составляет от 28 до 50 % [94].

В ходе многоцентрового эпидемиологического когортного проспективного исследования, охватившего ОРИТ Израиля и Канады, установлено, что на пациентов с сепсисом в этих странах приходится 17,4 % от всех больных, прошедших через интенсивный этап лечения, при этом в 63,2 % случаев он являлся осложнением госпитальных инфекций [102].

В России частота сепсиса составляет 200–275 случаев на 100 тыс. населения в год. Данные по статистике летальности при сепсисе, опубликованные отечественными авторами, различны и оцениваются в 35–60 % [57].

В последние годы численность пациентов с риском развития АС занимает первое место в структуре осложнений хирургических инфекций, что можно

связать с рядом следующих причин:

- бесконтрольное применение антибиотиков широкого спектра действия и увеличение количества микроорганизмов, устойчивых воздействию антибактериальных средств;
- широкое применение в рутинной практике инвазивных методов диагностики и лечения;
- увеличение роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии данной патологии;
- увеличение числа лиц с тяжелыми формами хронических заболеваний [26; 32; 56].

Абдоминальный сепсис имеет полимикробную этиологию с участием аэробов и анаэробов [52]. Исходный спектр микрофлоры перитонеального экссудата характеризуется преобладанием высоковирулентных грамотрицательных микроорганизмов [62]. Но в ходе программируемого этапного хирургического лечения АС отмечено возрастание удельного веса условно-патогенной госпитальной микрофлоры, преимущественно энтерогенного происхождения [1; 5]. В 2008–2009 гг. по результатам проведенного двухэтапного исследования РИОРИТа ЛПУ РФ в качестве ведущих возбудителей сепсиса были названы грамотрицательные микроорганизмы, которые являются причиной его развития в 72,7 %, грамположительные бактерии составили в общей этиологической структуре 23,9 %, при этом средний уровень летальности при АС составил 30,4 % [57].

Можно подытожить: заболеваемость сепсисом, в том числе абдоминальной его клинической формой, продолжает возрастать во всем мире. Исходный спектр микрофлоры перитонеального экссудата характеризуется стабильным единообразием и преобладанием высоковирулентных грамотрицательных микроорганизмов. При этом наиболее частыми возбудителями АС остаются грамотрицательные (*E. Coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter spp.* и другие энтеробактерии, *P. Aeruginosa*) и грамположительные (*Enterococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*) микроорганизмы, возрастает

этиологическая роль в развитии данной патологии и условно-патогенных микроорганизмов, преимущественно энтерогенного происхождения.

1.2 Патогенетическая характеристика абдоминального сепсиса

Существует несколько теорий возникновения сепсиса, среди которых в историческом аспекте патогенеза АС представляют интерес лишь некоторые из них.

Согласно микробиологической теории (R. Koch) сепсис представляет собой процесс развития, размножения микроорганизмов в крови. Но последующие исследования показали, что наблюдаемая при сепсисе бактериемия является вторичным процессом, обусловленным выходом микроорганизмов в кровь из первичных очагов инфекции, локализованных в тканях и органах [116].

И. В. Давыдовский (1928 г.) представлял сепсис в виде особой реакции организма на воспаление, на инфекцию. Все изменения, наступающие при этом в организме, являются, по мнению автора, результатом развития гнойного очага и происходят вследствие роста, размножения и попадания микроорганизмов в кровяное русло. В этом отношении существенную роль автор отводил сенсibilизации организма, аллергической реакции [1]. Эта теория является по существу основной, общепризнанной, и предлагаемые в последние годы новые теории не только не отвергают, но и подтверждают и дополняют эту теорию на современном уровне знаний.

В. С. Савельевым и соавторами (1976 г.) была выдвинута токсическая теория развития сепсиса. Сторонники этой теории придают более важное значение в причинах возникновения патологического процесса не самому микроорганизму, а продуктам его жизнедеятельности – экзо- и эндотоксинам [14].

По данным аллергической теории сепсиса, выдвинутой I. C. Roуx (1983 г.), токсины бактерий могут представлять собой аллергены, а сепсис, соответственно, являться аллергической реакцией организма, в которой роль аллергенов играют бактериальные токсины [14].

В 1991 г. W. Ertel, R. Vone была предложена цитокиновая теория, согласно которой ведущая роль в развитии сепсиса отводится выбросу цитокинов и секреции интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8), имеющих основное значение в развитии общего ответа организма на воспаление. Это является пусковым моментом в развитии сепсиса, а падение секреции IL-2 приводит к снижению уровня Т- и В-лимфоцитов, а также уменьшению синтеза иммуноглобулинов. Изменения в иммунной системе служат одной из основных причин развития сепсиса [115]. Следует отметить, что данная теория развития сепсиса занимает в настоящее время главенствующее положение. Немалую роль в этом сыграли современные достижения в иммунологии и молекулярной биологии. При этом цитокиновое начало развития сепсиса нельзя рассматривать без дополнения его аллергической теорией. Эти две концепции по существу дополняют и развивают далее теорию И. В. Давыдовского, раскрывая суть реакции организма на инфекцию, воспаление [47].

Для большинства заболеваний существуют единые патофизиологические механизмы развития критического сценария:

- нарушение транспорта и потребления кислорода;
- энергоструктурный дефицит;
- эндотелиальная дисфункция с исходом в эндотелиальную недостаточность [47; 71].

Согласно современным представлениям, сепсис представляет собой жизни угрожающее нарушение функции органов, вызванное реакцией организма хозяина на инфекцию.

Бактериальная интоксикация у пациентов с АС в значительной степени является эндогенной и обусловлена механизмами транслокации бактериального агента и его токсинов в кровеносное русло из просвета брюшной полости и кишечника в условиях нарушения барьерной функции кишечной стенки и брюшины. Синдром кишечной недостаточности при АС является основным фактором патогенеза ПОН. Нарушение барьерной функции ЖКТ при синдроме кишечной недостаточности создает условия для неконтролируемой транслокации

условно-патогенных микроорганизмов и поддержания сепсиса даже при эффективной санации других очагов инфекции [21; 23].

Системный воспалительный ответ при сепсисе достаточно универсален. Он развивается одинаково вне зависимости от этиологического предназначения микроорганизма. Активаторами развития патогенетических процессов являются структурные компоненты белковых клеток, пептидогликаны и эндотоксины. По данным литературы, эндотоксин сам по себе, независимо от присутствия и количества бактерий в крови, является при сепсисе предиктором высокой летальности. Сепсис при этом является следствием неконтролируемого выброса за пределы первичного очага инфекции эндогенных медиаторов реакций воспаления [15].

В работе В. С. Савельева и Б. Р. Гельфанда описана роль кишечного эндотоксина в патогенезе воспаления, позже было дано определение эндотоксиновой агрессии – патологического процесса, обусловленного избытком эндотоксинов в системном кровотоке и относительной или абсолютной недостаточностью антиэндотоксинового иммунитета, который имеет стереотипную клиническую и лабораторную манифестацию и трансформируется в то или иное заболевание в силу генетической или приобретенной предрасположенности [55].

Основными причинами развития эндотоксиновой агрессии являются:

- иммунодефицитное состояние;
- нарушение кишечного барьера (ишемия в спланхническом бассейне, дисбиотические процессы в кишечнике);
- недостаточность печеночного барьера вследствие метаболической, фагоцитарной и выделительной дисфункции печени;
- активация симпатoadреналовой системы, приводящая к сбросу портальной крови по шунтам, минуя печень;
- недостаточность эндотоксин выделяющих органов, в первую очередь, почек [67].

Прямое повреждающее действие эндотоксина на эндотелиальные клетки

лежит в основе микроциркуляторных нарушений при АС. При генерализации воспаления во время сепсиса организм утрачивает способность локализовать инфекцию и контролировать ее распространение за пределы первичного очага инфекции. Патогенное действие эндотоксинов реализуется за счет прямого повреждающего эффекта, а также опосредованно через клеточные и медиаторные системы. Прямое токсическое действие эндотоксина оказывает на эндотелий сосудов, в том числе синусоиды печени. В условиях активизации каскадов арахидоновой кислоты и интенсивного цитокинокинеза повреждаются гепатоциты [25;72].

Комплексы полиморфноядерных лейкоцитов с эндотоксином поступают в желчные капилляры, где, связываясь с желчными кислотами, формируют новые токсичные агрегаты и вновь поступают в кровь и печень, замыкая этот круг. Развивающаяся печеночная недостаточность приводит к нарушению естественной детоксикации и значительно ухудшает прогноз АС. Клеточный стресс в данном случае является ответом на воздействие повреждающего фактора, причем, помимо микродефектов клеточных структур и изменения жизненно важных параметров внутренней среды, влияние эндотоксина оказывается также на клеточные рецепторы, несущие информацию о возможности повреждения [7].

Дисметаболический процесс АС инициируется белковыми агентами и взаимодействием про- и противовоспалительных медиаторов, модулирующих состояние эндотелия. Нарушение регуляции микроциркуляторного кровообращения при воспалении происходит в капиллярных эндотелиоцитах. При развитии системного воспаления расстройство перфузии и оксигенации ЖКТ вызывает нарушение регенерации эпителиоцитов слизистой оболочки, что ведет к повреждению энтероцитов. В результате изменения проницаемости энтерогематического барьера происходит транслокация микрофлоры и эндотоксина из просвета кишечника в кровеносную и лимфатическую системы. Это является специфической чертой АС, что отличает его от сепсиса других механизмов развития, при которых нарушение функции кишечника носит вторичный характер. Проникая через лимфатические коллекторы и систему

портальной вены в системный кровоток, микроорганизмы и эндотоксины становятся факторами запуска процессов развития АС [3; 71].

Успехи в области молекулярной биологии, которые привели к открытию цитокинов, активных каскадных метаболитов, позволили пересмотреть взгляды на механизмы развития ССВО, эндогенной интоксикации и ПОН при сепсисе.

Патогенетические механизмы, приводящие к микроциркуляторной дисфункции, включают: микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром, активацию коагуляционного каскада и угнетение фибринолиза, распространенное эндотелиально-клеточное повреждение, гипоксию. Эти факторы, как в отдельности, так и в различных сочетаниях, являются определяющими в развитии ПОН при АС. Эндотелиальные клетки в зависимости от гемодинамических, метаболических и других регулирующих сигналов изменяют артериолярный гладкомышечный тонус и капиллярное наполнение, а также контролируют коагуляцию и иммунную функцию. Под действием эндотоксина угнетается антикоагулянтный потенциал, что способствует развитию внутрисосудистой коагуляции и формированию тромбов в микрососудах. В результате ишемии развивается циркуляторная гипоксия и органные расстройства. Развивается экстравазация жидкости и тканевый отек, при этом гель-матрикс интерстициального пространства набухает, нарушая диффузию метаболитов и кислорода. Это, в свою очередь, приводит к гиповолемии, нарушению транспорта кислорода и усугублению тканевой гипоперфузии с накоплением продуктов обмена и быстрым формированием ПОН [6; 98; 111].

Одним из ведущих патогенетических механизмов, приводящих к развитию дефицита лимфоцитов при АС, является апоптотическая гибель клеток. Возникновение апоптоза при сепсисе было доказано в экспериментах на животных и наряду с другими факторами его считают ответственным за тяжесть течения заболевания. Признаки апоптоза были обнаружены в таких тканях, как тимус, легкое и эпителий кишечника. Кроме того, в эксперименте на животных показано, что во время сепсиса в различных системах органов происходит усиленный апоптоз лимфоцитов, что рассматривается как один из

патогенетических механизмов развития иммуносупрессии.

По результатам исследования, проведенного А. Владимировым и А. И. Арчаковым, показано, что сохранность перфузии тканей кровью у пациентов с АС обеспечивается увеличением вклада в регуляцию сосудистого тонуса активных факторов управления микрокровоотком. При неблагоприятном исходе наблюдается ухудшение регуляции состояния микроциркуляторного русла, в первую очередь, за счет активных модуляций кожного кровотока, обусловленных в большей степени миогенным (локальным) механизмом, в том числе и за счет возможного истощения ресурсов его обеспечения, что свидетельствует о нарушениях процессов транскапиллярного обмена [9].

Эндотоксин взаимодействует со специфическим мембранным рецептором макрофагов, что приводит к гиперпродукции цитокинов и других медиаторов сепсиса: фактора активации тромбоцитов, метаболитов арахидоновой кислоты, комплемента, кислородных радикалов, эндотелинов, оксида азота [25].

Процесс воспаления характеризуется каскадной активацией системы комплемента, свертывающей и противосвертывающей, калликреинкининовой систем и сопровождается высвобождением множества биологически активных веществ. Избыточное локальное поступление серотонина, гистамина, брадикинина, простагландинов и катехоламинов вызывает повышение проницаемости сосудов микроциркуляторного русла с последующей экссудацией плазменных белков, миграций форменных элементов через сосудистую стенку, нарушением вазомоторики и реологических свойств крови, то есть приводит к расстройствам микроциркуляции [30; 31].

При системном воспалительном процессе наблюдается дисбаланс взаимодействия про- и противовоспалительных медиаторов: сначала происходит выброс большого количества провоспалительных цитокинов, а затем – рост концентрации противовоспалительных цитокинов. Генерализованная неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов составляет основу патогенеза системного воспаления при АС. Развивается компенсаторный противовоспалительный ответ, сочетающийся с истощением про- и

противовоспалительных механизмов. Эндотоксинемия и гиперконцентрация медиаторов воспаления обуславливают за счет прямой депрессии миокарда и вазоплегии расстройство системной гемодинамики, при этом возможны разнообразные варианты гемодинамического профиля [22].

Сепсис с тканевой гипоперфузией проявляется септическим шоком. Септический шок является разновидностью сепсиса, который сопровождается выраженными гемодинамическими, клеточными и метаболическими расстройствами с более высоким риском развития летального исхода [109]. В генезе сосудистой недостаточности ведущая роль отводится монооксиду азота, который является универсальным регулятором клеточного и тканевого метаболизма. При повышении концентрации эндотоксина в крови макрофагами вырабатывается монооксид азота, который ингибирует ферменты синтеза ДНК, компоненты митохондриальной дыхательной цепи и цикла Кребса. В результате этого происходит нарушение репарации и репликации нуклеиновых кислот, разобщение окисления и фосфорилирования в митохондриях и угнетение аэробного гликолиза. Токсический эффект монооксида азота усиливается пероксинитритом, снижающим активность рибонуклеотидредуктазы и инициирующего апоптоз. Монооксид азота при этом является причиной рефрактерности к вазопрессорным эффектам катехоламинов, а его концентрация при сепсисе коррелирует с системным сосудистым сопротивлением и высвобождение большого количества монооксида азота вызывает вазодилатацию, снижение венозного возврата за счет расширения вен, уменьшение сердечного выброса и открытие шунтового кровотока. В результате снижения доставки кислорода развивается циркуляторная гипоксия и метаболический ацидоз. При полном выключении капиллярной сети из кровообращения развивается шок, на заключительной стадии которого из-за интоксикации и гипоксии наблюдается развитие гибели клеточных структур, формируется ПОН с очень высокой летальностью [9; 13; 15].

В аспекте формирования процессов, лежащих в основе патогенеза АС, эндотоксины могут действовать на разные уровни биологической организации

организма. Так, на уровне клеточных структур и клеток происходит блокирование энергетических процессов в митохондриях, инициируются свободно радикальные реакции с активацией лизосомальных ферментов. На тканевом уровне происходит инициация возникновения зон некроза. Клеточный метаболизм нарушается путем интенсификации ПОЛ, что при анаэробной трансформации глюкозы дестабилизирует биологические мембраны всех типов. Развитие эндотоксикоза связано с нарушением барьерной функции тканей при их повреждении, а также с непосредственным воздействием микроорганизмов [23; 58].

Таким образом, микробный фактор в патогенезе АС и выполняет роль «пускового механизма» последующих патофизиологических нарушений в организме. Под влиянием микроорганизмов и их токсинов происходит активация клеток иммунной системы, возникает гиперпродукция различных цитокинов, что обуславливает активизацию системы комплемента с высвобождением множества биологически активных веществ. Гиперпродукция цитокинов вызывает активацию множества клеток самых разных типов с масштабным образованием вторичных высокоактивных метаболитов: простагландинов, лейкотриенов, окиси азота, диацилглицерида, фосфоинозитол-фосфата и цитолитических веществ простого химического строения – активных радикалов кислорода, хлора и азота. В результате развивается синдром системной воспалительной реакции, который приводит к окислительному стрессу, эндотелиальной дисфункции, тяжелому вторичному иммунодефициту [7; 9; 16].

Тотальное угнетение всех звеньев иммунной системы, которое характеризуется снижением числа общих Т-лимфоцитов и их субпопуляций, уменьшением содержания В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов IgG, IgM, IgA, существенным снижением фагоцитарной и функциональной активности иммуноцитов, усугубляет течение АС с явлениями полиорганной недостаточности. Медиаторно-цитокиновая гиперпродукция вызывает окислительный стресс и эндотелиальную дисфункцию, что приводит к угнетению защитных сил организма. Тяжелый иммунодефицит, в свою очередь, способствует прогрессированию АС [43].

Можно подытожить: в основе патогенеза АС лежит сложная и многообразная по своей природе эндогенная интоксикация с ее проявлениями в виде клинико-лабораторного симптомокомплекса. У больных с АС имеет место выраженная активация процессов свободнорадикального окисления и снижение активности системы антиоксидантной защиты организма. В результате наблюдается усиление тромбоза микрососудов, активизация процессов некробиоза, ускорение процессов апоптоза, что в итоге ведет к преждевременной гибели клеток разных органов, повреждению тканей и, как следствие, развитию дисфункции многих органов и полиорганной недостаточности. В связи с этим, АС характеризуется развитием системной воспалительной реакции, прогрессированием полиорганной дисфункции и ассоциируется с высокой летальностью.

1.3 Диагностика абдоминального сепсиса и поиск лабораторных прогностических маркеров его исходов

Диагностический поиск базируется на совокупности лабораторных, клинических, биохимических и бактериологических данных с учетом того, что сепсис является динамическим процессом, часто развивающимся по непрогнозируемому сценарию [53].

В предложенных в 1992 г. R. C. Bone и соавт. критериях диагностики и классификации сепсиса, клинико-лабораторным подтверждением системного проявления воспаления было принято наличие следующих двух и (или) более признаков:

- температура более 38 °С или менее 36 °С;
- ЧСС более 90 в мин.;
- ЧД более 20 в мин.;
- РаСО₂ более 32 мм рт. ст.;
- лейкоциты крови более 12×10^9 /мл или менее 4×10^9 /мл.

Шкала полиорганной дисфункции при сепсисе MODS учитывает нарушение

дыхания, функций сердечно-сосудистой, почек, печени, гематологической и нервной систем. Но дальнейшие исследования в этой области выявили недостаточную чувствительность и специфичность ACCP/SCCM критериев диагностики сепсиса, что послужило причиной переосмысления их роли в развитии патологии и поиска новых параметров. В 2001 г. группой ученых под руководством М. Levy список критериев диагностики сепсиса был расширен с добавлением показателей:

- развития нарушения сознания;
- потребностью в инфузионной поддержке (более 20 мл/кг за 24 ч);
- гипергликемией более 7,7 ммоль/л при отсутствии сахарного диабета;
- повышенное содержание в плазме крови С-реактивного белка и прокальцитонина (более 2 стандартных отклонений от нормы) [90].

Преимущество рекомендаций М. Levy состояло во введении ранее отсутствующих маркеров (С-реактивного белка, прокальцитонина, гипергликемии и др.), позволяющих целенаправленно ориентироваться в клинической ситуации даже на фоне не выявленного очага инфекции.

В 2004 году членами РАСХИ при рассмотрении основных международных рекомендаций по сепсису был опубликован еще один вариант классификации, в котором внимание сфокусировано на выделении возбудителя или клинических проявлениях инфекции, наличии системного воспаления и его лабораторном подтверждении (повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкинов) [1].

Согласно предложенным в 2012 г. Surviving Sepsis Campaign диагностическим критериям сепсиса, таковыми являются наличие системной инфекции в сочетании с изменением или наличием следующих показателей:

- общих: лихорадка (более 38,8⁰С) или гипотермия (менее 36,0⁰С); тахикардия более 90 в мин.; измененное сознание; значительные отеки (или положительный водный баланс более 20 мл/кг/сутки); гипергликемия более 7,7 ммоль/л (при отсутствии сахарного диабета в анамнезе);
- воспаления: лейкоцитоз (более 12 × 10⁹/л) или лейкопения (менее

$4 \times 10^9/\text{л}$); более 10 % незрелых лейкоцитов; повышение С-реактивного белка; повышение прокальцитонина;

- гемодинамики: систолическое АД более 90 мм рт. ст.; снижение систолического АД более чем на 40 мм рт. ст. от возрастной нормы;

- органной дисфункции: PaO_2 менее 300; олигурия (менее 20 мл/кг/час при условии адекватной инфузионной нагрузки в течение 2 часов); концентрация креатинина более 44,2 ммоль/л; нарушение свертываемости крови (протромбиновый коэффициент более 1,5, АЧТВ более 60 с); тромбоцитопения, гипербилирубинемия более 70 ммоль/л;

- тканевой перфузии: снижение капиллярного кровотока; гиперлактатемия (более 1 ммоль/л) [102].

Таким образом, в современном представлении АС представляет собой обязательное наличие 3 или 4 признаков ССВО в сочетании с признаками инфекционного воспаления в брюшной полости, забрюшинном пространстве, полиорганной дисфункцией и иммунным дистресс-синдромом. К этим признакам могут относиться морфологическое подтверждение недостаточности функционирования иммунной системы, бактериемия, а также клинические маркеры инфекционного поражения отдаленных от инфекционного очага систем и органов в виде их гипоперфузии, развития ДВС-синдрома вне связи с острой кровопотерей и появления отдаленных очагов инфекции. Регистрация перечисленных клинических признаков позволяет обоснованно полагать наличие сепсиса, что чрезвычайно важно для его ранней диагностики [38].

Следует отметить, что критерии диагностики АС в виде числа лейкоцитов, тромбоцитов, СОЭ, качественных проб на наличие воспалительного процесса, являясь неспецифическими показателями, часто могут стать причиной неверной диагностики данного патологического процесса. Бактериологические исследования крови также являются высоко специфичными при диагностике сепсиса, но их чувствительность составляет около 25–40 %. Положительные бактериологические результаты могут быть вызваны контаминацией, в то время как отрицательные результаты не исключают развитие сепсиса [40].

В этой связи усилия многих исследователей направлены на поиск высокоспецифичных, чувствительных и доступных маркеров и показателей крови, позволяющих достаточно быстро принять решение и произвести контроль эффективности проводимой интенсивной терапии АС.

Одним из главных органов, модулирующих и поддерживающих уровень эндогенной интоксикации, являются легкие. Это единственный орган, через который проходит весь объем циркулирующей крови. О способности легких участвовать в метаболизме ряда биологически активных веществ говорил еще И. П. Павлов. Метаболическая функция легких состоит в задержании и разрушении конгломератов клеток, циркулирующих иммунных комплексов, сгустков фибрина, что осуществляется каскадом протеаз. Кроме того, легкие являются кофактором свертывания крови, синтезируют гепарин и простагландины. О защитной функции легких при АС можно судить по веноартериальной разнице в содержании отдельных метаболитов и субстратов. Наибольший интерес с позиций биоэнергетики и мессенджеров воспалительного каскада в плане диагностики данного патологического процесса представляют такие параметры крови, как: С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, альбумин и фибриноген [18; 44; 54; 56; 65].

При любых заболеваниях, либо после операции, присоединение бактериальной инфекции, будь то местный процесс или сепсис, сопровождается повышением уровней белков острой фазы. С-реактивный белок является показателем воспалительного ответа, но этот показатель неспецифичен по отношению к первопрочине и имеет высокую корреляцию между концентрацией в крови с тяжестью и стадией заболевания. С-реактивный белок является основным носителем патофизиологического субстрата энергии к клеткам рыхлой соединительной ткани, непосредственно участвующим в развитии воспаления [24; 25; 59; 63]. Клетки, не участвующие в воспалении, не способны использовать энергетический субстрат, так как не имеют рецептора к комплексу ЛПОИП – С-реактивный белок. По данным европейских исследований С-реактивный белок является блокатором фосфолипазы A^2 , концентрация которой при сепсисе

увеличивается синхронно с С-реактивным белком. По артериовенозной разнице данного показателя можно судить как об эффективности терапии, так и об энергетическом пределе развития критического сценария патологического процесса [25; 63].

При инфекционном и воспалительном процессах возникает необходимость в гиперпродукции фагоцитирующих клеток, рекрутируемых из сосудистого русла в очаг воспаления. Данную функцию выполняет цитокин фактор некроза опухоли. Источниками фактора некроза опухоли в организме являются активированные Т-клетки, макрофаги и фибробласты. Но данный фактор принимает участие не только в защитных реакциях организма, но и в процессах репарации и деструкции, что способствует воспалению. Поэтому фактор некроза опухоли служит медиатором деструкции тканей. Он обладает широким спектром биологического действия, проявляющегося в многообразных изменениях метаболизма, гемопоэза, свойствах сосудистой стенки, функции регуляторных систем, в первую очередь ЦНС [63].

В эндотелии фактор некроза опухоли вызывает деструкцию мембраны эндотелиоцита, подавление активности протеина С, изменяя при этом электрический потенциал. В мышечной ткани фактор некроза опухоли снижает трансмембранный потенциал, активизируя глюконеогенез и усиливая выброс лактата и аминокислот из тканей. В печени фактор некроза опухоли усиливает синтез острофазных протеинов, снижая синтез альбумина и стимулируя липогенез, а также активизирует глюкогензависимый захват аминокислот. В ГМ этот цитокин вызывает гиперпродукцию простагландинов (что обуславливает появление лихорадки), усиливает выброс АКТГ, снижая при этом активность глюкозозависимых нейронов ГМ. В соединительной ткани фактор некроза опухоли приводит к резорбции костной структуры и выбросу ионов кальция, а также синтезу коллагена и простагландинов, выбросу факторов роста фибробластов [72].

При этом наблюдается усиление адгезии и агрегации лейкоцитов, а также гиперкатаболический и гипердинамические эффекты. Именно цитокины являются

медиаторами первого ряда, которые сами способны вызывать каскады гуморальных реакций. Фактор некроза опухоли отвечает за стимуляцию системного ответа в острой фазе. Первичное действие фактора некроза опухоли направлено на изменение генного ответа. Под воздействием высоких концентраций фактора некроза опухоли у экспериментальных животных происходили существенные изменения в общем пуле свободных аминокислот плазмы. При этом установлена зависимость между уровнями цитокинов и ряда аминокислот – фенилаланина, аргинина, глутамина, орнитина, пролина, аланина, а также расстройствами кислородного транспорта, выраженностью катаболизма, функциональными нарушениями в жизненно важных органах. В аспекте энергеметаболизма накопление фактора некроза опухоли сопровождается разобщением процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях клетки и накоплением свободных радикалов кислорода. Основной чертой всей совокупности изложенных изменений обмена веществ является сочетание повышения потребности организма в различных субстратах для адаптации к повышенным затратам энергии с толерантностью тканей к этим же субстратам. Этому процессу отводится ведущая роль в течении полиорганной недостаточности [96].

Существенная артериовенозная разница по фактору некроза опухоли может трактоваться с позиции утраты антиадгезивных и антикоагулянтных свойств эндотелиальными клетками и, что более важно, изменением их фенотипа. Динамика артериовенозной разницы по фактору некроза опухоли значима для определения падения трансмембранного потенциала, предела деструкции мембран эндотелиоцитов, предельного подавления синтеза альбумина, а также предела выброса АКТГ. Поэтому рост фактора некроза опухоли в артериальной крови при неблагоприятном исходе может являться показателем неконтролируемой деструкции и истощения ресурсов организма.

Гомеостаз фибриногена зависит от нормальной синтетической функции печени, которая при развитии АС существенно страдает. Факторы воспаления стимулируют синтез фибриногена и истощают биосинтетический потенциал

продуцирующего органа. Вместе с тем фибриноген представляет собой острофазный белок и при высоких его концентрациях может являться дополнительным фактором повреждения эндотелия. От состояния молекул фибриногена также зависят процессы воспаления, свертывания и денатурации крови. Кроме того, фибринопептиды обладают выраженной противовоспалительной активностью. Поэтому рост показателя содержания фибриногена в артериальной и венозной крови при сепсисе может говорить об истощении антиоксидантной защиты организма; избытке цитокинов, стимулирующих увеличение содержания фибриногена; развитии повреждения эндотелия; неконтролируемом тромбообразовании, преимущественно в артериальном конце капилляра, что является блокиратором транскапиллярного обмена с последующей блокадой кровотока [25; 36].

Альбумин, который характеризует белоксинтетическую функцию печени, принимает участие в формировании одной из детоксицирующих систем организма, регулируя обмен липопротеидов крови и являясь переносчиком микроэлементов и гормонов[3].

Таким образом, пусковым механизмом развития критического сценария АС может быть активация митохондриального пула организма с повышенной потребностью в субстратах для цикла трикарбоновых кислот, цикла Кребса. Это влечет за собой усиление глюконеогенеза на достаточном уровне в условиях дефицита экзогенных субстратов, что требует стимуляции катаболизма.

При этом показатели С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, фибриногена и альбумина по их артериовенозной разнице могут являться отражением наличия в организме неэффективных метаболических шунтов, низких показателей резервных белков, энергетического предела развития критического сценария и разобщения процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях. Поэтому изучение вышеуказанных показателей по их артериовенозной разнице в определении предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода у пациентов с АС является целесообразным.

1.4 Перспективные направления коррекции метаболических нарушений у пациентов с абдоминальным сепсисом

При лечении пациентов с гиперкатаболизмом имеет место прогрессивно возрастающая потребность в волевической и инотропной поддержке для обеспечения адекватной тканевой перфузии. Анализ клинических и биохимических проявлений АС с опорой на энергометаболический принцип позволяет определить основные направления патогенетической терапии:

- субстратное обеспечение цикла трикарбоновых кислот;
- регулируемое торможение метаболизма;
- направленная антиоксидантная терапия [27; 34; 37].

Инактивация стимуляторов метаболизма лежит в поле антицитокиновой терапии и экстракорпоральной детоксикации. В клиническом исследовании международной группы по изучению сепсиса было доказано, что ранняя адекватная метаболическая поддержка при сепсисе является одной из основных методик, достоверно влияющих на летальность больных с септическим процессом.

В связи с тем, что в основе патогенеза при АС лежит повреждение клеточных мембран, апоптоз и некроз клеток, возможным является осуществление целенаправленного поиска препаратов терапии по биохимическому вектору с потенцированием их действия и с последующей многофакторной оценкой. В последние годы в клинической медицине возрастает интерес к разработке и внедрению в практику антиоксидантов, включение в комплексную терапию которых будет способствовать эффективной профилактике и терапии заболеваний, в патогенезе которых присутствует эндотоксикация [46].

Пристальное внимание фармакологов и клиницистов привлекли в качестве перспективных лекарственных средств, эффективно регулирующих процессы окисления и перекисидации соединения гетероароматических фенолов, в частности производные 3-оксипиридина, которые относятся к простейшим гетероциклическим аналогам ароматических фенолов и в этой связи проявляют

антиоксидантные и антирадикальные свойства. Они являются структурными аналогами соединений группы витамина В₆ (пиридоксол, пиридоксаль и пиридоксамин), играющих важную роль в жизнедеятельности организма. По результатам разносторонних экспериментальных исследований на основе 3-оксипиридина разработан целый ряд лекарственных препаратов, которые успешно прошли клинические испытания и внедрены в медицинскую практику.

Так, в исследовании А. Б. Толкач и В. Т. Долгих о влиянии препарата реамберина на кислородный баланс, окислительный стресс и легочную дисфункцию при АС было обосновано включения в схему терапии сукцината, обладающего антигипоксическим и антиоксидантным действием. Авторы отметили снижение коэффициента соотношения лактат – пируват ниже уровня контроля на всем протяжении исследования, что свидетельствовало о пользе метаболических перестроек [64].

Полученные результаты исследования дали возможность авторам предположить, что в основе патогенеза полиорганной недостаточности у пациентов с АС лежат нарушения метаболизма и энергодефицит в органах и системах и как вторичное состояние – тканевая гипоксия. Использование реамберина в комплексной терапии больных с АС по данным исследования оказывает выраженное антигипоксическое и антиоксидантное действие путем нормализации окислительно-восстановительных процессов и подавления интенсивности процессов ПОЛ, активации фагоцитарного звена иммунитета через состояние гипометаболизма и гибернации. В связи с этим лекарственные препараты, предотвращающие избыточный синтез активных метаболитов кислорода и способствующие повышению содержания или активности эндогенных антиоксидантов, являются патогенетически обоснованными для их применения с целью поддержания гомеостаза [34; 68].

Этилметилгидроксипиридина сукцинат по данным исследования, проведенного с целью изучения гастропротекторных свойств этилметилгидроксипиридина сукцината при его трансдермальном введении с использованием классической модели стресса в дозах 20–75 мг/кг, способствует

достоверному снижению активности реакций липидной перекисидации в ткани желудка белых лабораторных крыс-самцов и повышению антиоксидантного статуса организма относительно значений контрольных групп животных.

Гепатопротекторные свойства этилметилгидроксипиридина сукцината изучены и в ряде других экспериментальных работ [34; 35; 37], в результате которых были получены данные о том, что производные 3-оксипиридина обладают выраженным защитным эффектом при токсическом поражении печени, эффективно предотвращают угнетение ферментной функции, снижают тяжесть деструктивных изменений паренхимы, активируют дезинтоксикационную функцию печени.

Выявлено, что этилметилгидроксипиридина сукцината эффективно ингибирует ПОЛ мембран липосом, обладает выраженной антимикробной активностью по отношению к большинству штаммов микроорганизмов. Парентеральное применение этилметилгидроксипиридина сукцината и местное использование биологически активных раневых покрытий (этилметилгидроксипиридина сукцинат с трипсином и ионами меди) ограничивают расширение вторичного некроза, способствуют очищению ран [46]. Кроме того, этилметилгидроксипиридина сукцинат модулирует активность сигнальных ферментов аденилатциклазы, ацетилхолинэстеразы, рецепторов бензодиазепинов, ГАМК, ацетилхолина [60]. Этилметилгидроксипиридина сукцинат подобно витамину В6, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, уменьшает агрегацию тромбоцитов и оказывает гипополидемическое действие [61].

Поликомпонентность действия, отсутствие побочных эффектов определяют этилметилгидроксипиридина сукцината, как один из наиболее перспективных антиоксидантов для применения в госпиталях при различных травмах, шоке, болевом синдроме, острой интоксикации и гнойно-воспалительных процессах [60; 61].

Наиболее интересной в плане коррекции метаболизма является комбинация этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина в виде дополнительного

компонента нутритивной терапии АС.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат является возможным энергокорректором в лечении энергодефицита при АС. Создание антиоксидантного фона с помощью этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с АС может влиять на снижение тяжести их состояния [69].

Механизмы действия этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлены, в первую очередь, его влиянием на стимуляцию синтеза энергии в цикле окислительного фосфорилирования, активацию сукцинатоксидантного окисления, блокировку образования гидроперекисей, а также поддержанием структуры мембран [114].

Антиоксидантные свойства этилметилгидроксипиридина сукцината, а также его способность стабилизировать биомембраны клеток, активировать энергосинтезирующие функции митохондрий, модулировать работу рецепторных комплексов и прохождение ионных токов, усиливать связывание эндогенных веществ, улучшать синаптическую передачу и взаимосвязь структур мозга, позволяют сукцинату оказывать влияние на ключевые базисные звенья патогенеза, что имеет большой спектр эффектов, чрезвычайно малые побочные проявления и низкую токсичность, обладая при этом способностью потенцировать действие других центральнодействующих веществ, в особенности тех, которые реализуют свое действие как прямые агонисты рецепторов [37].

Совокупность антиоксидантного, антигипоксического и мембранотропного действия данного сукцината делает его одним из возможных компонентов схемы интенсивной терапии АС [36].

Согласно INANTA, DARE, NHSEED, AHRQ сукцинаты обладают положительным эффектом в хирургии. Терапевтический профиль остается на сегодняшний день спорным в отношении использования препаратов этой группы, что показано неоднократно в метаанализах и по данным когортных исследований. В итоге можно сказать, что нет такого медицинского направления, где использование антиоксидантов может быть рекомендовано без дальнейших исследований. Если в хирургической практике результаты многообещающие, то в

профилактической медицине и онкологии использование антиоксидантов весьма спорно [39].

Накопленный опыт применения энтерального и парентерального питания у пациентов в критических состояниях показывает эффективность нутритивной поддержки, как компонента интенсивной терапии. В последние годы было доказано, что программа клинического питания должна включать не только донаторы энергии, витамины и микроэлементы, но и, в ряде случаев, нутриенты, обладающие различными фармакологическими эффектами и снижающие катаболическую реакцию (аргинин, глутамин, омега-3-жирные кислоты и др.) [20; 34; 42; 89].

В последнее десятилетие внимание клиницистов и исследователей заслуженно привлекает к себе глутамин – свободная аминокислота, присутствующая в организме в наибольшем количестве и синтезируется, в первую очередь, в скелетных мышцах, выделяясь в системный кровоток для дальнейшего использования практически всеми органами. Среди присущих глутамину различных функций на первый план выступает его роль в качестве специфического пластического материала. Глутамин является важным источником углерода и азота для различных субстратов, а также используется непосредственно для синтеза белка и служит как предшественник для синтеза других аминокислот. Глутамин является неотъемлемым компонентом физиологического течения цикла трикарбоновых кислот [41; 93].

Аминогруппа, получаемая при гидролизе глутамина до глутамата, используется в различных реакциях трансаминирования, включая синтез аланина из пирувата, синтез аспарагиновой кислоты из оксалоацетата, синтез фосфосерина, гидролизуемого с образованием серина. Глутамат в дальнейшем может подвергаться реакции дезаминирования с образованием пролина. Кроме того, глутамин, как межорганый переносчик азота, имеет достаточно важное значение в экскреции азотистых шлаков и поддержании кислотно-основного гомеостаза. Он играет важную роль в различных реакциях трансаминирования, в связи с чем может быть классифицирован как истинный регулятор

аминокислотного баланса [41; 84; 93].

Стресс, связанный с сепсисом, приводит к выраженным и весьма значимым изменениям метаболизма глутамина во всем организме. Гиперметаболическое состояние, присущее этим процессам, характеризуется выраженным катаболизмом, истощением скелетных мышц, нарушением функции жизненно важных органов и иммуносупрессией.

В процессе системной воспалительной реакции, поддерживаемой каскадом провоспалительных цитокинов, аминокислоты мобилизуются из скелетных мышц для обеспечения тканей и органов энергетическими субстратами. При этом важно отметить, что при АС процесс распада аминокислот значительно ускоряется. В результате дезаминирования аминокислот образуется большое количество аммиака, что неблагоприятно влияет на физиологические процессы. Основной же реакцией связывания аммиака в организме является синтез глутамина под действием глутаминсинтетазы [84; 93]. С нарастанием тяжести септического процесса частота снижения глутамина в плазме крови возрастает по данным Т. С. Поповой и соавт. в 4 раза, где клиренс глутамина при формировании септического процесса кратно увеличивается [41]. В ряде исследований показано, что низкие показатели глутамина в плазме могут служить независимым предиктором неблагоприятного исхода больных с АС.

Центральным звеном метаболизма, объединяющим глутаминергическую, иммунную, эндотелиальную, допаминергическую и ацетилхолинергическую системы, является кинуреновая кислота – нейроактивный продукт кинуренового пути катаболизма триптофана. Рост кинуреновой кислоты способствует развитию гипофункции ацетилхолинергической, допаминергической и глутаминергической нейромедиаторных систем. А. Sekine et al. в проведенных автором исследованиях было показано, что ряд аминокислот снижает выработку кинуреновой кислоты, а наиболее эффективным путем снижения ее концентрации является ингибирование трансаминаз. Таким эффектом обладает глутамин [108].

В рандомизированных исследованиях подтверждены клинически значимые эффекты глутамина в улучшении азотистого баланса, снижении частоты

инфекционных осложнений, снижении продолжительности госпитализации и летальности, а также стимуляция иммунитета при парентеральном введении дипептидов глутамина [79; 84; 89; 93].

С позиций доказательной медицины статистически значимые результаты получены при включении в программу нутритивной терапии глутамина и омега-3 жирных кислот. Пациенты, которые получали в достаточном количестве экзогенные аминокислоты с целью поддержания выработки острофазных белков, имели больше шансов на выживание. Было высказано предположение о том, что связанное с введением глутамина улучшение прогноза и снижение частоты развития инфекционных осложнений у критических больных объясняется благоприятным воздействием этой аминокислоты на функцию физиологического кишечного барьера [72; 73; 93; 101].

С момента первых исследований представления о роли и месте глутамина в устранении дисбаланса в организме несколько расширились. Так, уровень глутамина может оказывать влияние на восприимчивость клеток к факторам апоптоза, уменьшать экспрессию Toll-рецепторов в эпителии кишечника, подавляя повреждение слизистой, а также участвовать в увеличении выработки белка теплового шока HSP 70. Особенно это касается легочной ткани при АС [41; 93; 101]. Продукция HSP 70 необходима для предотвращения метаболической дисфункции, защиты тканей и клеток при стрессе. Данные клинических исследований подтверждают наличие прямой зависимости между повышением уровня HSP 70 и выживаемостью у больных, перенесших тяжелую травму. В то же время, при экспериментальном сепсисе, по данным проведенных ранее исследований, наблюдается относительный дефицит HSP 70 в легочной ткани [41; 79; 93].

Так, в опубликованном K. D. Singleton et al. исследовании авторы наблюдали предотвращение тяжелого повреждения легких, нарушений тканевого метаболизма и значительное снижение летальности под действием парентерального введения глутамина при экспериментальном сепсисе у крыс. Авторами установлено, что наблюдаемые эффекты были связаны с увеличением

продукции HSP 70 [86].

В связи с этим нутритивная поддержка рассматривается в качестве метода, предотвращающего развитие тяжелого истощения (белково-энергетической недостаточности) на фоне выраженного гиперкатаболизма, являющегося наиболее характерным метаболическим проявлением генерализованной воспалительной реакции инфекционного происхождения.

Следует отметить, что обращает на себя внимание разброс обсуждаемых в различных исследованиях доз глутамин. Существует мнение о оптимальности назначения дозы от 15 до 30 г/сут, более обсуждаемыми являются дозы от 0,18 г/кг до 0,57 г/кг [84; 89]. Указывается также на категории пациентов с использованием более высокой дозы глутамин, равной 40 г/сут [73; 93]. Тем не менее, однозначное мнение о дозе глутамин при АС на сегодняшний день отсутствует.

Рассмотренные выше положительные эффекты глутамин позволили предположить, что применение этого препарата окажется полезным в составе нутритивной поддержки в комплексной терапии больных с АС для предупреждения развития органной дисфункции. Но, в настоящее время в распоряжении клиницистов практически нет достаточного количества данных, обладающих высокой доказательной силой, о необходимости применения донаторов глутамин у данной категории больных (кроме работ Griffiths R. D. et al.).

Таким образом, по итогам анализа литературных источников можно подытожить: АС был и остается трудноразрешимой проблемой медицины критических состояний. Проведение исследований, а, следовательно, и выбор возможных путей коррекции критического состояния у пациентов с АС, являются чрезвычайно сложными в связи с различием в течении патологического процесса в разные фазы болезни у одного и того же больного.

Современное понимание патогенетических механизмов АС и определение предикторов благоприятного и неблагоприятного исхода у пациентов с АС на основе оценки концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена в артериальной и венозной крови у пациентов с АС

открывает новые перспективы для предотвращения его перехода в малообратимую клиническую форму, такую как полиорганная недостаточность, что происходит в результате неуклонного ухудшения транспортной функции микроциркуляторного русла и прогрессирования тканевой гипоксии.

Также неоднозначными на сегодняшний день являются варианты предлагаемой лабораторной диагностики с целью контроля интенсивной терапии, как правило, опаздывающей за быстро меняющейся клинической картиной.

Из этого можно заключить, что, несмотря на многочисленные исследования, проблема ранней адекватной коррекции патологических процессов у пациентов с АС остается нерешенной, в связи с чем представляется перспективным улучшение результатов лечения больных с АС путем обоснования применения схемы интенсивной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината на основании оценки значимости сформированных прогностических моделей исходов.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

Научно-исследовательская работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии БУЗ ВО «Воронежская государственная клиническая больница скорой медицинской помощи № 1» (БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1») в период с 2013 по 2016 годы, одобрена локальным этическим комитетом.

Дизайн исследования: контролируемое, проспективное исследование.

Критерии включения были определены в соответствии с диагностическими критериями сепсиса, утвержденными Surviving Sepsis Campaign (2012 г.), и предполагали наличие:

- очага инфекции;
- признаков системной воспалительной реакции.

Критерии исключения:

- декомпенсированная патология сердца, легких, печени и почек;
- острый период ОНМК, ЧМТ;
- ТЭЛА, мезентериальный тромбоз;
- наличие онкологических заболеваний;
- беременность;
- травматическое повреждение паренхиматозных органов брюшной полости.

Продолжительность интенсивного лечения пациентов с тяжелым сепсисом в ОРИТ БУЗ ВО «ВГКБСМП № 1» составила в среднем ($M \pm \sigma$) ($10,9 \pm 0,47$) суток (от 2 до 25 сут), продолжительность ИВЛ составила ($7,9 \pm 0,61$) суток (от 0 до 22 сут).

Группу I ($n = 70$) составили пациенты, в комплексное лечение которых этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин не входили.

Группу II ($n = 70$) – пациенты, в комплексное лечение которых входили этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин (в/в).

Регистрацию данных лабораторного исследования проводили в течение 25 сут после начала лечения (через 1, 5, 10, 15, 20 и 25 сут).

Исходно пациенты, включенные в различные исследовательские группы, были сопоставимы по общей тяжести состояния и степени выраженности мультиорганной дисфункции.

Возраст пациентов с абдоминальным сепсисом (АС) варьировал от 20 до 60 лет ($44,0 \pm 12,1$) лет. Причиной абдоминального сепсиса являлись панкреонекроз, перфорация полых органов брюшной полости (прободные язвы ЖКТ), травматическое повреждение полых органов брюшной полости. Содержание прокальцитонина у всех пациентов превышало 10 нг/мл. Содержание прокальцитонина оценивали только с точки зрения критерия, подтверждающего АС. В группах статистически значимо не отличался. Оценка тяжести состояния пациентов проводилась по шкале APACHE II (Knaus et al., 1985) – 15–20 баллов. В первые сутки после поступления более 15 баллов имели 69 % пациентов. RANSON (5–6 баллов). Степень выраженности полиорганной недостаточности оценивалась по шкале SOFA (ESICM, 1996). Через 1 сут у 59,7 % пациентов степень полиорганной недостаточности оценивалась в 8 баллов и более. Оценка тяжести состояния и степени ПОН по шкалам в динамике оценивалась с момента поступления в ОРИТ до перевода в профильное отделение или летального исхода с периодичностью 5 сут. Тяжесть состояния пациентов в сравниваемых группах статистически значимо не отличалась.

У всех пациентов ежедневно проводился контроль биохимического анализа крови, общего анализа крови, общего анализа мочи; 1 раз в три дня УЗИ органов брюшной полости; 1 раз в 7 дней РКТ органов брюшной полости.

Пациенты с ОДН (86,2 %) находились при поступлении на ИВЛ. Пациенты с ОССН (3,4 %) получали адреномиметики с целью поддержки гемодинамики.

Таблица 1 – Распределение пациентов с сепсисом по нозологическим формам

Нозологическая форма	Группа I	Группа II
Инфицированный панкреонекроз в стадии гнойно-деструктивных осложнений (n = 55), 32,4 %	27 (15,9 %)	28 (16,5 %)
Тупая травма живота (повреждение полых органов) с развитием септических осложнений (n = 12), 7,0 %	6 (3,5 %)	6 (3,5 %)
Перфоративный аппендицит, перитонит (n = 4), 2,4 %	2 (1,2 %)	2 (1,2 %)
Язвенная болезнь желудка и ДПК, осложненная перфорацией (n = 53), 31,2 %	27 (15,9 %)	26 (15,3 %)
Перфорация тонкого кишечника, перитонит (n = 20), 11,8 %	10 (5,9 %)	10 (5,9 %)
Перфорация толстого кишечника, перитонит (n = 18), 10,6 %	9 (5,3 %)	9 (5,3 %)
Дивертикулез кишечника, осложнившийся перфорацией (n = 8), 4,7 %	4 (2,35 %)	4 (2,35 %)

Среднее количество saniрующих операций у пациентов, вошедших в исследование, составило $78,6 \pm 5,4$ ($M \pm \sigma$). Количество saniрующих операций в сравниваемых группах статистически значимо не отличались.

Таблица 2 – Распределение пациентов с АС по сопутствующей патологии МКБ-10

Сопутствующая патология МКБ-10	Группа I	Группа II
ИБС, атеросклеротическая болезнь сердца (n = 45) 26,5 %	20 (12,9 %)	25 (13,6 %)
Артериальная гипертензия I–III ст., риск 2–4 (n = 26), 15,3 %	11 (7,65 %)	15 (7,65 %)
ХОБЛ, хронический бронхит (n = 20), 11,7 %	9 (5,85 %)	11 (5,85 %)
хронические заболевания органов брюшной полости (хронический гастрит, холецистит, панкреатит) (n = 54), 31,8 %	23 (15,9 %)	31 (15,9 %)

Продолжение таблицы 2

Сопутствующая патология МКБ-10	Группа I	Группа II
Хронические заболевания органов мочевыделительной системы (n = 12), 7,0 %	6 (3,5 %)	6 (3,5 %)
Сахарный диабет (n = 6), 3,5 %	3 (1,75 %)	3 (1,75 %)
Прочие (n = 7), 4,1 %	4 (2,3 %)	3 (1,8 %)

2.2 Интенсивная терапия

Интенсивная терапия осуществлялась согласно клиническим рекомендациям [50; 52; 105; 106]:

- 1) санация первичного очага инфекции, количество санационных релапоратомий в группах статистически значимо не отличалось;
- 2) антибактериальная терапия согласно современным протоколам;
- 3) инфузионная терапия с использованием кристаллоидных растворов, трансфузионная терапия по показаниям;
- 4) респираторная терапия согласно концепции безопасной ИВЛ;
- 5) инотропная поддержка – норадреналин до 0,6–0,9 мкг/кг/мин, основываясь на постоянном мониторинге НИАД осуществлялась у 3,4 % пациентов;
- 6) профилактика тромбоза глубоких вен голени (эластическая компрессия нижних конечностей, назначение нефракционированного гепарина.
- 7) применение ингибиторов протонной помпы для профилактики желудочно-кишечных кровотечений;
- 8) нутритивная поддержка согласно рекомендациям Европейского Общества Клинического Питания и Метаболизма (ESPEN), энтеральное питание («Нутризон Энергия», с увеличением объема смеси по мере восстановления функции желудочно-кишечного тракта от 300 до 1 500 л/сут) осуществлялось через назоинтестинальный зонд (с помощью назогастрального зонда

осуществлялся только контроль объема застойного содержимого) при отсутствии хирургических противопоказаний, при наличии противопоказаний к энтеральному питанию – парентеральное питание (при отсутствии противопоказаний) - кабивен центральный 40 мл/кг/сут [41; 106];

9) коррекция метаболических нарушений для пациентов группы II (этилметилгидроксипиридина сукцинат 1 000 мг и глутамин 0,4 г/кг в/в). Инфузия глутамина проводилась параллельно с парентеральным питанием. Одна объемная часть глутамина вводилась одновременно с 5 объемными частями раствора аминокислот (аминовен 10%). Введение глутамина сопровождалось ежедневным контролем электролитов сыворотки крови, щелочной фосфатазы, трансаминазы, билирубина. Инфузия этилметилгидроксипиридина сукцинат – по 500 мг 2 р/сут в/в капельно (в изотоническом растворе натрия хлорида). Разница между введением этилметилгидроксипиридина сукцината и антибиотиков составляла не менее двух часов. Дополнительную метаболическую терапию пациенты получали с момента поступления в ОРИТ до летального исхода или перевода в профильное отделение.

2.3 Характеристика методов исследования

2.3.1 Методы исследования биомаркеров воспаления

Для оценки тяжести течения АС определяли содержание альбумина, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухоли. Одномоментный забор венозной (подключичная вена) и артериальной крови (бедренная артерия) осуществляли в вакуумные пробирки Vacuette «R» (в объеме 3–5 мл). Содержание альбумина, СРБ и фибриногена определялось в сыворотке крови гомогенным ферментативным колориметрическим методом (биохимический анализатор «Cobas-Integra 400» фирмы «Roche», Швейцария). Норма альбумина – 34–48 г/л, СРБ – 0–5 мг/л, фибриногена – 2–4 г/л.

Содержание фактора некроза опухоли определялось иммуноферментным

методом, основанном на твердофазном «сэндвич»-анализе с применением моно- и поликлональных антител к фактору некроза опухоли, использовалась тест система Microlab STAR ELISA, набором реагентов «Альфа-ФНО-ИФА-Бест». Нормальные значения 86–130 мкмоль/л.

2.3.2 Методы статистической обработки

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программного пакета STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc. 2007) и MedCalc 11.6.1.

На начальном этапе статистического анализа осуществлялась проверка гипотез о виде распределения, в ходе которой с помощью критериев согласия (критерий Пирсона χ^2 , применяется при самых различных законах распределения) установлено, что распределение изученных переменных (кроме лейкоцитов) во всех группах статистически значимо отличалось от нормального распределения (рисунок 1).

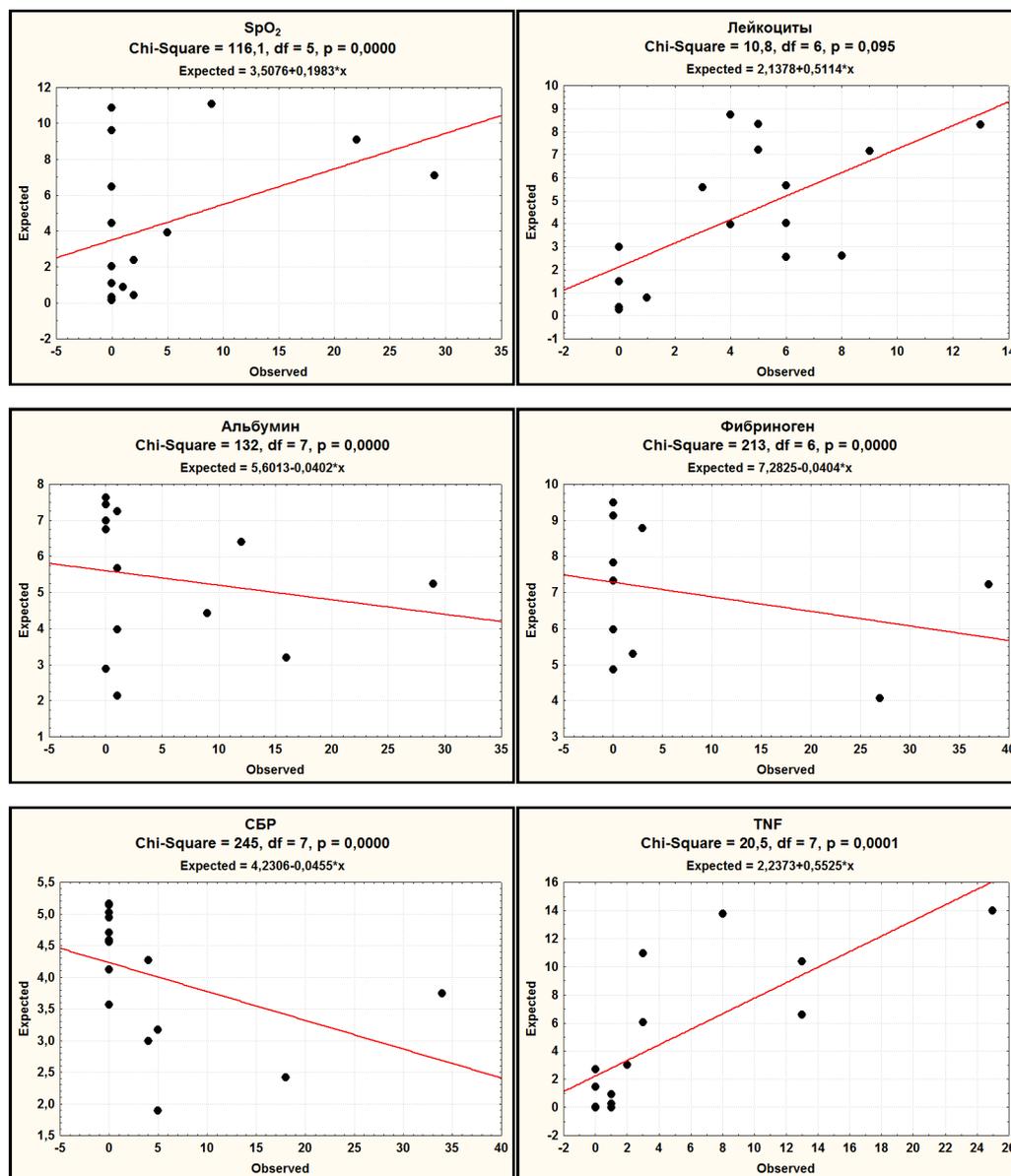


Рисунок 1 – Пример графиков соотношения ожидаемых (*Expected*) и наблюдаемых (*Observed*) частот через 1 сутки после начала лечения (группа I)

Точки на графиках плохо укладывались на прямую. При этом χ^2 принимал очень высокие значения, а уровень p – очень низкие. Распределение лейкоцитов мы также отнесли к отличному от нормального, так как при использовании других критериев (Колмогорова – Смирнова, Лиллиефорса) уровень $p > 0,05$. Кроме того, выявлено неравенство дисперсий. Следовательно, дальнейшую проверку статистических гипотез можно было проводить только с помощью непараметрических методов.

Достоверность различий выборочных совокупностей оценивали с использованием непараметрических критериев. Оценку различий качественных признаков проводили путем построения таблиц сопряженности и вычислением критериев χ^2 и z , отношения шансов (ОШ) и относительного риска (ОР), а также их 95 % доверительных интервалов. Анализ выживаемости и дожития до определенного критического события (перевод из отделения реанимации в профильное отделение, смерть) проводили путем построения кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера. Анализ статистической значимости различия кривых выживаемости между группами проводили на основании расчета F-критерия Кокса и критерия Кокса – Ментела. Для проверки статистических гипотез использовались методы непараметрического анализа. Исследованные количественные показатели в таблицах представлены в виде $Me (QL-QU)$, где Me – медиана, QL – нижний, QU – верхний квартили. Для сопоставления двух несвязанных вариационных рядов (группа I и II) по количественным признакам использован критерий Колмогорова – Смирнова, связанных (артериальная, венозная кровь) – критерий Вилкоксона. Исследование внутренних стохастических связей изученных показателей осуществляли с помощью построения корреляционной матрицы (факторный анализ), проведения последующего кластерного анализа и многомерного шкалирования (ММШ). Для дискриминации пациентов по исходу лечения использовали дискриминантный анализ и Receiver Operator Characteristic (ROC-анализ). Определялось оптимальное значение величины порога отсечения, чувствительность и специфичность метода. Нулевая гипотеза отвергалась при $p < 0,05$, что достаточно для медико-биологических исследований.

ГЛАВА 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

В данной главе проведена оценка лабораторных показателей артериальной и венозной крови пациентов с абдоминальным сепсисом, которые, по данным дискриминантного анализа и построения ROC, после начала стандартной интенсивной терапии имели прогностическое значение для оценки исхода заболевания.

3.1 Показатели гемодинамики, содержания С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, альбумина и фибриногена в артериальной и венозной крови как предикторы исхода абдоминального сепсиса

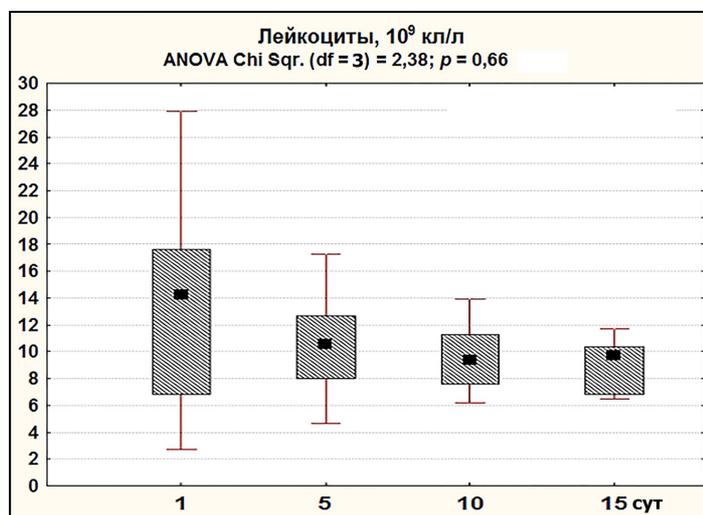
В группе I использовалась базовая схема лечения сепсиса, в которую этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин не входили. Показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем (таблица 3), а также содержание в периферической крови лейкоцитов (рисунок 2), по данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана), в течение наблюдаемого периода статистически значимо не изменялись.

Таблица 3 – Переменные, отражающие работу сердечнососудистой и дыхательной систем организма у пациентов группы I, *Me (QL–QU)*

Переменные	Временные точки проведения анализа, сут			
	1 (n = 70)	5 (n = 40)	10 (n = 22)	15 (n = 7)
АД (с), мм рт. ст.	120 (110–130)	120 (110–120)	110 (110–120)	120 (110–120)
АД (д), мм рт. ст.	70 (70–80)	70 (70–80)	70 (70–75)	80 (70–80)
ЧСС, мин ⁻¹	98 (92–104)	87,5 (82,5–94)	84,5 (76–90)	82 (76–85)
ЧДД, мин ⁻¹	ИВЛ	ИВЛ	ИВЛ	20 (20–22)
SpO ₂ , %	96 (95–97)	96 (95–97)	95 (95–97)	97 (97–97)

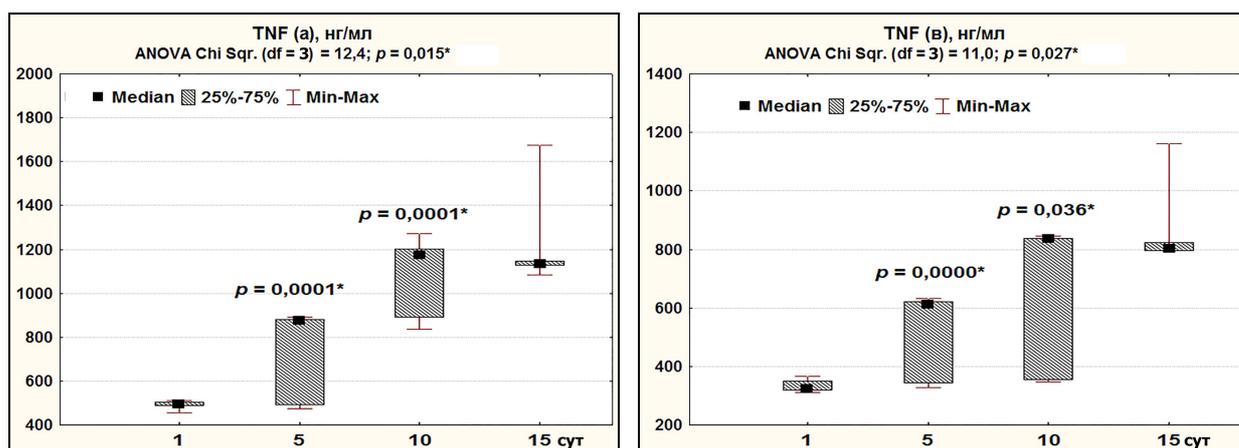
Примечание. Статистически значимых изменений переменных в течение наблюдения не выявлено (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана, $p > 0,05$).

Остальные изученные показатели имели стабильную статистически значимую динамику (рисунки 3, 5, 7, 9 и 10). Выявлены статистически значимые различия между показателями в артериальной и венозной крови (рисунки 4, 6, 8 и 11).



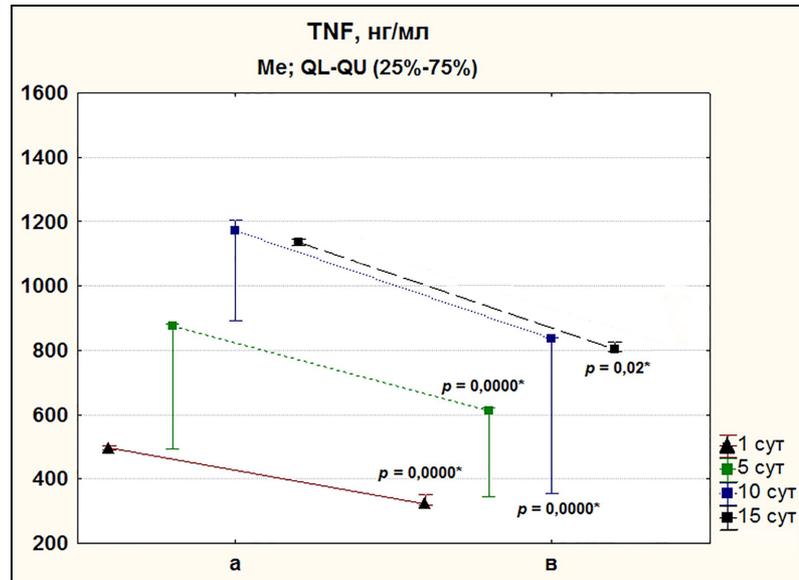
Примечание: * Различия статистически не значимы ($p > 0,05$), ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения)

Рисунок 2 – Содержание лейкоцитов в венозной крови пациентов группы I.



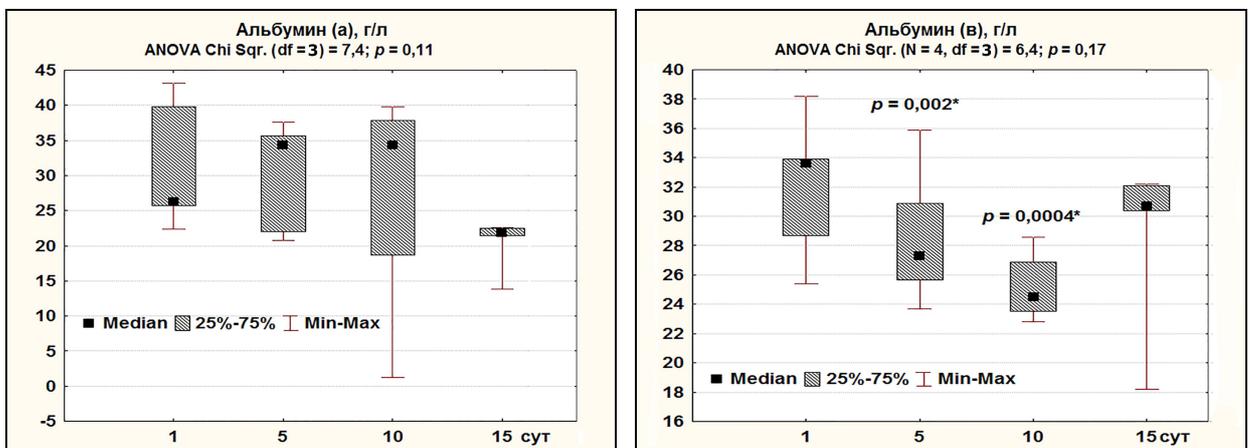
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 3 – Содержание TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы I



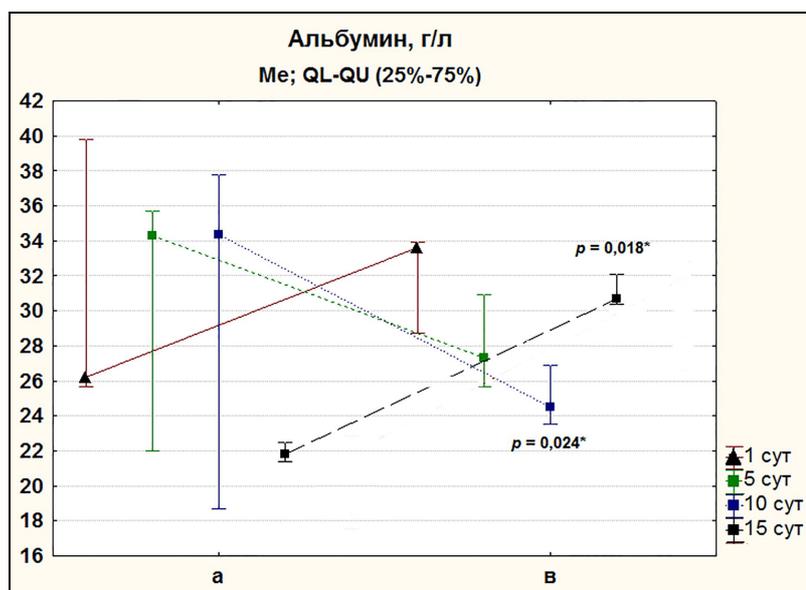
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 4 – Сравнение содержания TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы I



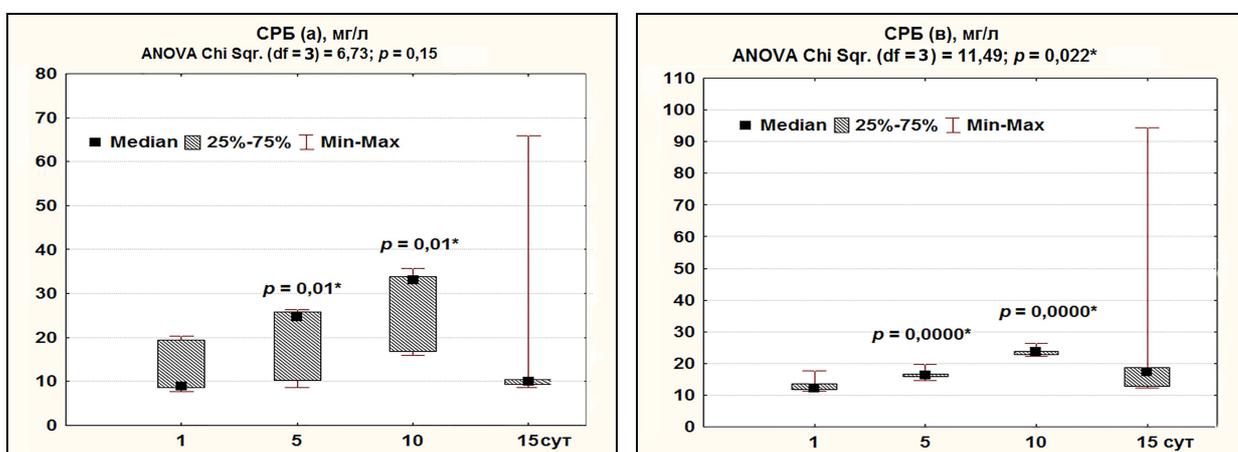
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 5 – Содержание альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы I.



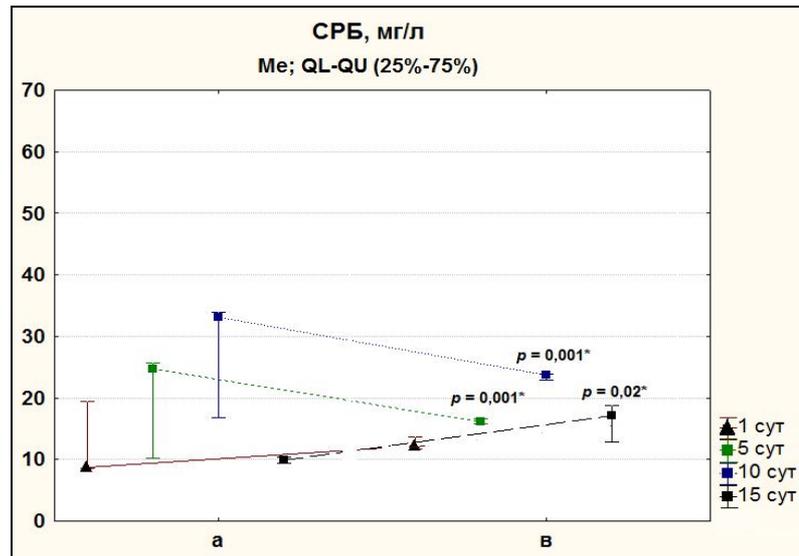
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок.

Рисунок 6 – Сравнение содержания альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы I



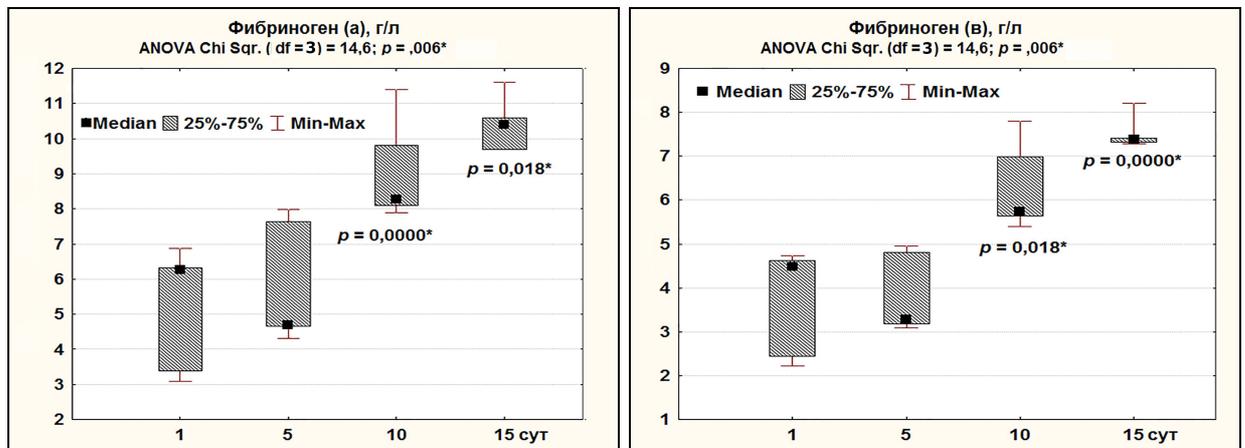
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 7 – Содержание С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы I



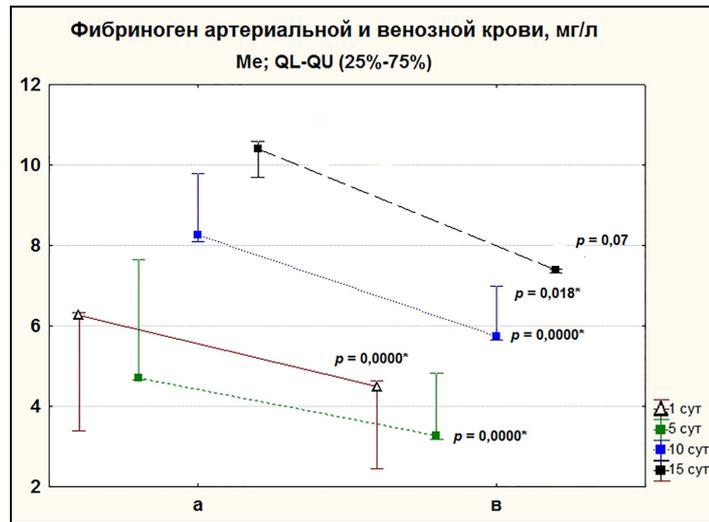
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок.

Рисунок 8 – Сравнение содержания С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы I



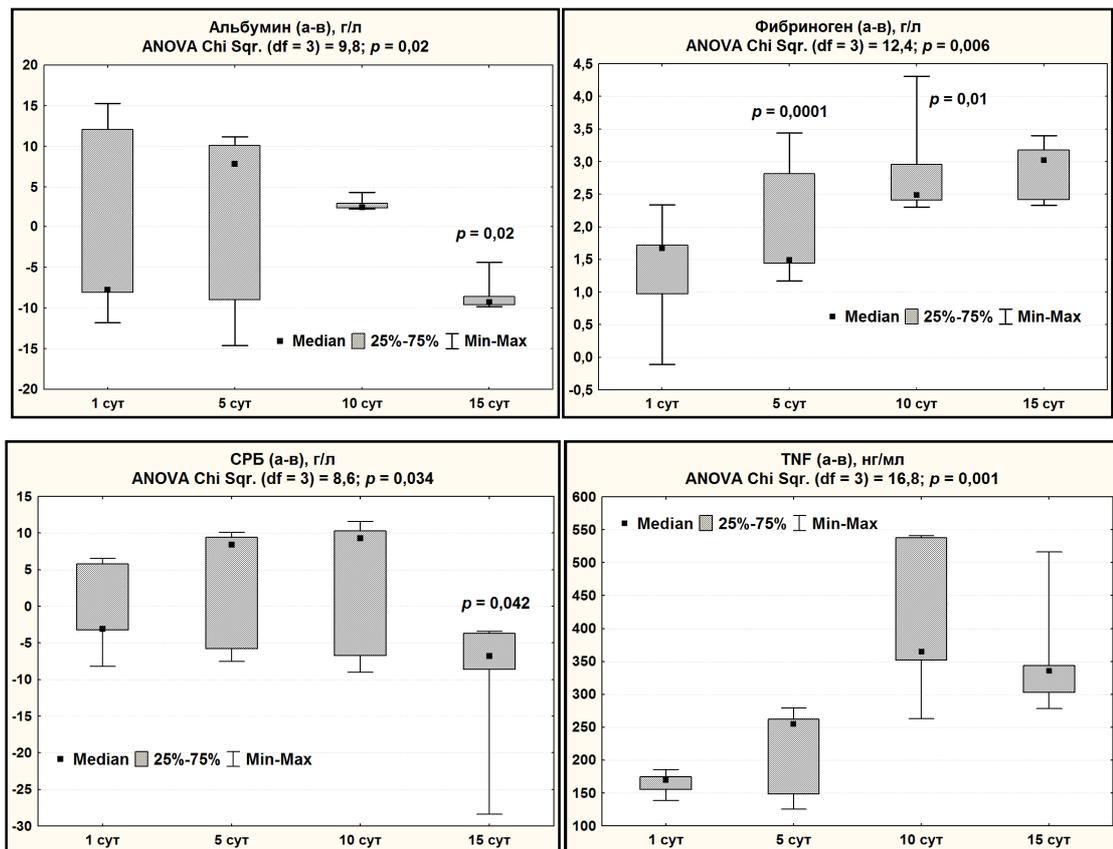
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 9 – Содержание фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы I



Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок.

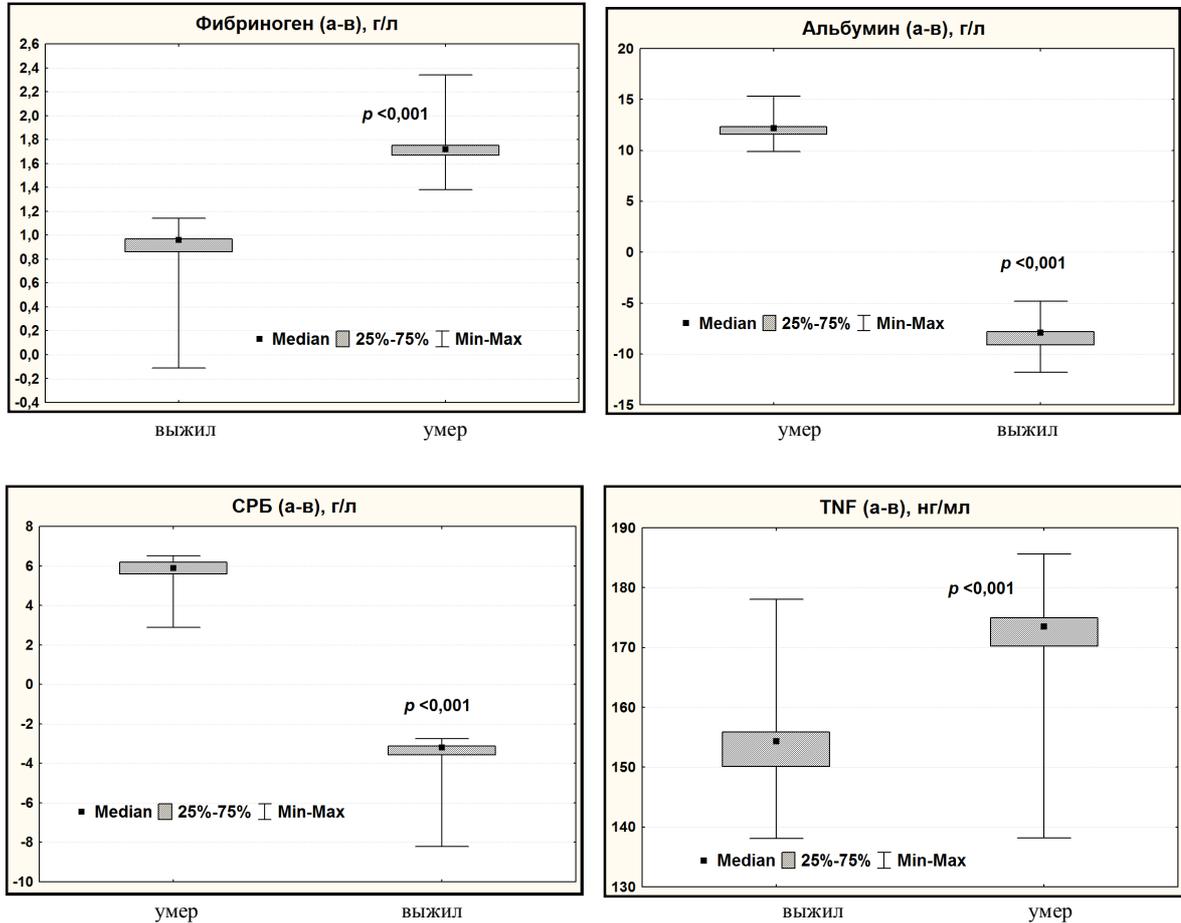
Рисунок 10 – Сравнение содержания фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы I



Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA Фридмана, критерий Вилкоксона).

Рисунок 11– Показатели артериовенозной разницы у пациентов группы I

При сравнении артериовенозной разницы у пациентов группы I с благоприятным и летальным исходом через 1 сут после начала лечения выявлены статистически значимые различия по всем изученным белкам (рисунок 12).



Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Колмогорова – Смирнова).

Рисунок 12 – Показатели артериовенозной разницы у пациентов группы I с благоприятным и летальным исходом

По данным корреляционного анализа (Спирмен), в группе I через 1, 5 и 10 сут после начала лечения выявлялись статистически значимые слабые, средние и сильные стохастические связи (таблицы 4, 5 и 6).

Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I (n = 70) через 1 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
АДд & СРБ (а)	0,25	2,13	0,04
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,86	13,65	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (а)	-0,65	-7,05	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,78	10,40	0,0000
Фибриноген (а) & СРБ (а)	-0,77	-9,97	0,0000
Фибриноген (а) & СРБ (в)	-0,65	-7,09	0,0000
Фибриноген (а) & TNF (а)	-0,42	-3,81	0,0003
Фибриноген (а) & TNF (в)	-0,69	-7,92	0,0000
Фибриноген (в) & TNF (а)	-0,33	-2,92	0,005
Фибриноген (в) & TNF (в)	-0,65	-7,02	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,73	8,84	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (в)	0,63	6,71	0,0000
Альбумин (а) & TNF (а)	0,63	6,65	0,0000
Альбумин (а) & TNF (в)	0,76	9,61	0,0000
Альбумин (в) & СРБ (а)	-0,71	-8,25	0,0000
Альбумин (в) & СРБ (в)	-0,54	-5,36	0,0000
Альбумин (в) & TNF (а)	-0,42	-3,86	0,0003
Альбумин (в) & TNF (в)	-0,62	-6,54	0,0000
СРБ (а) & СРБ (в)	0,81	11,57	0,0000
СРБ (а) & TNF (а)	0,48	4,55	0,0000
СРБ (а) & TNF (в)	0,73	8,71	0,0000
СРБ (в) & TNF (а)	0,36	3,21	0,002
СРБ (в) & TNF (в)	0,69	7,96	0,0000
TNF (а) & TNF (в)	0,67	7,36	0,0000

Примечание: Корреляционные связи статистически значимы при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.

Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I через 5 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t(N-2)	p-уровень
Адс & SpO ₂	0,44	3,04	0,004
SpO ₂ & Лейкоциты	0,39	2,62	0,01
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,93	15,72	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (а)	-0,66	-5,37	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,77	7,43	0,0000
Фибриноген (а) & СРБ (а)	-0,56	-4,22	0,0001
Фибриноген (а) & TNF (а)	-0,59	-4,56	0,0001
Фибриноген (а) & TNF (в)	-0,52	-3,76	0,0006
Фибриноген (в) & Альбумин (а)	-0,63	-4,95	0,0000
Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,77	7,39	0,0000
Фибриноген (в) & СРБ (а)	-0,57	-4,27	0,0001
Фибриноген (в) & TNF (а)	-0,54	-3,98	0,0003
Фибриноген (в) & TNF (в)	-0,52	-3,75	0,0006
Альбумин (а) & Альбумин (в)	-0,75	-6,95	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,82	8,68	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (в)	0,32	2,10	0,043
Альбумин (а) & TNF (а)	0,80	8,26	0,0000
Альбумин (а) & TNF (в)	0,73	6,64	0,0000
Альбумин (в) & СРБ (а)	-0,67	-5,52	0,0000
Альбумин (в) & TNF (а)	-0,68	-5,74	0,0000
Альбумин (в) & TNF (в)	-0,68	-5,66	0,0000
СРБ (а) & СРБ (в)	0,44	3,03	0,0044
СРБ (а) & TNF (а)	0,79	7,84	0,0000
СРБ (а) & TNF (в)	0,84	9,74	0,0000
TNF (а) & TNF (в)	0,87	10,90	0,0000

Примечание: Корреляционные связи статистически значимы при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.

Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I через 10 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
АДс & СРБ (в)	0,50	2,62	0,02
АДд & Лейкоциты	-0,51	-2,63	0,02
ЧСС & TNF (в)	-0,46	-2,33	0,03
SpO ₂ & Лейкоциты	0,45	2,25	0,04
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,86	7,58	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (а)	-0,55	-2,95	0,0080
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,71	4,51	0,0002
Фибриноген (а) & СРБ (а)	-0,55	-2,94	0,0080
Фибриноген (а) & TNF (а)	-0,61	-3,45	0,003
Фибриноген (в) & СРБ (а)	-0,47	-2,36	0,03
Фибриноген (в) & TNF (а)	-0,55	-2,95	0,01
Фибриноген (в) & TNF (в)	-0,58	-3,21	0,004
Альбумин (а) & Альбумин (в)	-0,64	-3,76	0,0012
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,81	6,09	0,0000
Альбумин (а) & TNF (а)	0,76	5,28	0,0000
Альбумин (а) & TNF (в)	0,89	8,55	0,0000
Альбумин (в) & СРБ (в)	0,43	2,11	0,0478
СРБ (а) & TNF (а)	0,76	5,24	0,0000
СРБ (а) & TNF (в)	0,77	5,38	0,0000
TNF (а) & СРБ (а)	0,76	5,24	0,0000
TNF (а) & TNF (в)	0,79	5,73	0,0000
TNF (в) & ЧСС	-0,46	-2,33	0,03
TNF (в) & СРБ (а)	0,77	5,38	0,0000
TNF (в) & TNF (а)	0,79	5,73	0,0000

Примечание: Корреляционные связи статистически значимы при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.

Как правило, на графиках имелись два множества стохастических связей, соответствующих пациентам с благоприятным и летальным исходом (рисунок 13).

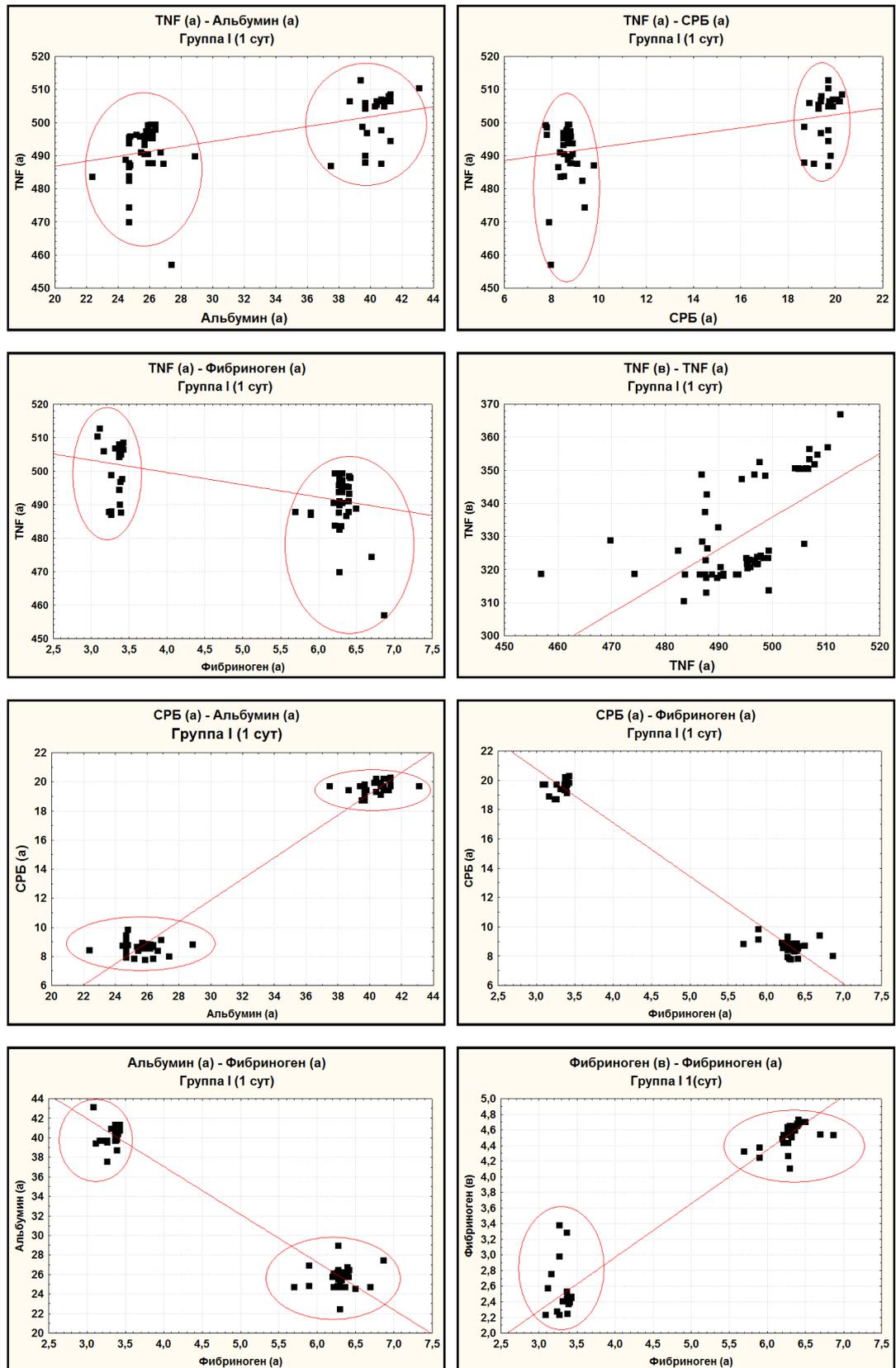


Рисунок 13 – Сильные корреляционные связи между лабораторными показателями пациентов группы I через 1 сут после начала лечения (по Спирмену)

Это свидетельствовало о выраженной неоднородности группы, о возможности выявления предикторов и дискриминации по исходу лечения уже через 1 сут после его начала.

Парное сравнение лабораторных показателей показало, что в группе I через 1 сут лечения у пациентов с последующим летальным исходом было статистически значимо выше содержание фибриногена, СРБ и фактора некроза опухоли (определенных в артериальной и венозной крови), но ниже содержание альбумина (определенного в артериальной и венозной крови) (таблица 7).

Таблица 7 – Результаты сравнения изученных показателей у пациентов группы I с благоприятным и неблагоприятным исходом через 1 сут, *Me (QL–QU)*

Независимые переменные	Зависимая переменная (исход)		Уровень <i>p</i>
	благоприятный (n = 27)	летальный (n = 43)	
АДс, мм рт. ст.	120 (110–130)	120 (110–130)	> 0,10
АДд, мм рт. ст.	70 (70–80)	70 (70–80)	> 0,10
ЧСС, мин-1	98 (92–102)	98 (92–104)	> 0,10
SpO ₂ , %	96 (95–97)	95 (95–97)	> 0,10
Лейкоциты, 10 ⁹ кл./л	13,2 (7,6–17,4)	14,3 (6,8–17,6)	> 0,10
Фибриноген (а), г/л	3,4 (3,3–3,4)	6,3 (6,3–6,4)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	2,4 (2,4–2,5)	4,6 (4,5–4,7)	< 0,001*
Альбумин (а), г/л	40,7 (39,7–41,1)	25,8 (24,8–26,2)	< 0,001*
Альбумин (в), г/л	28,5 (27,5–28,9)	23,8 (23,7–24,1)	< 0,001*
СРБ (а), мг/л	240 (210–250)	310 (290–320)	< 0,001*
СРБ (в), мг/л	205 (190–220)	250 (240–260)	< 0,001*
TNF (а), нг/мл	595,2 (587,7–596,2)	605,9 (596,7–606,7)	< 0,001*
TNF (в), нг/мл	420,7 (418,4–422,7)	450,4 (448,3–451,7)	< 0,001*

Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Колмогорова-Смирнова для двух независимых выборок). *Me* – медиана, *QL* – нижний, *QU* – верхний квартили.

Таким образом, группы с благоприятным и летальным исходом статистически значимо отличались по содержанию фибриногена, альбумина, СРБ

и фактора некроза опухоли, определенных в артериальной и венозной крови.

Корреляционный анализ показал наличие существенных различий структуры связанных пар переменных у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом АС (таблица 8).

Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа переменных через 1 сут после начала лечения при различных исходах заболевания у пациентов группы I

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
Благоприятный исход (n = 27)			
*АДс & АДд	0,58	3,55	0,002
АДд & Фибриноген (в)	0,40	2,17	0,039
SpO ₂ & Лейкоциты	-0,63	-4,06	0,000
Лейкоциты & SpO ₂	-0,63	-4,060	0,000
*Фибриноген (а) & СРБ (а)	0,55	3,30	0,003
Альбумин (а) & Альбумин (в)	0,52	3,05	0,005
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,48	2,74	0,011
*Альбумин (а) & TNF (а)	0,47	2,68	0,013
Альбумин (а) & TNF (в)	0,46	2,55	0,017
Альбумин (в) & СРБ (а)	0,39	2,11	0,045
Альбумин (в) & TNF (в)	0,40	2,16	0,040
*СРБ (а) & СРБ (в)	0,42	2,32	0,029
СРБ (а) & TNF (а)	0,49	2,80	0,010
СРБ (а) & TNF (в)	0,59	3,66	0,001
СРБ (в) & TNF (а)	0,41	2,26	0,033
*TNF (а) & TNF (в)	0,79	6,47	0,000
Неблагоприятный исход (n = 43)			
*АДс & АДд	0,45	3,23	0,002
SpO ₂ & Альбумин (а)	-0,31	-2,05	0,047
SpO ₂ & Альбумин (в)	-0,35	-2,38	0,022
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,63	5,15	0,000
*Фибриноген (а) & СРБ (а)	-0,38	-2,66	0,011
Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,33	2,24	0,030

Продолжение таблицы 8

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t(N-2)	p-уровень
Фибриноген (в) & TNF (а)	0,36	2,47	0,018
*Альбумин (а) & TNF (а)	0,36	2,48	0,017
*СРБ (а) & СРБ (в)	0,55	4,21	0,000
*TNF (а) & TNF (в)	0,36	2,49	0,017
Корреляционные связи (слабые, средние и сильные) статистически значимы при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Структура парных корреляционных связей между группами значительно различается, * – одинаковые пары связей.			

При благоприятном исходе выявлялось 9 слабых ($R < 0,5$), 6 средних ($0,5 \leq R < 0,70$) и 1 сильная ($R \geq 0,70$) статистически значимых связей (пар признаков), а при неблагоприятном исходе – 2 слабых и 6 средних связей (таблица 8).

Для объективного исследования внутренних связей изученных независимых переменных у пациентов с АС нами дополнительно использовался кластерный анализ и многомерное шкалирование (ММШ). Проводилось наложение результатов, полученных с помощью иерархического кластерного анализа, на карту, полученную с помощью методов ММШ (рисунок 14).

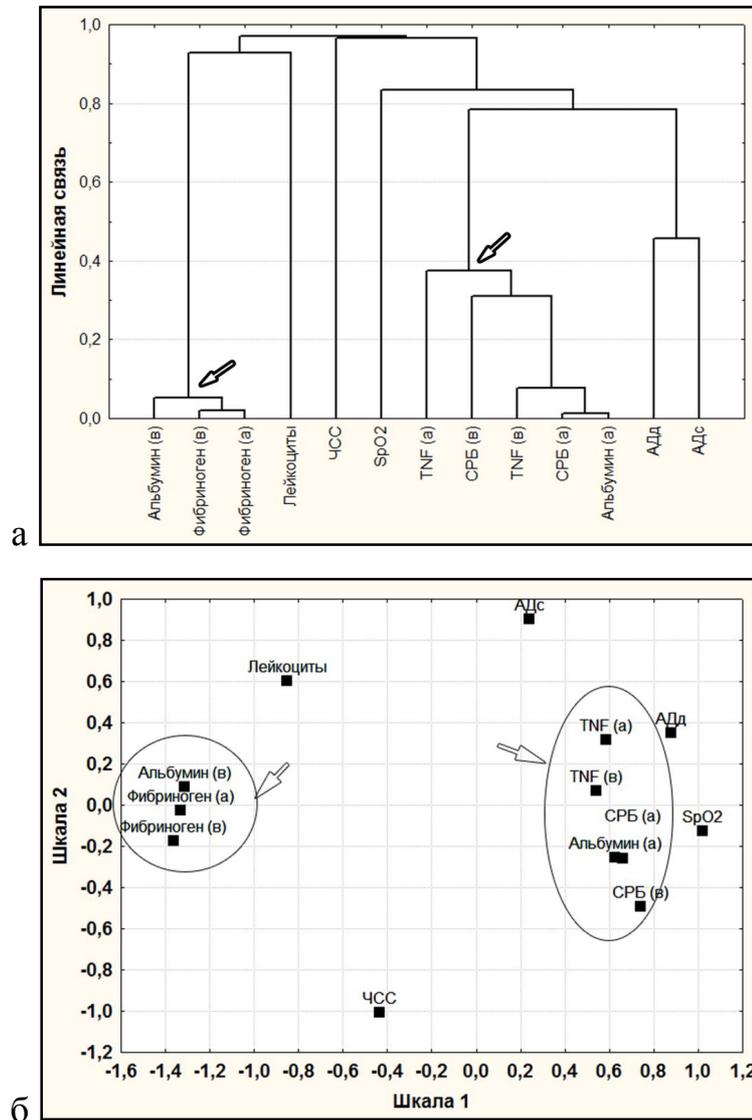


Рисунок 14 – Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) изученных параметров у пациентов группы I через 1 сут после начала лечения

Результат наложения свидетельствовал о том, что имелись признаки, расположенные рядом и реально соответствующие их взаимодействию в действительности, изученные параметры группировались в два устойчивых кластера: 1) альбумин (определенный в венозной крови), фибриноген (определенный в артериальной и венозной крови); 2) фактор некроза опухоли (определенный в артериальной и венозной крови), СРБ (определенный в артериальной и венозной крови) и альбумин (определенный в артериальной

крови) (рисунок 14 а, б).

Диаграмма рассеяния Шепарда является графиком зависимости воспроизведенных расстояний от исходных расстояний между признаками. Если большинство точек располагались сгруппировано вблизи ступенчатой линии, то это свидетельствовало о том, что найденная при ММШ двумерная конфигурация была вполне адекватна исходным данным (это наглядно демонстрируется на рисунке 15).

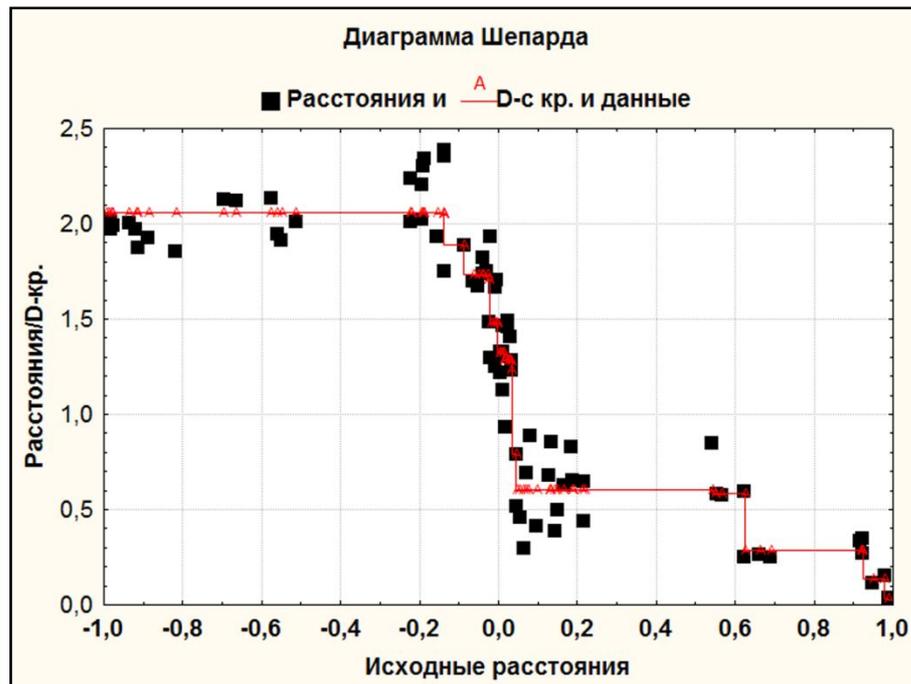


Рисунок 15 – График зависимости воспроизведенных расстояний от исходных расстояний при многомерном шкалировании в группе I

Полученная при кластер-анализе и подтвержденная ММШ группировка признаков, отражала пространственную структуру изученных признаков через 1 сутки после начала лечения и позволяла, в дальнейшем, сравнивать группу I и II по срокам.

Очень наглядно распределение и связь признаков в пространстве представлено на 3D-изображении (рисунок 16). Видны отчетливые кластеры близко расположенных значений.

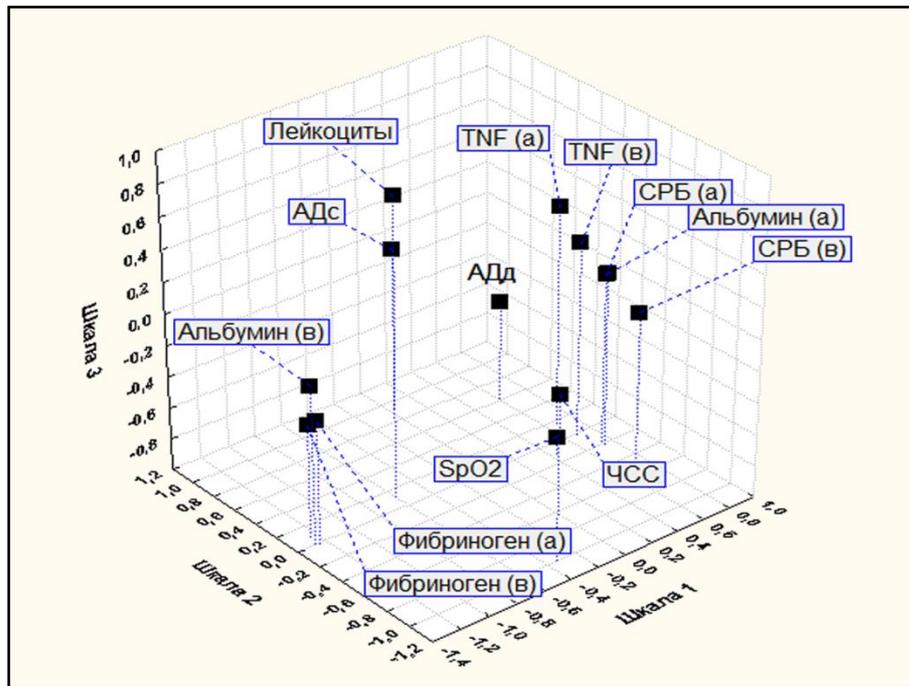


Рисунок 16 – Пространственное распределение признаков при многомерном шкалировании в группе I

Следовательно, использованный в настоящем исследовании комплексный многомерный анализ позволил выявить новые объективные данные, характеризующие течение АС при базовом лечении. Какие представители выявленных кластеров могут прогнозировать исход благоприятного или неблагоприятного исхода АС при таком лечении определялось с помощью дискриминантного анализа.

Дискриминантный анализ показал, что среди всех претендентов предикторами летального исхода через 1 сутки лечения являются: 1) СРБ, 2) фибриноген, 3) альбумин и 4) фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови пациентов. Остальные показатели таковыми не являлись ($p > 0,05$). То есть, в группе I (при базовом лечении) не все признаки, входящие в кластеры, несмотря на внутренние связи, выявленные при ММШ, определяли исход течения заболевания (таблица 9).

Таблица 9 – Результаты определения статистически значимых предикторов с помощью дисперсионного анализа

Переменные	Параметры дискриминантного анализа			
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level
АДс	0,00	0,99	0,43	0,52
АДд	0,00	0,95	2,95	0,09
ЧСС	0,00	0,97	1,59	0,21
SpO ₂	0,00	1,00	0,10	0,75
Лейкоциты	0,00	1,00	0,24	0,63
Фибриноген (а)	0,00	0,73	20,26	0,0000*
Фибриноген (в)	0,00	0,98	1,03	0,31
Альбумин (а)	0,00	0,80	14,18	0,0004*
Альбумин (в)	0,00	1,00	0,15	0,70
СРБ (а)	0,00	0,57	41,49	0,0000*
СРБ (в)	0,00	0,94	3,75	0,06
TNF (а)	0,00	0,83	11,17	0,0015*
TNF (в)	0,00	1,00	0,03	0,86
Примечание: * Статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода.				

На основании этих предикторов можно построить прогностическую модель с высоким уровнем корректного предсказания исхода абдоминального сепсиса. Наибольшей силой обладали СРБ и фибриноген, определенные в артериальной крови (таблица 10).

Таблица 10 – Предикторы модели предсказания исхода критического состояния абдоминального сепсиса

Предикторы	Wilks'	Partial	F-remove	p-level
СРБ (а)	0,01	0,59	44,29	0,0000
Фибриноген (а)	0,00	0,66	33,66	0,0000
Альбумин (а)	0,00	0,78	18,78	0,0001
TNF (а)	0,00	0,89	7,79	0,007
Примечание: Wilks' Lambda = 5130,8; $p < 0,0000$.				

Таким образом, через 1 сут в группе I статистически значимыми предикторами исхода были С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови.

С помощью построения ROC-кривой удалось оценить чувствительность, специфичность и пороги отсечения выявленных предикторов зависимо от них исхода лечения (таблицы 11 и 12).

Таблица 11 – Результаты ROC-анализа предикторов в группе I через 1 сут лечения

С-реактивный белок	Результаты
Площадь под кривой (AUC)	1,0
95 % доверительный интервал	0,94–1,0
Уровень значимости p (Area = 0,5)	$p = 0,0000$
Порог отсечения	> 98 мг/л
Фибриноген	
Площадь под кривой (AUC)	1,0
95 % доверительный интервал	0,95–1,0
Уровень значимости p (Area = 0,5)	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$\geq 5,43$ г/л
Альбумин	
Площадь под кривой (AUC)	1,0
95 % доверительный интервал	0,95–1,0
Уровень значимости p (Area = 0,5)	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$\leq 28,9$ г/л
TNF	
Площадь под кривой (AUC)	0,83
95 % доверительный интервал	0,72–0,91
Уровень значимости p (Area = 0,5)	z -критерий = 5,44; $p < 0,0001$
Порог отсечения	$> 499,3$ нг/мл

Таблица 12 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) предикторов по данным ROC-анализа в группе I через 1 сут лечения

Предикторы	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
СРБ	87,2–100	91,8–100
Фибриноген	87,2–100	91,8–100
Альбумин	87,2–100	91,8–100
TNF	46,0–83,5	91,8–100
Примечание: ДИ – 95 % доверительный интервал.		

Таким образом, в группе I, по данным дискриминантного и ROC-анализа, если у пациента с АС в артериальной крови показатель СРБ больше 98 мг/л, фибриногена больше 5,43 г/л, альбумина меньше 28,9 г/л и фактор некроза опухоли больше 499,3 нг/мл, то вероятность летального исхода в этом случае статистически значимо выше, чем благоприятного исхода.

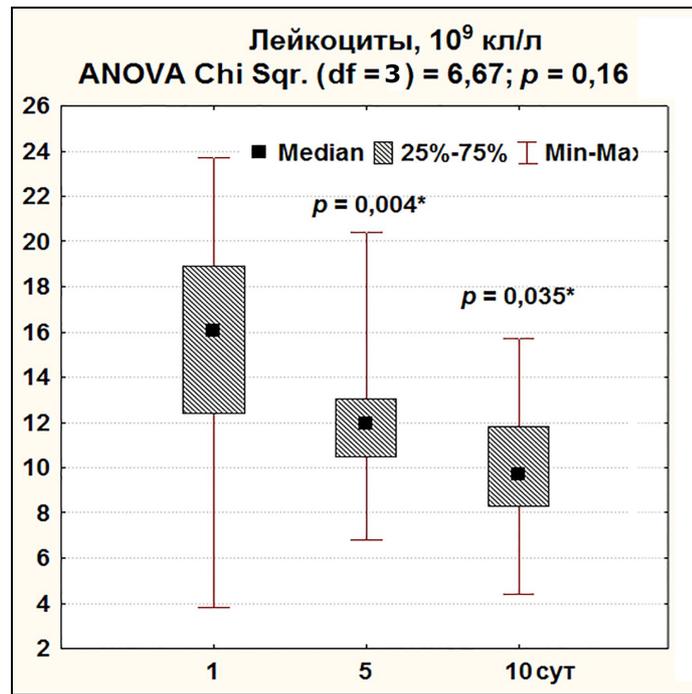
3.2 Динамика прогностически значимых лабораторных маркеров абдоминального сепсиса при использовании этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина

В схему лечения пациентов группы II (n = 70) было включено внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина. Показатели сердечно-сосудистой и дыхательной систем (ИВЛ) (таблица 13), а также содержание в периферической крови лейкоцитов, по данным дисперсионного анализа (ANOVA Фридмана), в течение наблюдаемого периода, как и в группе I, статистически значимо не изменялись. При парном сравнении через 5 сут количество лейкоцитов статистически значимо снижалось (рисунок 17).

Таблица 13 – Переменные, отражающие работу сердечнососудистой и дыхательной систем организма у пациентов группы II, *Me (QL–QU)*

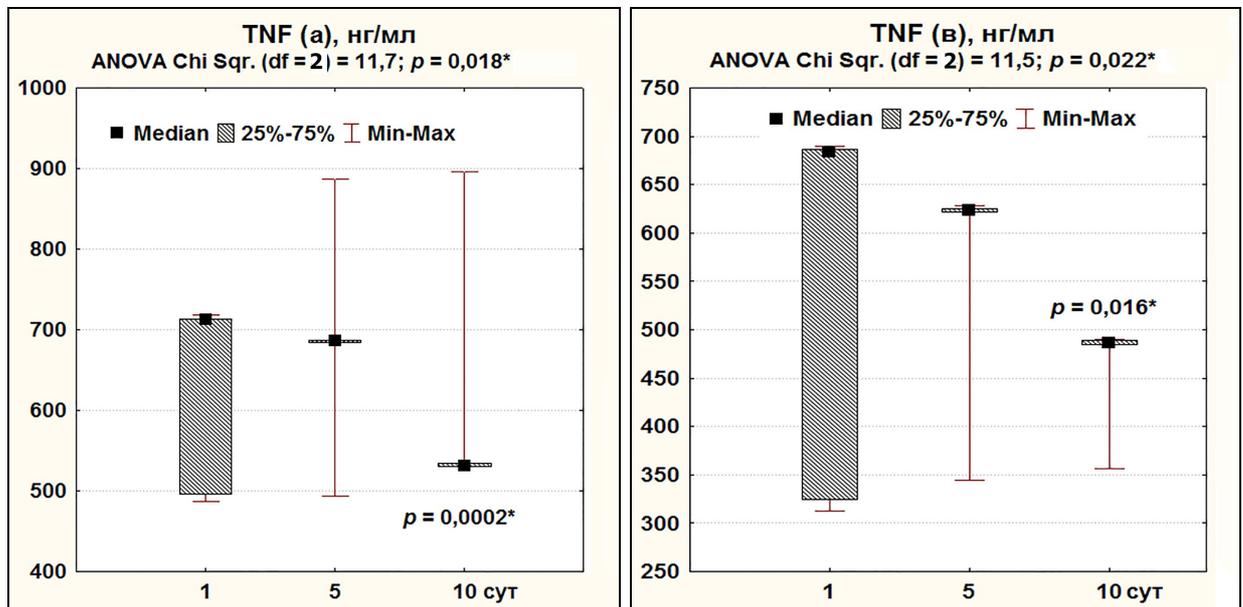
Переменные	Временные точки проведения анализа, сут		
	1 (n = 70)	5 (n = 44)	10 (n = 25)
АД (с), мм рт. ст.	120 (110–130)	120 (110–120)	120 (110–120)
АД (д), мм рт. ст.	80 (70–80)	70 (70–80)	70 (70–80)
ЧСС, мин ⁻¹	98 (92–103)	88 (82–94)	84 (80–90)
ЧДД, мин ⁻¹	ИВЛ	ИВЛ	ИВЛ
SpO ₂ , %	96 (95–97)	96,5 (95–97)	97 (97–98)
ANOVA (df = 2)	$\chi^2 = 1,7; p = 0,8^*$ $\chi^2 = 1,3; p = 0,9^*$ $\chi^2 = 2,0; p = 0,8^*$ $\chi^2 = 11,5; p = 0,9^*$ $\chi^2 = 2,7; p = 0,8^*$		
Примечание: * Статистически значимых изменений переменных в течение наблюдения не выявлено (однофакторный дисперсионный анализ Фридмана, $p > 0,05$).			

Остальные изученные показатели имели стабильную статистически значимую динамику (рисунки 17, 18, 19, 20 и 21). Также выявлены статистически значимые различия между показателями в артериальной и венозной крови (рисунки 22 и 23).



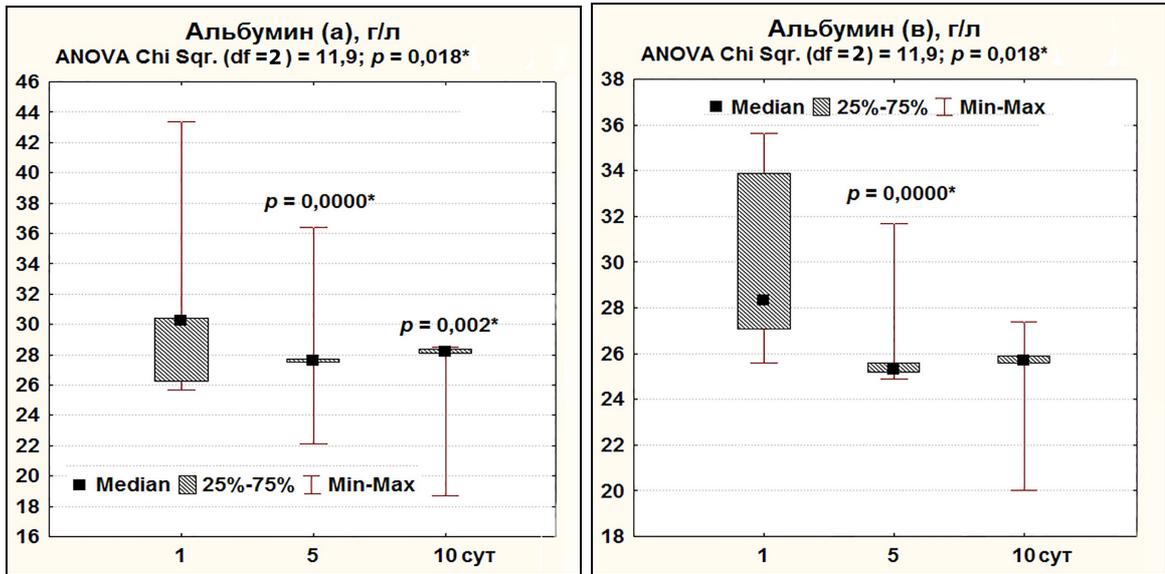
Примечание: Различия статистически значимы ($p < 0,05$), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 17 – Содержание лейкоцитов в венозной крови пациентов группы II



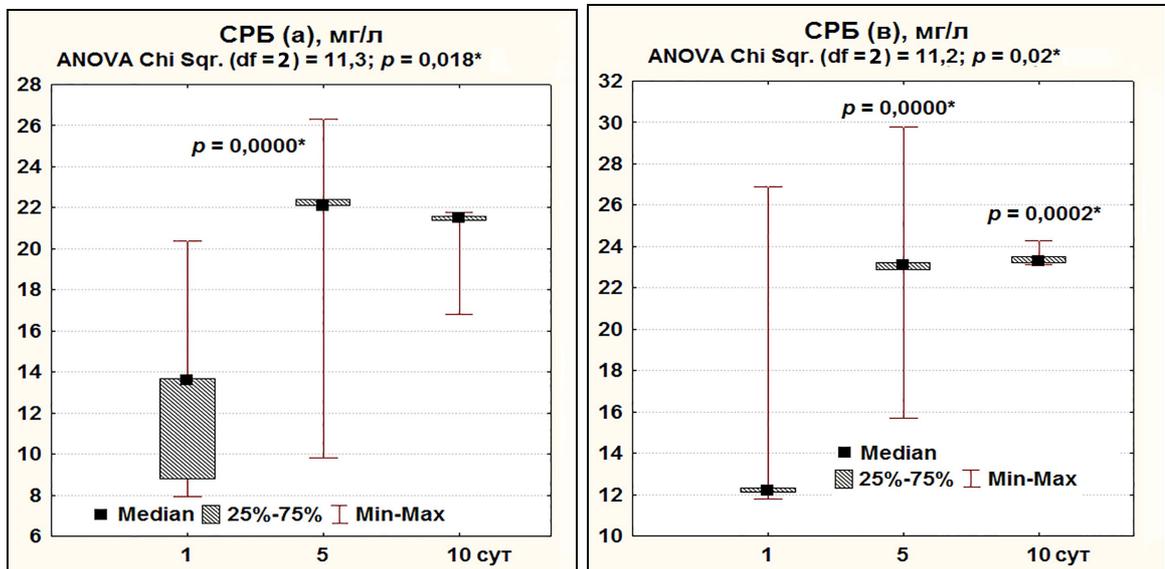
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 18 – Содержание TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы II



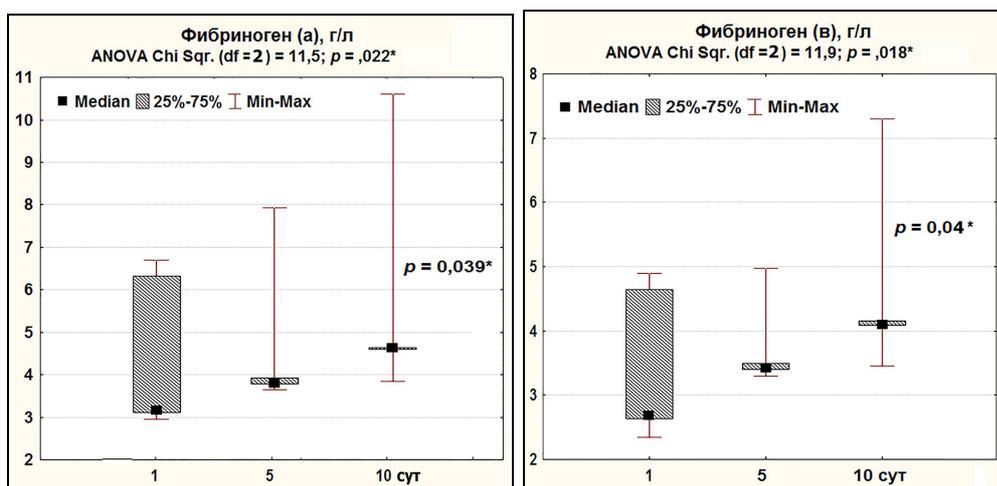
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 19 – Содержание альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы II



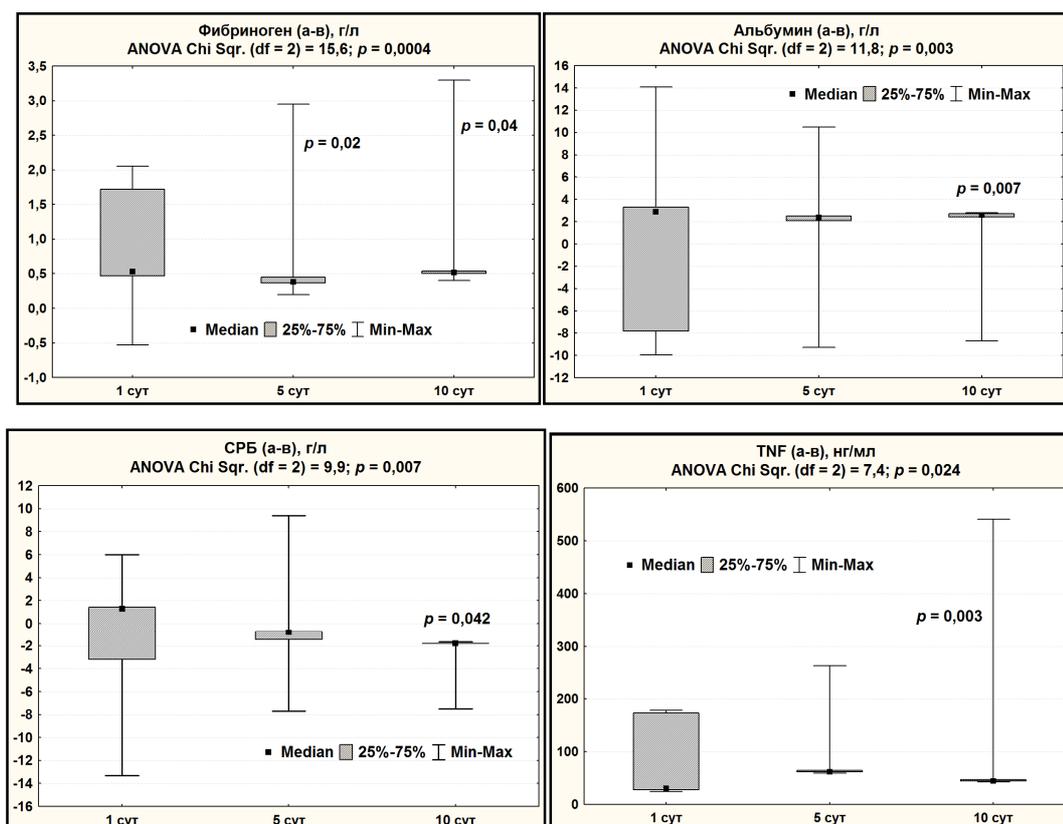
Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

Рисунок 20 – Содержание С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы II



Примечание: * Различия статистически значимы при $p < 0,05$, ANOVA Фридмана (для всего периода наблюдения), критерий Вилкоксона для парного сравнения связанных выборок (предыдущий срок).

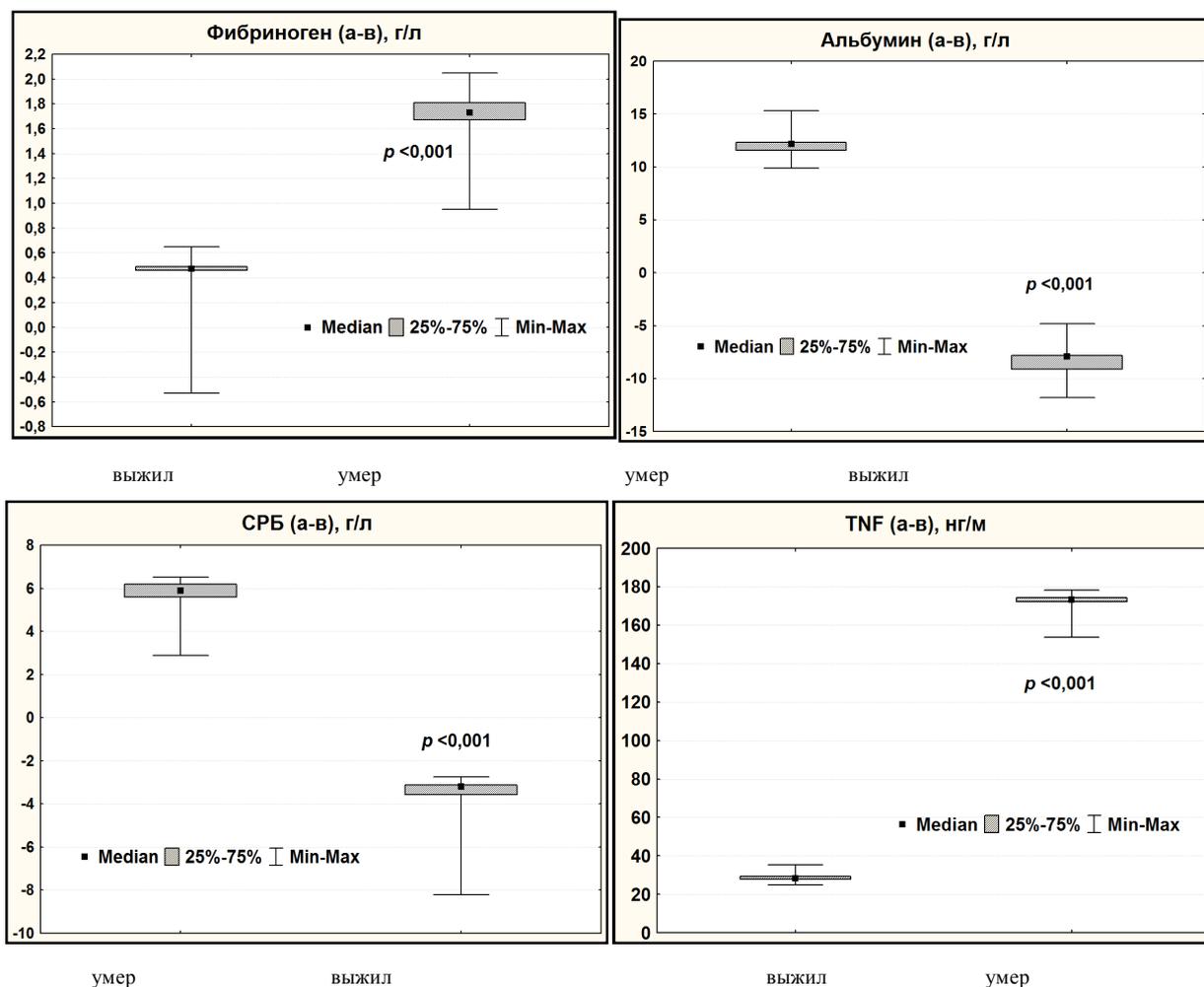
Рисунок 21 – Содержание фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы II



Примечание: Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (ANOVA Фридмана, критерий Вилкоксона).

Рисунок 22 – Показатели артерио-венозной разницы у пациентов группы II

При сравнении показателей в артериальной и венозной крови у пациентов группы II с благоприятным и летальным исходом через 1 сут после начала лечения выявлены статистически значимые различия по всем изученным белкам. Летальный исход сопровождался превышением в артериальной крови части пациентов альбумина, СРБ, фактора некроза опухоли и фибриногена над их венозным содержанием и ростом артериовенозной разницы по всем изученным показателям (рисунок 23).



Примечание: Различия статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Колмогорова – Смирнова).

Рисунок 23 – Содержание изученных лабораторных показателей в артериальной и венозной крови у пациентов группы II с благоприятным и летальным исходом

По данным корреляционного анализа (Спирмен), в группе II через 1, 5 и 10 сут

после начала лечения выявлялись статистически значимые слабые, средние и сильные стохастические связи (таблицы 18, 19 и 20).

Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 1 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
АДс & АДд	0,59	6,00	0,0000
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,90	16,72	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (а)	-0,57	-5,77	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,91	18,17	0,0000
Фибриноген (а) & TNF (а)	-0,69	-7,76	0,0000
Фибриноген (а) & TNF (в)	-0,68	-7,59	0,0000
Фибриноген (в) & Альбумин (а)	-0,63	-6,73	0,0000
Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,85	13,33	0,0000
Фибриноген (в) & СРБ (а)	-0,71	-8,41	0,0000
Фибриноген (в) & TNF (а)	-0,60	-6,26	0,0000
Фибриноген (в) & TNF (в)	-0,61	-6,42	0,0000
Альбумин (а) & Альбумин (в)	-0,53	-5,12	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,81	11,42	0,0000
Альбумин (а) & СРБ (в)	0,53	5,17	0,0000
Альбумин (а) & TNF (а)	0,78	10,38	0,0000
Альбумин (а) & TNF (в)	0,78	10,16	0,0000
Альбумин (в) & СРБ (а)	-0,67	-7,41	0,0000
Альбумин (в) & TNF (а)	-0,64	-6,81	0,0000
Альбумин (в) & TNF (в)	-0,66	-7,18	0,0000
СРБ (а) & СРБ (в)	0,73	8,84	0,0000
СРБ (а) & TNF (а)	0,74	9,14	0,0000
СРБ (а) & TNF (в)	0,73	8,89	0,0000
СРБ (в) & TNF (в)	0,45	4,18	0,0001
TNF (а) & TNF (в)	0,92	19,85	0,0000

Примечание: Корреляционная связь статистически значима при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.

Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 5 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
АДс & АДд	0,42	2,99	0,0047
АДс & Фибриноген (а)	-0,32	-2,17	0,035
АДс & Альбумин (а)	0,41	2,88	0,006
АДс & СРБ (а)	0,35	2,39	0,022
АДд & TNF (а)	-0,32	-2,16	0,037
SpO2 & Альбумин (а)	0,36	2,48	0,02
SpO2 & СРБ (а)	-0,37	-2,60	0,013
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,71	6,57	0,0000
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,60	4,89	0,0000
Фибриноген (а) & TNF (а)	-0,40	-2,80	0,008
Фибриноген (а) & TNF (в)	-0,48	-3,52	0,001
Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,57	4,55	0,0000
Фибриноген (в) & СРБ (а)	-0,39	-2,78	0,008
Фибриноген (в) & TNF (а)	-0,41	-2,94	0,005
Фибриноген (в) & TNF (в)	-0,33	-2,23	0,031
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,51	3,87	0,0004
Альбумин (а) & СРБ (в)	0,51	3,80	0,0005
Альбумин (а) & TNF (а)	0,44	3,16	0,003
Альбумин (а) & TNF (в)	0,31	2,10	0,042
Альбумин (в) & TNF (а)	-0,38	-2,65	0,011
Альбумин (в) & TNF (в)	0,35	2,39	0,022
СРБ (а) & СРБ (в)	0,63	5,23	0,0000
СРБ (а) & TNF (а)	0,56	4,38	0,0001
СРБ (а) & TNF (в)	0,39	2,74	0,009
СРБ (в) & TNF (а)	0,67	5,83	0,0000

Примечание: Корреляционная связь статистически значима при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.

Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 10 сут после начала лечения

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
АДд & Фибриноген (а)	0,42	2,23	0,036
ЧСС & СРБ (в)	0,52	2,96	0,007
Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,67	4,38	0,000
Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,57	3,34	0,003
Фибриноген (а) & СРБ (в)	0,55	3,14	0,005
Фибриноген (а) & TNF (а)	0,54	3,11	0,005
Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,49	2,70	0,013
Фибриноген (в) & СРБ (в)	0,62	3,76	0,001
Фибриноген (в) & TNF (а)	0,60	3,63	0,001
Альбумин (а) & СРБ (а)	0,70	4,70	0,000
Альбумин (а) & TNF (в)	0,54	3,11	0,005
Альбумин (в) & СРБ (в)	0,61	3,68	0,001
СРБ (а) & TNF (в)	0,59	3,54	0,002
СРБ (в) & ЧСС	0,52	2,96	0,007
СРБ (в) & Альбумин (в)	0,61	3,68	0,001
СРБ (в) & TNF (а)	0,68	4,49	0,000
Примечание: Корреляционная связь статистически значима при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Выделены пары с сильными корреляционными связями.			

Как правило, на графиках, как и в группе I, имелись два множества стохастических связей, соответствующих пациентам с благоприятным и летальным исходом (рисунок 24). Однако, в группе II распределение точек на графиках корреляционных связей было плотнее, чем в группе I (рисунки 13 и 24).

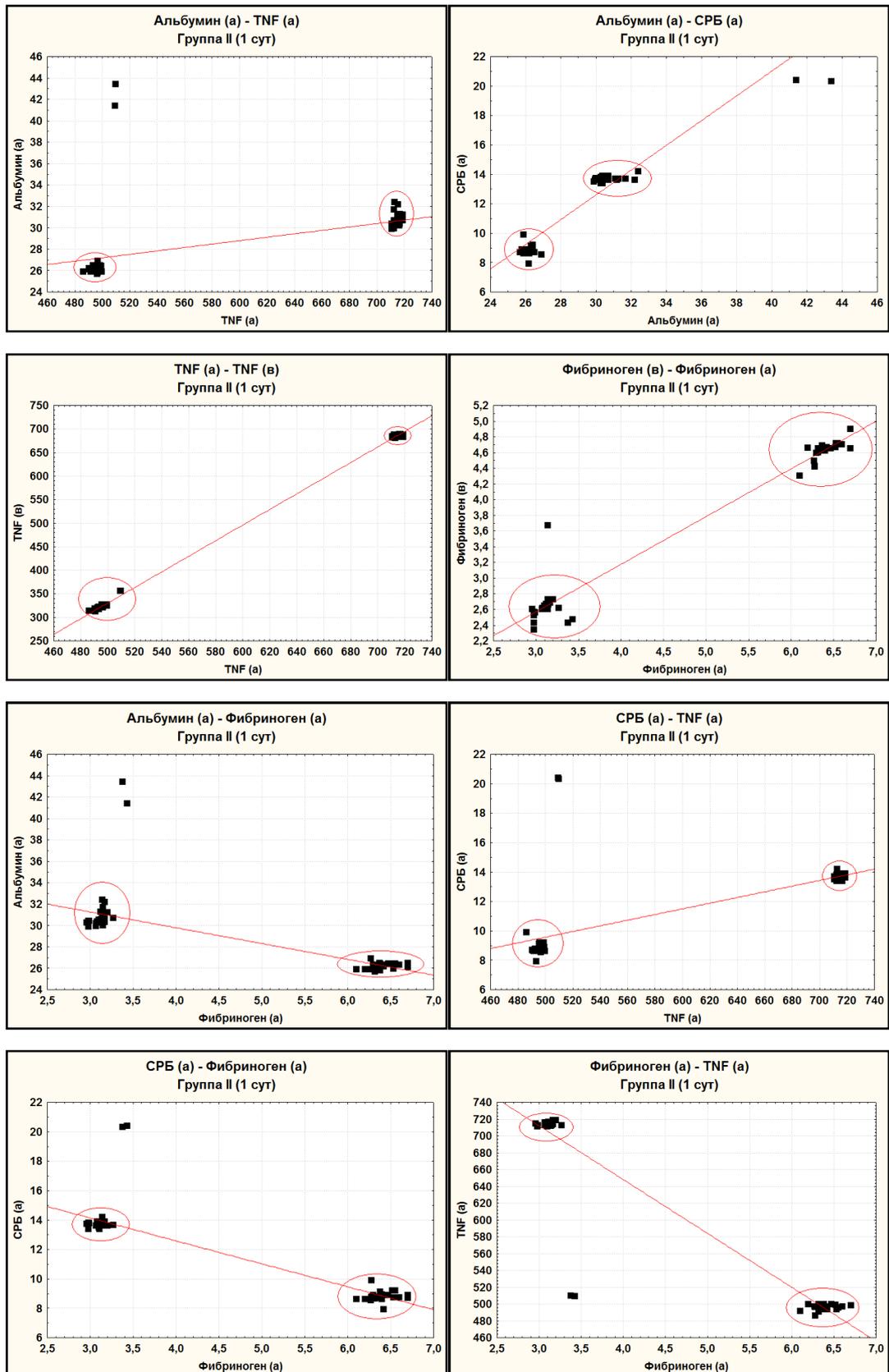


Рисунок 24 – Сильные корреляционные связи между лабораторными показателями пациентов группы II через 1 сут после начала лечения (по Спирмену)

Это свидетельствовало о выраженной неоднородности группы, о возможности выявления предикторов и дискриминации по исходу лечения.

Парное сравнение лабораторных показателей показало, что в группе II, как и в группе I, через 1 сут после начала лечения, у пациентов с летальным исходом было статистически значимо выше содержание фибриногена, СРБ, фактора некроза опухоли (в артериальной и венозной крови), но ниже альбумина (в артериальной крови) (таблица 17).

Таким образом, в группе II пациенты с благоприятным и летальным исходом статистически значимо отличались по содержанию фибриногена, альбумина, СРБ и фактора некроза опухоли артериальной и венозной крови.

Как и в группе I, корреляционный анализ показал наличие существенных различий структуры связанных пар у пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом АС (таблицы 18 и 19).

Таблица 17 – Результаты сравнения изученных переменных у пациентов группы II с благоприятным и неблагоприятным исходом через 1 сут, $Me (QL-QU)$

Независимые переменные	Зависимая переменная (исход)		Уровень p
	благоприятный (n = 39)	летальный (n = 31)	
АДс, мм рт. ст.	120,0 (110,0–120,0)	120,0 (120,0–130,0)	> 0,10
АДд, мм рт. ст.	70,0 (70,0–80,0)	80,0 (70,0–80,0)	> 0,10
ЧСС, мин ⁻¹	97,0 (90,0–103,0)	98,0 (92,0–103,0)	> 0,10
SpO ₂ , %	96,0 (95,0–97,0)	96,0 (95,0–97,0)	> 0,10
Лейкоциты, 10 ⁹ кл./л	16,8 (12,7–19,2)	15,8 (10,4–18,7)	> 0,10
Фибриноген (а), г/л	3,1 (3,1–3,1)	6,4 (6,3–6,4)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	2,6 (2,6–2,7)	4,7 (4,6–4,7)	< 0,001*
Альбумин (а), г/л	30,4 (30,3–30,7)	26,2 (25,9–26,4)	< 0,001*
Альбумин (в), г/л	33,9 (33,8–34,2)	27,1 (26,9–27,5)	< 0,001*
СРБ (а), мг/л	210 (210–230)	280 (275–292)	< 0,001*
СРБ (в), мг/л	185 (187–208)	234 (234–259)	< 0,001*
TNF (а), нг/мл	496,2 (493,4–498,4)	613,7 (612,5–615,7)	< 0,001*

Продолжение таблицы 17

Независимые переменные	Зависимая переменная (исход)		Уровень p
	благоприятный (n = 39)	летальный (n = 31)	
TNF (в), нг/мл	322,8 (320,7–325,4)	585,2 (584,3–587,2)	< 0,001*
Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Колмогорова – Смирнова для двух независимых выборок). Me – медиана, QL – нижний, QU – верхний квантили.			

При благоприятном исходе выявлялось 9 слабых ($R < 0,5$), 8 средних ($0,5 \leq R < 0,70$) и 2 сильных ($R \geq 0,70$) статистически значимых связей (пар признаков), а при неблагоприятном исходе – 4 слабых и 3 средних и 3 сильных связей (таблица 18).

Количество выявленных корреляционных связей различалось между группой I и группой II как по количеству пар (таблица 16), так и по переменным, формирующим эти пары (см. таблицы 18 и 19).

Таблица 18 – Сравнение структуры парных связей независимых переменных в группе I и группе II

Группы, исход	Структура парных связей		
	слабые	средние	сильные
I – благоприятный	9	6	1
I – неблагоприятный	2	6	0
II – благоприятный	9	8	2
II – неблагоприятный	4	3	3

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа переменных через 1 сут после начала лечения при различных исходах заболевания у пациентов группы II

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
Благоприятный исход (n = 39)			
*АДс & АДд	0,54	3,86	0,000
АДд & Альбумин (а)	0,42	2,78	0,008
АДд & Альбумин (в)	0,38	2,49	0,018
Лейкоциты & TNF (а)	0,35	2,24	0,031
Лейкоциты & TNF (в)	0,32	2,03	0,049
*Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,82	8,57	0,000
Фибриноген (а) & Альбумин (а)	0,59	4,44	0,000
*Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,65	5,25	0,000
Фибриноген (а) & TNF (в)	0,35	2,28	0,028
Фибриноген (в) & Альбумин (а)	0,54	3,90	0,000
*Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,61	4,74	0,000
Фибриноген (в) & TNF (а)	0,48	3,29	0,002
Фибриноген (в) & TNF (в)	0,43	2,88	0,007
Альбумин (а) & Альбумин (в)	0,84	9,26	0,000
*Альбумин (а) & TNF (а)	0,33	2,14	0,039
Альбумин (в) & TNF (а)	0,52	3,67	0,001
Альбумин (в) & TNF (в)	0,42	2,85	0,007
СРБ (а) & СРБ (в)	0,60	4,53	0,000
TNF (а) & TNF (в)	0,62	4,80	0,000
Неблагоприятный исход (n = 31)			
*АДс & АДд	0,65	4,57	0,000
Лейкоциты & ЧСС	0,49	3,03	0,005
*Фибриноген (а) & Фибриноген (в)	0,77	6,44	0,000
*Фибриноген (а) & Альбумин (в)	0,65	4,63	0,000
*Фибриноген (в) & Альбумин (в)	0,60	4,00	0,000
*Альбумин (а) & TNF (а)	0,47	2,85	0,008
Альбумин (а) & TNF (в)	0,45	2,74	0,010

Продолжение таблицы 19

Связанные пары	Результат анализа		
	R	t (N-2)	p-уровень
*СРБ (а) & СРБ (в)	0,90	11,06	0,000
СРБ (а) & TNF (в)	0,43	2,55	0,016
СРБ (в) & TNF (в)	0,38	2,23	0,034
*TNF (а) & TNF (в)	0,87	9,62	0,000
Примечание: Корреляционная связь статистически значима при $p < 0,05$ (метод Спирмена). Структура парных корреляционных связей между группами различалась, * – одинаковые пары связей.			

Все это свидетельствовало о том, что дополнительное лечение этилметилгидроксипиридином сукцината и глутамином (в/в) оказывало влияние на структуры корреляционных связей между изученными переменными.

Для объективного исследования и более наглядного представления внутренних связей изученных переменных у пациентов группы II нами также использовался кластерный анализ и многомерное шкалирование (ММШ) (рисунок 25).

Результат наложения графиков кластерного дерева и ММШ свидетельствовал о том, что, как и в группе I, имелись признаки, расположенные рядом и реально соответствующие их взаимодействию в действительности, изученные параметры группировались в четыре кластера: 1) альбумин (в венозной крови), фибриноген (в артериальной и венозной крови); 2) фактор некроза опухоли (в артериальной и венозной крови), СРБ (в артериальной и венозной крови), альбумин (в артериальной крови) и SpO₂, 3) ЧСС и лейкоциты, 4) АДс и АДд.

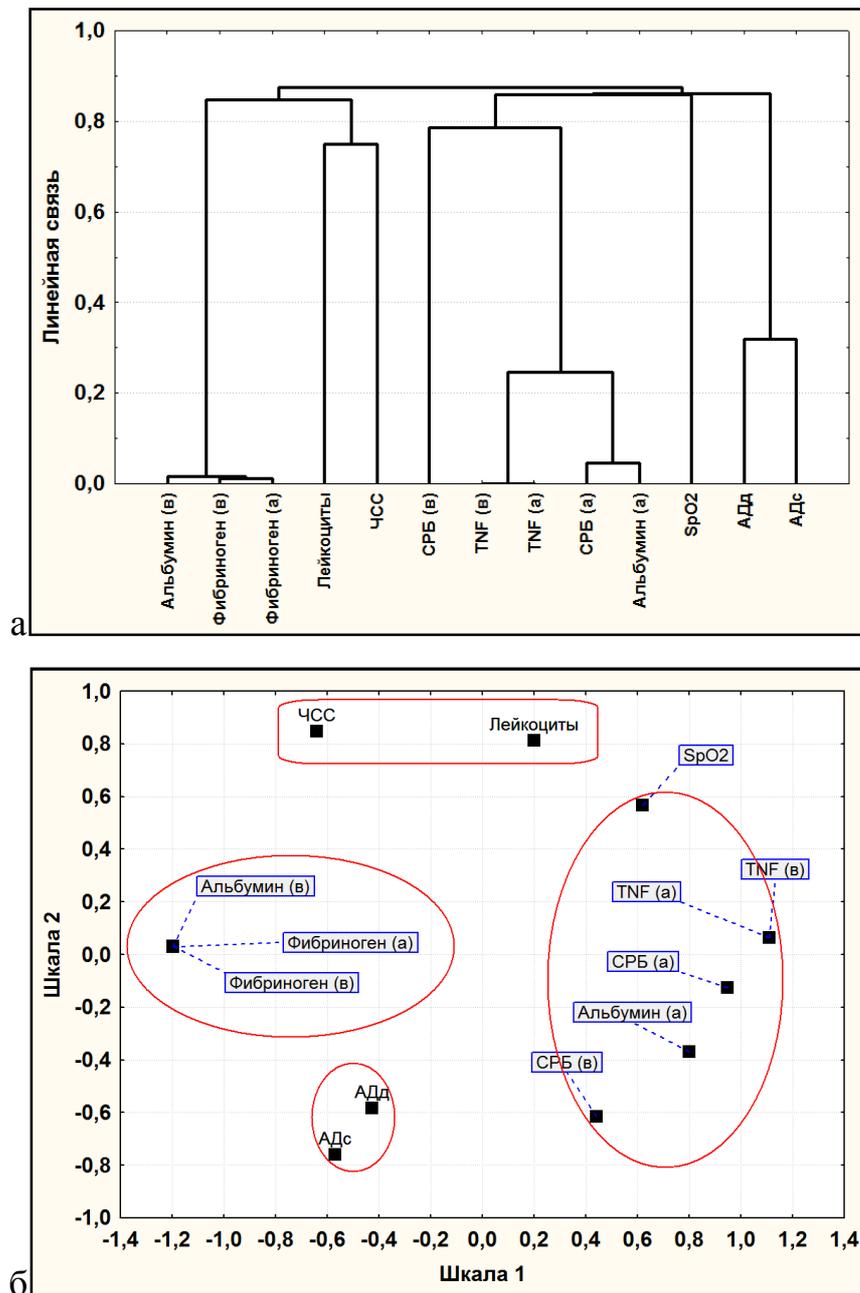


Рисунок 25 – Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) изученных переменных у пациентов группы II через 1 сут после начала лечения

Диаграмма рассеяния Шепарда является графиком зависимости воспроизведенных расстояний от исходных расстояний между признаками. Если большинство точек располагались сгруппировано вблизи ступенчатой линии, то это свидетельствовало о том, что найденная при ММШ двумерная конфигурация

была вполне адекватна исходным данным (это наглядно демонстрируется на рисунке 26).

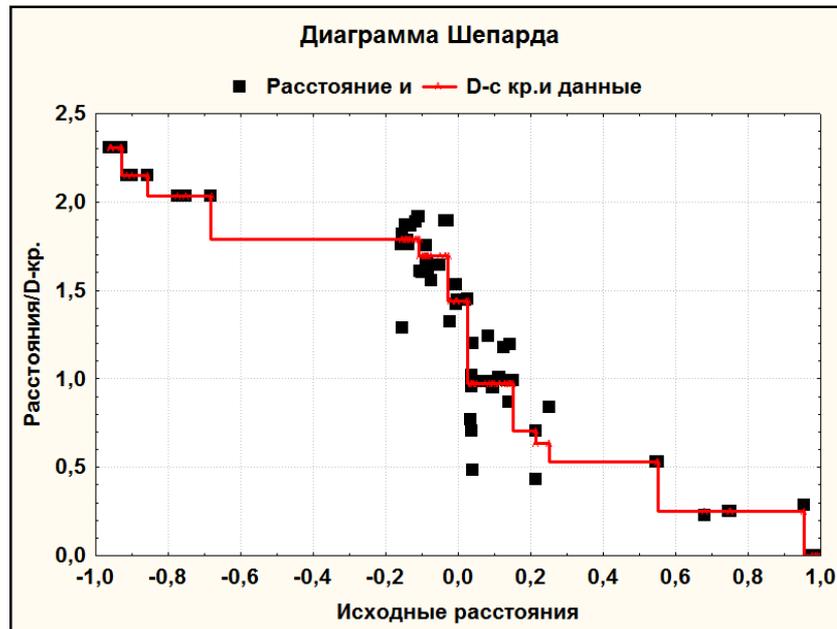


Рисунок 26 – График зависимости воспроизведенных расстояний от исходных расстояний при многомерном шкалировании в группе II

Очень наглядно распределение и связь признаков в пространстве представлены на 3D-изображении (рисунок 27). Видны отчетливые кластеры близко расположенных значений.

Полученная при кластер-анализе и подтвержденная ММШ группировка признаков, отражала пространственную структуру изученных признаков через 1 сутки после начала лечения и позволила сравнивать группу I и II. Группы I и II по структуре связей различались, но и имели похожие кластеры – 1) альбумин (в венозной крови), фибриноген (в артериальной и венозной) и 2) фактор некроза опухоли (в артериальной и венозной крови), СРБ (в артериальной и венозной крови), альбумин (в артериальной крови). Наиболее устойчивым был кластер «альбумин (в) & фибриноген (а) & фибриноген (в)». На этот кластер дополнительное лечение не влияло.

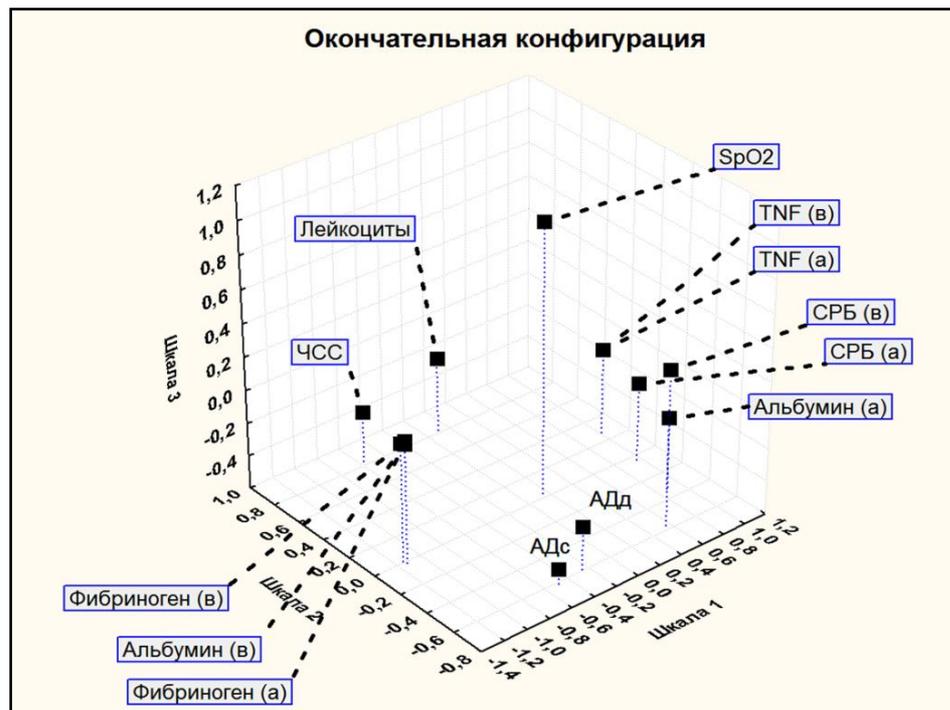


Рисунок 27 – Пространственное распределение переменных при многомерном шкалировании в группе II

Дискриминатный анализ показал, что среди всех «претендентов» предикторами летального исхода в этой группе могут быть: 1) фибриноген (а), 2) альбумин (а) и 3) фактор некроза опухоли (в). Остальные переменные таковыми не являлись ($p > 0,05$). То есть, в группе II (при модифицированном лечении), как и в группе I, не все связанные признаки, входящие в выявленные ранее кластеры, несмотря на внутренние связи, прогнозировали исход заболевания (таблица 20).

На основании этих предикторов летального/благоприятного исхода в группе II можно построить прогностическую модель с высоким уровнем корректного предсказания, в которую входили два наиболее прогностически сильных предикторов – альбумин (а) и фактор некроза опухоли (в) (таблица 21).

Таблица 20 – Результаты определения статистически значимых предикторов с помощью дисперсионного анализа в группе II

Переменные	Параметры дискриминантного анализа			
	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove	p-level
АДс	0,00	0,99	0,57	0,45
АДд	0,00	1,00	0,00	0,96
ЧСС	0,00	1,00	0,27	0,60
SpO ₂	0,00	1,00	0,04	0,85
Лейкоциты	0,00	0,95	2,95	0,09
Фибриноген (а)	0,00	0,93	4,23	0,044
Фибриноген (в)	0,00	0,99	0,52	0,47
Альбумин (а)	0,00	0,85	10,20	0,002*
Альбумин (в)	0,00	1,00	0,00	0,97
СРБ (а)	0,00	0,97	1,56	0,22
СРБ (в)	0,00	1,00	0,08	0,78
TNF (а)	0,00	1,00	0,03	0,85
TNF (в)	0,00	0,53	49,71	0,0000*
Примечание: * Статистически значимые предикторы неблагоприятного исхода.				

Таблица 21 – Предикторы модели предсказания исхода критического состояния абдоминального сепсиса в группе II

Предикторы	Wilks'	Partial	F-remove	p-level
Альбумин (а)	0,001	0,205	259,8	0,0000
TNF (в)	0,722	0,0003	205577,8	0,0000
Примечание: Wilks' Lambda = 142432; $p < 0,0000$.				

Таким образом, в группе II статистически значимыми предикторами исхода, из которых можно сформировать модель предсказания заболевания, были альбумин (а) и фактор некроза опухоли (в). Следовательно, дополнительное лечение приводило к внутренним перестройкам связей независимых переменных, в результате которых модель предсказания «С-реактивный белок (а), фибриноген (а), альбумин (а) и фактор некроза опухоли (а)», полученная для группы I,

не работала. Тем не менее, в обе модели входил альбумин (а), что подтверждало его прогностическую силу.

С помощью построения ROC-кривой удалось оценить чувствительность, специфичность и пороги отсечения выявленных предикторов из модели предсказания зависящего от них исхода лечения в группе II (таблица 22 и 23).

Таблица 22 – Результаты ROC-анализа предикторов в группе II через 1 сут лечения

Показатели	Результаты
Альбумин (а)	
Площадь под кривой (AUC)	0,94
95 % доверительный интервал	0,85–0,98
Уровень значимости p (Area = 0,5)	$p < 0,0001$
Порог отсечения	$\leq 26,9$ г/л
TNF (в)	
Площадь под кривой (AUC)	1,0
95 % доверительный интервал	0,95–1,0
Уровень значимости p (Area = 0,5)	$p = 0,0000$
Порог отсечения	$> 355,7$ нг/мл

Таблица 23 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) предикторов по данным ROC-анализа в группе II через 1 сут лечения

Предикторы	Чувствительность (95 % ДИ)	Специфичность (95 % ДИ)
Альбумин (а)	91–100	78,6–99,2
TNF (в)	91–100	88,8–100

Таким образом, при использовании этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина (группа II), по данным дискриминантного и ROC-анализа, если у пациента с АС в артериальной крови показатель через 1 сут после начала лечения альбумина меньше 26,9 г/л, а фактора некроза опухоли в венозной крови больше 355,7 нг/мл, то вероятность летального исхода в этом случае статистически

значимо выше, чем благоприятного исхода. Вероятно, использование данных препаратов статистически значимо влияло на структуру внутренних связей лабораторных показателей при АС. Это выражалось в изменении предикторов исхода и модели его предсказания. Общим в модели предсказания исхода в группе II, по сравнению с группой I, оставался только альбумин (а). Можно предположить, что внутривенное введение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината оказывало влияние на метаболические процессы, а в результате приводило к снижению уровня СРБ, фактора некроза опухоли и фибриногена, но росту альбумина в артериальной крови.

3.3 Сравнительная характеристика предикторов исходов абдоминального сепсиса и структуры их связей пациентов группы I и II

При парном сравнении (критерий Колмогорова – Смирнова, Манна – Уитни для независимых выборок) группы I и II установлено, что показатели функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем через 1, 5, 10 и 15 сут между группами не различались. В динамике наблюдения группы различались по содержанию фибриногена, альбумина, СРБ и фактор некроза опухоли в артериальной и венозной крови (таблица 24). Все это свидетельствовало о влиянии внутривенного введения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината на функциональные системы организма.

Существенно то, что при сравнении групп I и II отличалась структура их корреляционных связей. При этом через 1 сут после начала лечения статистически значимых различий выявлено не было, различия появлялись через 5 и 10 сут (таблица 25).

Таблица 24 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов группы I и II, *Me (QL–QU)*

Переменные	Группа и точка исследования		Уровень <i>p</i>
	I (n = 70)	II (n = 70)	
1 сут			
Фибриноген (а), г/л	6,3 (3,4–6,3)	5,17 (3,12–6,32)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	4,5 (2,5–4,6)^	3,86 (2,63–4,65)^	> 0,1
Альбумин (а), г/л	30,27 (26,30–30,42)	33,6 (28,7–33,9)	> 0,1
Альбумин (в), г/л	26,2 (25,7–39,8)	28,35 (27,10–33,90)	> 0,1
СРБ (а), мг/л	235 (230–250)	220 (210–230)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	200 (190–220)	188 (187–208)^	> 0,1
TNF (а), нг/мл	512,4 (496,5–513,8)	495,7 (489,7–504,2)	< 0,001*
TNF (в), нг/мл	583,3 (324,5–586,4)^	523,4 (320,4–550,3)^	< 0,001*
5 сут			
Фибриноген (а), г/л	4,7 (4,7–7,6)	3,80 (3,78–3,92)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	3,3 (3,2–4,8)^	3,42 (3,40–3,5)^	> 0,1
Альбумин (а), г/л	27,64 (27,50–27,73)	34,3 (22,0–35,7)	> 0,1
Альбумин (в), г/л	25,3 (25,20–25,6)^	27,3 (25,7–30,9)	< 0,001*
СРБ (а), мг/л	247 (240–270)	221 (221–230)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	210 (200–240)^	190 (185–210)^	< 0,001*
TNF (а), нг/мл	874,2 (494,2–881,5)	685,9 (684,60–687,4)	= 0,28 (M-Y)
TNF (в), нг/мл	623,8 (621,60–625,3)^	610,7 (345,9–620,4)^	< 0,001*
10 сут			
Фибриноген (а), г/л	8,3 (8,1–9,8)	4,62 (4,60–4,64)	< 0,001*
Фибриноген (в), г/л	5,7 (5,6–7,0)^	4,10 (4,09–4,15)^	< 0,001*
Альбумин (а), г/л	28,22 (28,10–28,4)	34,4 (18,7–37,8)	< 0,001*
Альбумин (в), г/л	24,5 (23,5–26,9)^	25,7 (25,60–25,9)^	> 0,1
СРБ (а), мг/л	239 (220–240)	210 (200–210)	< 0,001*
СРБ (в), мг/л	220 (200–240)^	187 (185–200)^	> 0,1
TNF (а), нг/мл	1173 (892–1203)	530,7 (530,60–533,7)	< 0,001*
TNF (в), нг/мл	836 (354,6–838,3)^	486,5 (484,70–489,2)^	< 0,001*

Продолжение таблицы 24

Переменные	Группа и точка исследования		Уровень p
	I (n = 70)	II (n = 70)	
15 сут			
Фибриноген (а), г/л	10,4 (9,7–10,6)	5,30 (5,24–5,3)	< 0,025*
Фибриноген (в), г/л	7,4 (7,3–7,4)^	4,73 (4,70–4,78)	< 0,025*
Альбумин (а), г/л	26,44 (26,34–26,5)	30,7 (30,4–32,1)	< 0,025*
Альбумин (в), г/л	27,25 (27,09–27,3)^	21,8 (21,4–22,5)	> 0,1
СРБ (а), мг/л	180 (150–190)	110 (105–130)	> 0,1
СРБ (в), мг/л	150 (140–170)^	99 (90–110)	> 0,1
TNF (а), нг/мл	1135 (1127–1145)	423,1 (421,6–423,7)	< 0,025*
TNF (в), нг/мл	802,2 (796,9–824,5)^	383 (381,6–383,6)	< 0,025*

Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Колмогорова – Смирнова, подтвержденный критерием Манна – Уитни); ^ различия в динамике между сроками исследования статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Вилкоксона). Преимущество отдавалось критерию Манна – Уитни (М-У). Различия считались статистически значимыми только при подтверждении альтернативной статистической гипотезы обеими критериями.

Таблица 25 – Сравнение результатов корреляционного анализа независимых переменных между группой I и II по количеству связей различной силы

Группа, срок	Сила стохастических связей			
	слабая	средняя	сильная	всего
I, 1 сут	6	10	9	25
I, 5 сут	4	11	10	25
I, 10 сут	5	12	12	29
II, 1 сут	6	13	11	30
II, 5 сут	22	7	1	30
II, 10 сут	2	13	1	16

Все: $\chi^2 = 47,5$; $df = 10$; $p < 0,0001^*$
 1 сут: $\chi^2 = 0,14$; $df = 2$; $p = 0,93$
 5 сут: $\chi^2 = 20,4$; $df = 2$; $p < 0,0001^*$
 10 сут: $\chi^2 = 7,5$; $df = 2$; $p = 0,023^*$

Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2).

Таким образом, результаты корреляционного анализа также свидетельствовали в пользу влияния этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина на изученные лабораторные показатели.

В группе II модель предсказания, полученная для I группы, не работала. Тем не менее, в обе модели входил альбумин, определенный в артериальной крови, что подтверждало его прогностическую силу. Можно предположить, что включение в программу интенсивной терапии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина приводило к снижению СРБ, фактора некроза опухоли, фибриногена и повышению уровня альбумина.

Следует отметить, что между группами отмечалась статистически значимая артериовенозная разница по изучаемым переменным. Через 1 сут – по фибриногену и TNF, через 5 сут – по фибриногену, СРБ и TNF, а через 10 сут – по всем переменным. Снижение артериовенозной разницы отмечался за счет уменьшения абсолютных показателей в артериальной крови (таблица 26). Вполне вероятно, что это может быть связано с влиянием дополнительного лечения на соответствующие функциональные системы организма. Сравнения также проведены между пациентами группы I и II с летальным и благоприятным исходом (рисунок 28).

Таблица 26 – Сравнение показателей артериовенозной разницы изученных переменных у пациентов группы I и II, *Me (QL–QU)*

Переменные	Группы		Сравнение, уровень <i>p</i>
	I	II	
Через 1 сут			
Фибриноген (а-в)	1,67 (0,97–1,72)	0,53 (0,47–1,72)	0,002*
Альбумин (а-в)	–7,80 (–8,10–12,10)	2,90 (–7,80–3,30)	0,63
СРБ (а-в)	–3,09 (–3,21–5,80)	1,30 (–3,21–1,40)	0,48
TNF (а-в)	169,4 (155,1–174,2)	30,9 (28,2–173,1)	0,00002*
Через 5 сут			
Фибриноген (а-в)	1,49 (1,45–2,82)	0,38 (0,37–0,45)	0,0000*
Альбумин (а-в)	7,85 (–8,97–10,10)	2,40 (2,09–2,49)	0,12
СРБ (а-в)	8,40 (–5,80–9,44)	–0,82 (–1,45...–0,70)	0,035*
TNF (а-в)	255,1 (148,7–261,9)	62,3 (61,8–64,2)	0,0000*
Через 10 сут			
Фибриноген (а-в)	2,49 (2,41–2,96)	0,52 (0,50–0,54)	0,0000*
Альбумин (а-в)	9,50 (–7,90–14,20)	2,59 (2,44–2,70)	0,0000*
СРБ (а-в)	9,30 (–6,70–10,30)	–1,80 (1,82...–1,80)	0,0000*
TNF (а-в)	365,1 (352,1–538,1)	44,5 (44,2–47,1)	0,0000*
Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова).			

У пациентов с летальным исходом группы I и II не различались по артериовенозной разнице указанных переменных через 1 сут. При благоприятном исходе, в группе II (с дополнительным лечением), была ниже разница по TNF, альбумину, СРБ и фибриногену (см. рисунок 28).

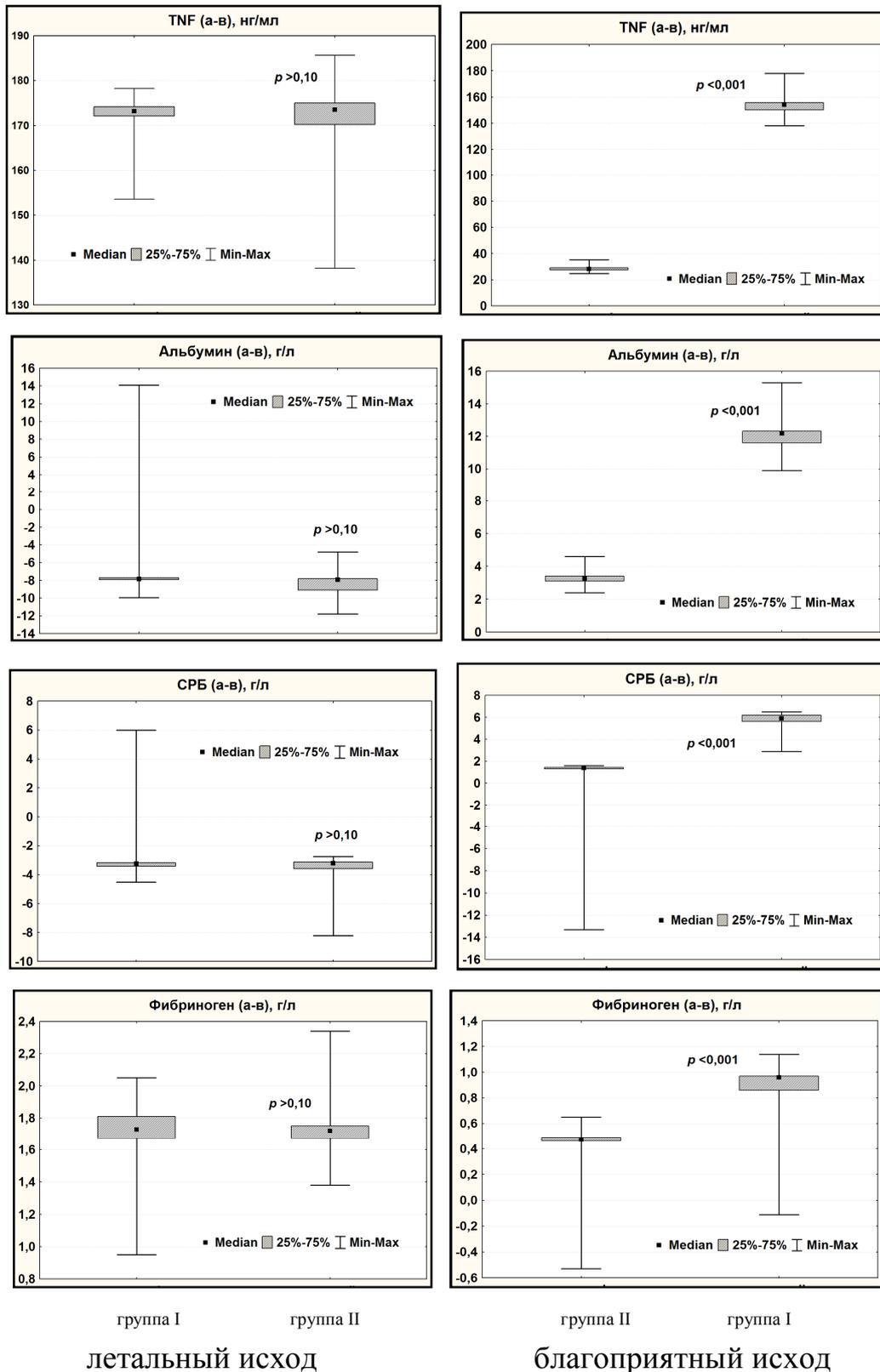


Рисунок 28 – Сравнение показателей артериовенозной разницы изученных переменных через 1 сут после начала лечения пациентов группы I и II с летальным и благоприятным исходом. Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий Манна – Уитни и Колмогорова – Смирнова)

Таким образом, введение в схему лечения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината у пациентов с АС способствовало уменьшению артериовенозной разницы по фактору некроза опухоли, альбумину, СРБ и фибриногену.

РЕЗЮМЕ

Системный статистический анализ с использованием парного и множественного сравнения изученных переменных (лабораторные показатели) пациентов группы I (лечение без использования этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината) и группы II (введение в схему лечения этих препаратов) показал, что при абдоминальном сепсисе через 1 сут после начала лечения выявлялись статистически значимые предикторы исхода (зависимая переменная). В группе I это – СРБ, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли артериальной крови, а в группе II – альбумин артериальной и фактор некроза опухоли венозной крови. С помощью ROC-анализа установлены чувствительность и специфичность выявленных предикторов исхода, а также пороги отсечения значений переменных для летального и благоприятного исхода. Дискриминатный анализ позволил сформировать эффективные модели предсказания исхода критического состояния АС. По данным корреляционного анализа выявлено, что использование этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината через 5 и 10 сут после начала лечения статистически значимо изменяло структуру связей изученных показателей в сравниваемых группах.

ГЛАВА 4 АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ СЕПСИСОМ

4.1 Изучение зависимости функции выживания от найденных предикторов исходов пациентов с абдоминальным сепсисом группы I

Большая проблема медицинских и биологических исследований состоит в выяснении того, являются ли некоторые независимые переменные связанными с наблюдаемыми временами жизни. Если зависимость есть, то ее нужно оценить численно и объяснить, почему они зависимы. Существуют две главные причины, по которым в таких исследованиях нельзя непосредственно использовать классическую регрессию. Во-первых, времена жизни обычно не являются простыми линейными функциями от соответствующих регрессоров, поэтому анализ методами множественной регрессии может привести к ошибочным выводам, например, не позволит обнаружить важных регрессоров. Во-вторых, возникает проблема неполных наблюдений, так как некоторые наблюдения могут быть незавершенными (цензурированными).

В настоящем исследовании для создания регрессионной модели представляет интерес зависимость между переменными "фибриноген", "альбумин", "СРБ", "фактор некроза опухоли" (независимые, через 1 сут) и временами жизни (зависимые) (таблица 27).

Наиболее общей регрессионной моделью, не накладывающей ограничения на форму функции выживания, является модель пропорциональных интенсивностей Кокса. Поэтому, именно с ее помощью оценивали коэффициенты регрессии для этих независимых переменных с целью предсказания времён жизни. Все изученные независимые переменные могли по отдельности быть регрессором (предиктором) модели выживания. Наиболее сильными являлись "Альбумин (в)", "СРБ (в)", "Альбумин (а)" и "фактор некроза опухоли (а)". На их основании можно попытаться предсказать степень риска смерти от абдоминального сепсиса на ближайшие несколько дней по построенным кривым

(рисунки 29, 30, 31 и 32).

Таблица 27 – Вероятные регрессоры модели для цензурированных данных (выжившие пациенты, переведенные в профильное отделение)

Независимые переменные (регрессоры)	Beta	Стандартная ошибка	Уровень t	Ex-beta	Критерий Вальда	Уровень <i>p</i>
Альбумин (в)	0,43	0,07	6,26	1,53	39,24	0,0000*
СРБ (в)	-1,01	0,20	-5,00	0,37	24,95	0,0000*
Альбумин (а)	-0,28	0,06	-4,29	0,76	18,42	0,0000*
TNF (а)	-0,05	0,01	-3,73	0,95	13,88	0,0002*
Фибриноген (а)	2,20	0,74	2,97	9,02	8,85	0,003*
Фибриноген (в)	2,95	0,97	3,05	19,12	9,31	0,002*
СРБ (а)	-0,92	0,40	-2,32	0,40	5,40	0,02*

Примечание: * – переменная рассматривается как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$).

Кроме того, были найдены более сложные регрессионные модели времен выживания, включающие: 1) альбумин (а) и фактор некроза опухоли (в); 2) СРБ (а), СРБ (в), фактор некроза опухоли (а) и фактор некроза опухоли (в) (таблицы 27 и 28).

Таблица 28 – Сложная двухкомпонентная регрессионная модель для цензурированных данных

Независимые переменные (регрессоры)	Beta	Стандартная ошибка	Уровень t	Ex-beta	Критерий Вальда	Уровень <i>p</i>
Альбумин (а)	-0,16	0,08	-1,99	0,85	3,95	0,047*
TNF (в)	-0,08	0,04	-2,15	0,92	4,60	0,032*

Для модели в целом: $\chi^2 = 67,7$, $df = 2$, $p = 0,0000^*$

Примечание: * – переменная (регрессионной модели) рассматривается как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$).

Таблица 29 – Сложная четырехкомпонентная регрессионная модель для цензурированных данных

Независимые переменные (регрессоры)	Beta	Стандартная ошибка	Уровень t	Ex-beta	Критерий Вальда	Уровень p
СРБ (а)	-1,44	0,51	-2,82	0,24	7,95	0,005*
СРБ (б)	0,48	0,23	2,13	1,62	4,55	0,03*
TNF (в)	-0,09	0,05	-1,97	0,91	3,89	0,049*
TNF (а)	0,04	0,03	1,46	1,04	2,12	0,15*
Для модели в целом: $\chi^2 = 80,1$, $df = 2$, $p = 0,0000^*$						
Примечание: * – переменная (регрессионной модели) рассматриваться как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$).						

На рисунках 29, 30, 31 и 32 представлены зависимости функции выживания от предикторов – при среднем, минимальном и максимальном значении. Видно, что изменение значения предиктора сопровождалось изменением кумулятивной доли выживших пациентов.

Полученные на средних значениях предикторов обучающих выборках регрессионные модели функции выживания позволили прогнозировать исход лечения конкретных пациентов (рисунки 29, 30 и 31).

Например, при значении СРБ (а) = 190 мг/л кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 28 %, а при 110–99 % (рисунок 28). При значении фактора некроза опухоли (а) = 510 нг/мл кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 10 %, а при 460 нг/мл – 83 % (рисунок 31).

Например, при использовании двухкомпонентной модели для пациента О-на при уровне альбумина (а) = 26,2 г/л и фактора некроза опухоли (в) = 321,7 нг/мл по кривой функции выживания видно, что кумулятивная доля выживших в течении 5 сут резко снижалась до 53 %. При использовании четырехкомпонентной модели для пациента О-на при уровне СРБ (а) = 290 мг/л СРБ (в) = 240 мг/л, фактора некроза опухоли (а) = 495,2 нг/мл, фактора некроза

опухоли (v) = 321,7 нг/мл по кривой функции выживания видно, что кумулятивная доля выживших снижалась до 40 % (рисунок 32).

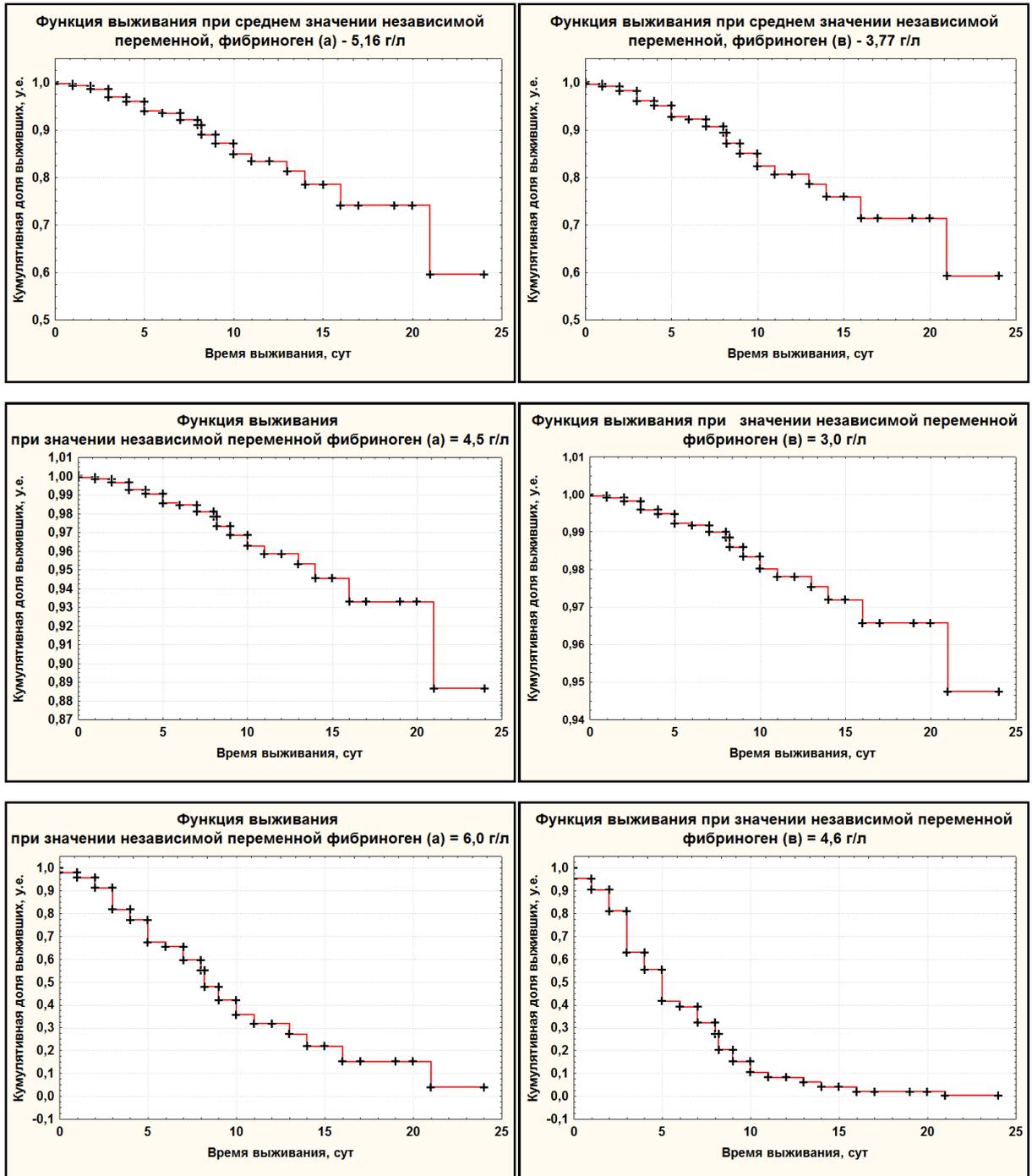


Рисунок 29 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "фибриноген" артериальной (a) и венозной (v) крови, как составляющей регрессионной модели

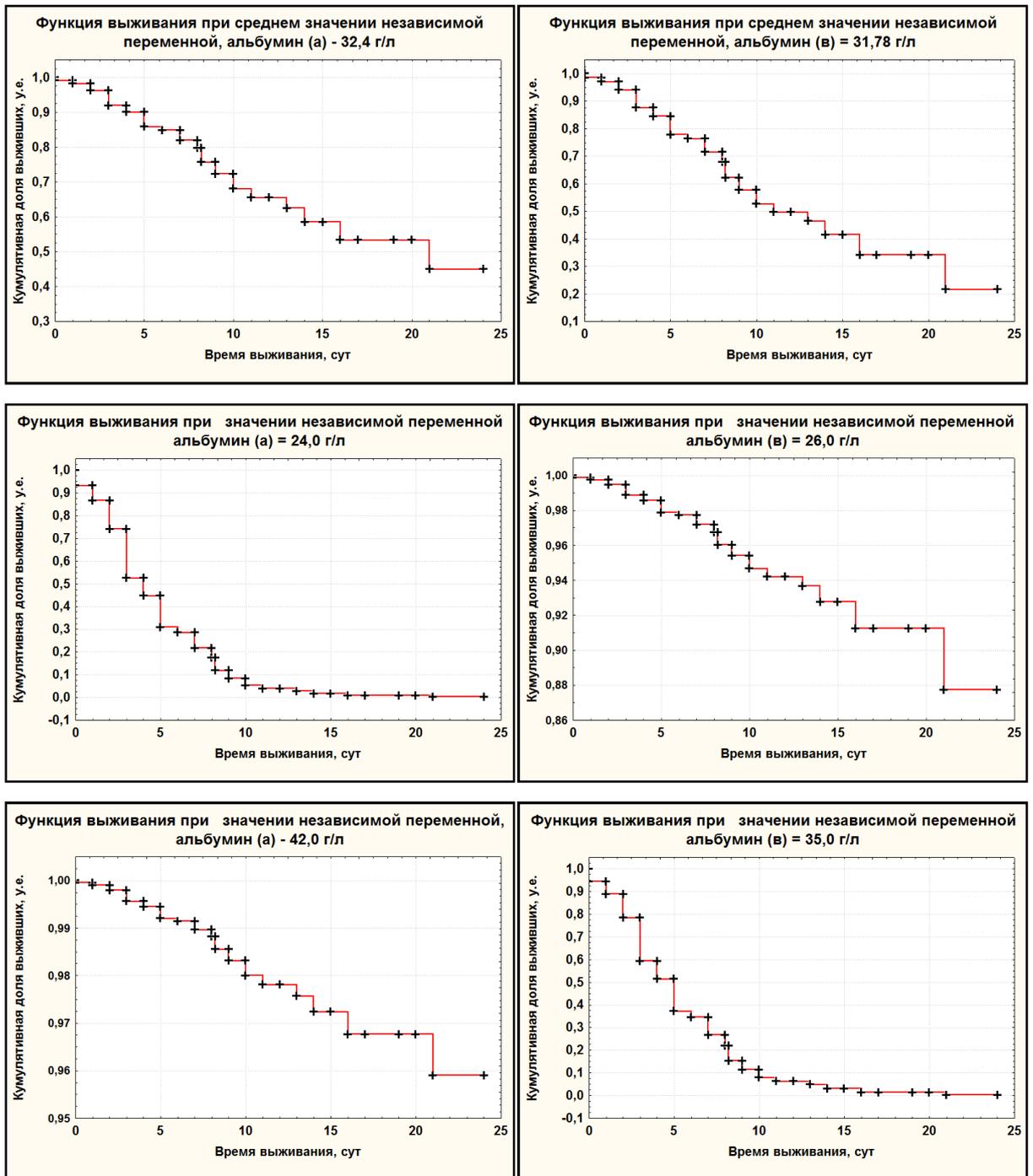


Рисунок 30 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "альбумин" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели

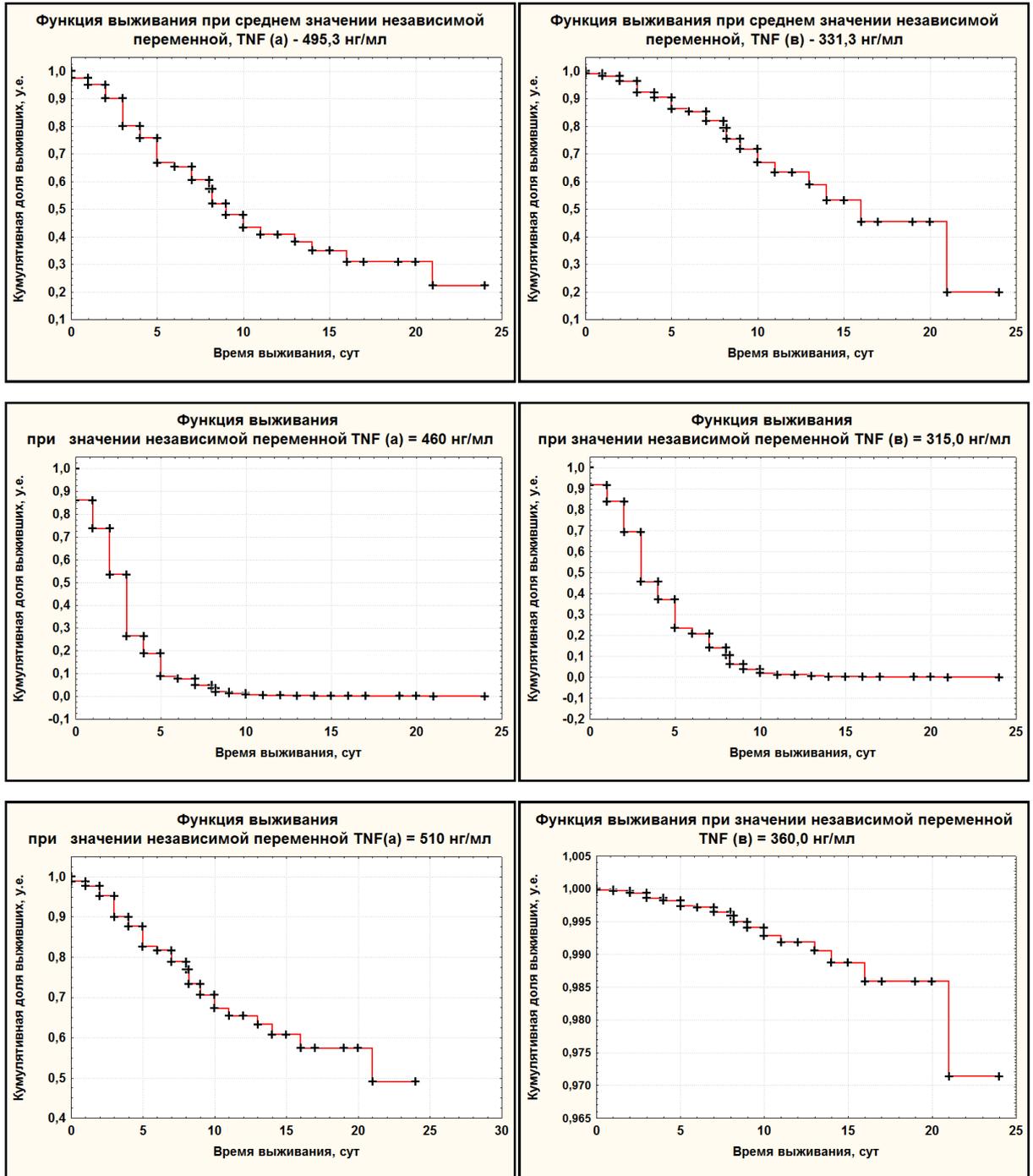


Рисунок 31 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "TNF" артериальной (a) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели

Из этого можно заключить, что при проводимом лечении вероятность летального исхода очень высока и нужна коррекция метаболизма, например, с помощью этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.

Сложные двух- и четырехкомпонентные регрессионные модели для цензурированных данных позволили существенно увеличить прогностическую силу модели ($p = 0,0000$) (рисунок 32).

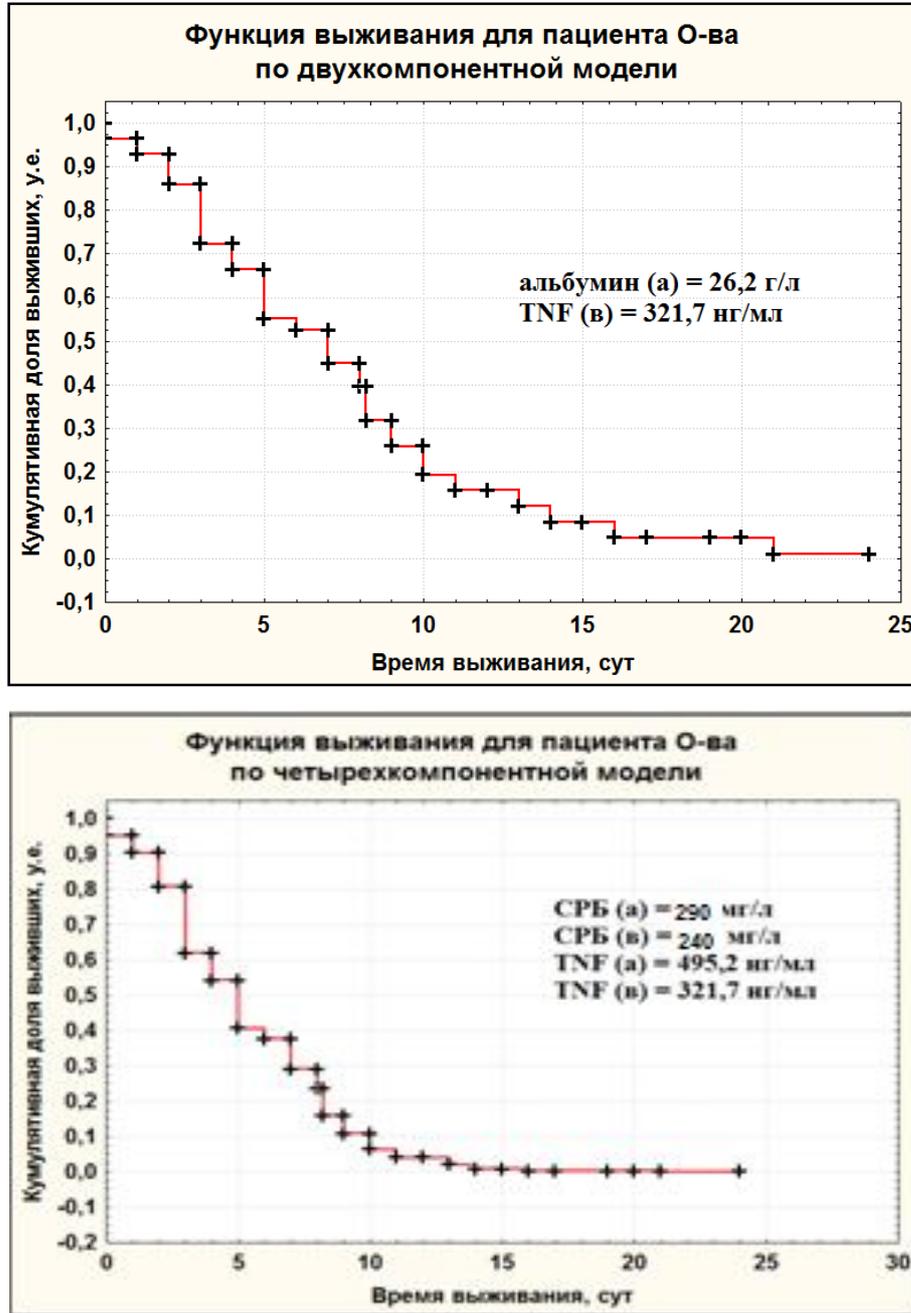


Рисунок 32 – Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для пациента О-ва

На этом примере наглядно демонстрируется более высокая прогностическая

мощность многокомпонентных моделей. Например, по четырехкомпонентной модели через 10 сут после начала лечения доля выживших пациентов составит всего 5 %, а по двухкомпонентной – 20 % (рисунок 32).

Необходимо отметить, что данные модели, основанные на переменных фибриноген, альбумин, СРБ и фактор некроза опухоли в артериальной и венозной крови, не учитывали всех факторов, влияющих на исход лечения конкретных пациентов. Поэтому при их сравнении конкретных пациентов с разной функцией выживания использованные в модели значения переменных могут быть близкими (рисунки 32 и 33).

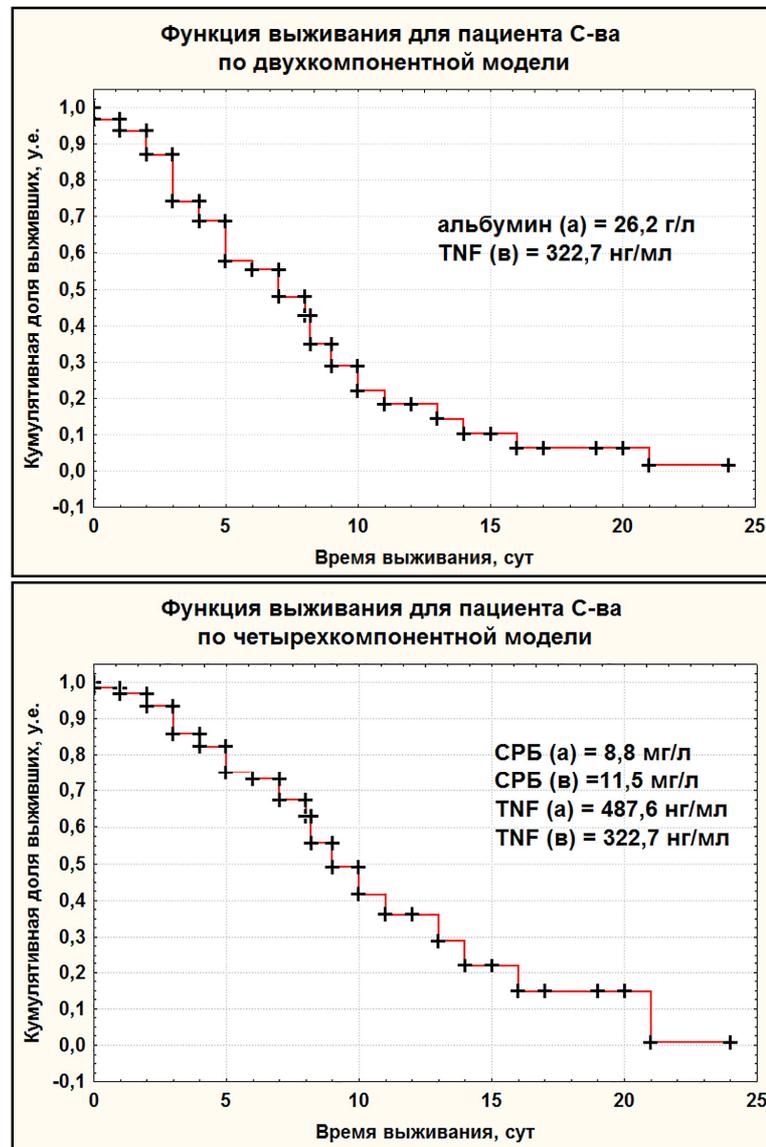


Рисунок 33 – Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для пациента С-ва

Так, пациент О-на умерла через 4 сут, а С-ва – через 14 сут, несмотря на то, что значения переменных через 1 сут были близкими. Двухкомпонентная модель в обоих случаях дала одинаковый прогноз функции выживания, а по четырехкомпонентной модели пациент С-ва имел большую вероятность выжить в течение 10 сут. Следовательно, во всех случаях прогноза для конкретного пациента необходимо дополнительно учитывать его индивидуальные особенности – возраст, состояние органов дыхательной, сердечнососудистой системы. Например, возраст О-ва был 60 лет, а С-ва – 30 лет, они также отличались регуляторноадаптивными возможностями сердечнососудистой системы. Тем не менее, в обоих случаях найденные нами модели предсказали высокую вероятность летального исхода.

Таким образом, по данным моделей вероятность благоприятного исхода увеличивается при более низких значениях фибриногена, СРБ, фактора некроза опухоли (а) и (в), более высоких значениях альбумина (а) и (в). При этом эти зависимости не линейные.

4.2 Изучение влияния на выживаемость сочетанного использования этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин

В группе I из 70 пациентов умерло 43 (61,4 %). При дополнении базисного лечения сочетанным использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин за весь период наблюдения (25 сут) из 70 пациентов умерло 31 (44,3 %) (таблица 30). Сравнение групп с помощью критерия χ^2 не выявило статистически значимых различий ($p = 0,062$). Однако вычисление ОР (относительного риска) и ОШ (отношения шансов) показало наличие клинического эффекта дополнительного лечения – значения 95 % ДИ ОР и ОШ не включали 1 (таблица 30).

Так, для ОШ, если доверительный интервал не включает 1, то есть оба значения границ или выше, или ниже 1, делается вывод о статистической значимости выявленной связи между фактором и исходом при уровне значимости

$p < 0,05$. Если доверительный интервал включает 1, то есть его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делается вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$. Величина доверительного интервала обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, то есть чем меньше 95 % ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость [48].

Таблица 30 – Четырехпольная таблица сопряженности для сравнения летальности у пациентов группы I и II

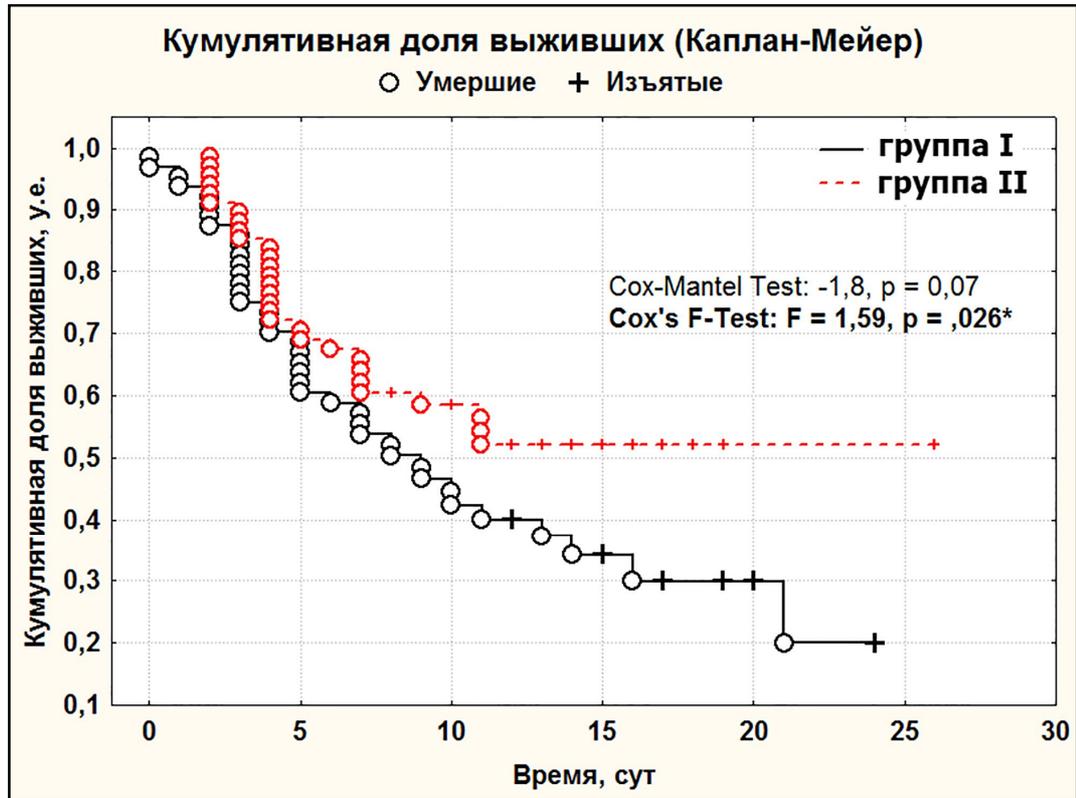
Группы	Исход		Результат сравнения
	выжило	умерло	
Группа II n = 70	39 (55,7 %)	31 (44,3 %)	$\chi^2 = ,47; df = 1; p = 0,062$ ОШ: 2,00 (95 % ДИ = 1,02–3,9); $z = 2,0, p = 0,043^*$ ОР: 1,44 (95 % ДИ = 1,006–2,08); $z = 1,99, p = 0,047^*$
Группа I n = 70	27 (38,6 %)	43 (61,4 %)	
Примечание: * Различия между группами статистически значимы при $p < 0,05$ (критерий χ^2 и z), ДИ – 95 % доверительный интервал, ОШ – отношение шансов, ОР – относительный риск.			

Таким образом, исследование показало, что шансы благоприятного исхода у пациентов группы II (n = 70) с дополнительным лечением (этилметилгидроксипиридин сукцинат и глутамин) в 2,0 (1,02–3,9) раза выше, чем среди пациентов группы I (n = 70) без дополнительного лечения.

Для более детального анализа выживаемости в процессе наблюдения использован метод построения кривых Каплана – Мейера. Установлено, что включение в лечение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших пациентов по срокам. Кроме того, в отдаленном периоде пациенты с дополнительным лечением не умирали (рисунок 35).

Нами доказано, что между группой I и II существовали статистически

значимые различия (рисунок 34).



Примечание: * – различия между группами и группами статистически значимы при $p < 0,05$ (F-критерий Кокса и критерий Кокса – Ментела)

Рисунок 34 – Сравнение кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в группе II ($n = 70$), группе I ($n = 70$)

Результаты, полученные с использованием критериев Кокса, подтверждались с помощью визуального сравнения логарифмических кривых, которые существенно отличались в группах I и II (рисунок 35).

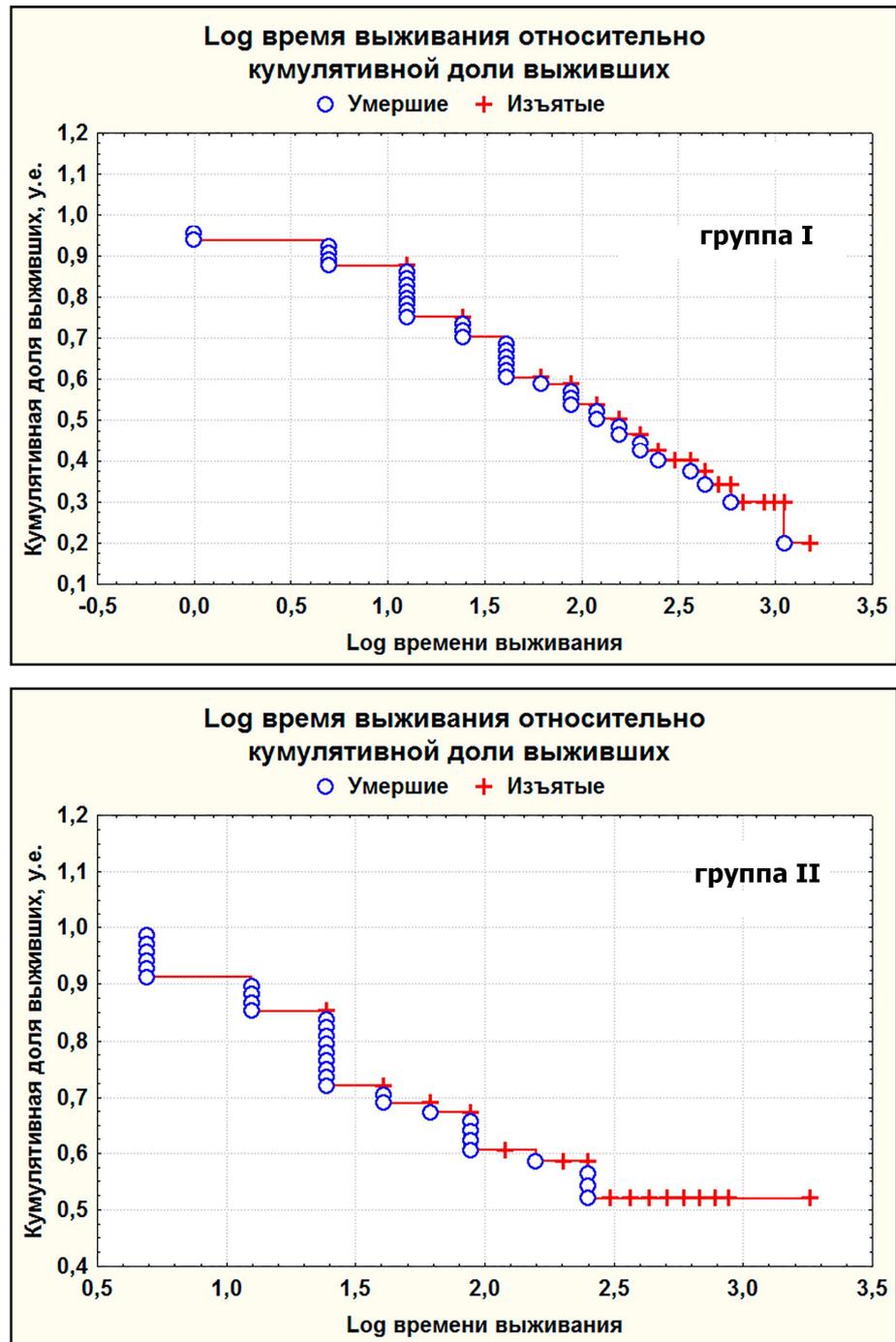
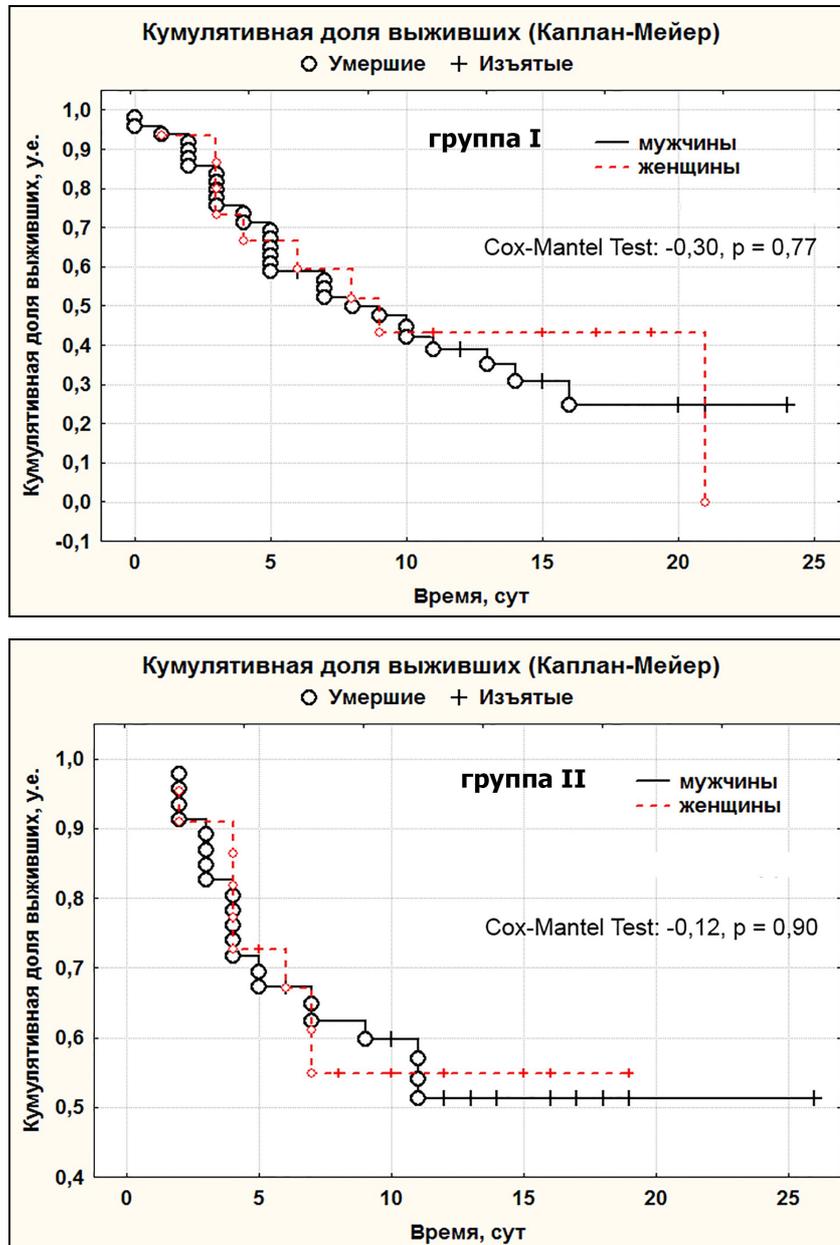


Рисунок 35 – Визуальное сравнение различий кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в группе I ($n = 70$) и группе II ($n = 70$)

Пол и возраст являются факторами, которые можно рассматривать как предикторы исходов лечения. По нашим данным, при сравнении кумулятивной доли выживших мужчин и женщин статистически значимых различий не

выявлено. Уровень p был существенно больше 0,05. Следовательно, пол не влиял на исход лечения (рисунок 36).

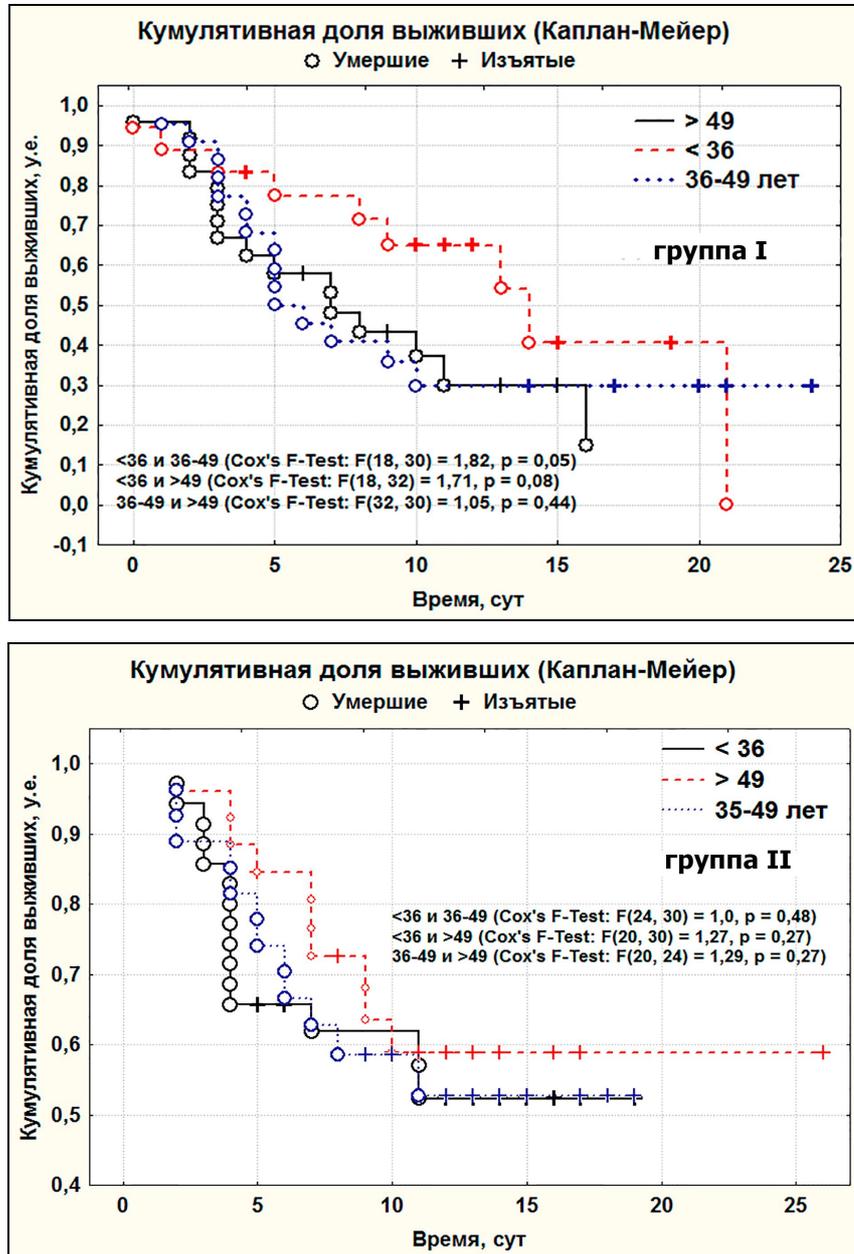


Примечание: Различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$, критерий Кокса – Ментела).

Рисунок 36 – Сравнение кумулятивной доли выживших мужчин и женщин с абдоминальным сепсисом в группе I ($n_{\text{м}} = 51$, $n_{\text{ж}} = 19$) и группе II ($n_{\text{м}} = 47$, $n_{\text{ж}} = 23$).

Менее однозначными были результаты сравнения пациентов различных возрастных групп. В группе I прослеживалась тенденция ($p \leq 0,05$) влияния

возраста на исход лечения. В группе II подобная тенденция не отмечалась, что давало основание для предположения о положительной роли дополнительного лечения у пожилых пациентов (рисунок 37).



Примечание: Различия между группами статистически значимы при $p \leq 0,05$ (F-критерий Кокса).

Рисунок 37 – Сравнение кумулятивной доли пациентов различного возраста с абдоминальным сепсисом, выживших в группе I (n = 70) и II (n = 70)

Следовательно, для создания модели прогноза представляла интерес зависимость между переменными "дополнительное лечение", "возраст" (независимые) и временами жизни (зависимые). Использовалась модель пропорциональных интенсивностей Кокса. С помощью модели пропорциональных интенсивностей Кокса оценивали коэффициенты регрессии для этих двух независимых переменных с целью предсказания времён жизни (таблица 31).

Значение статистики критерия χ^2 для данной регрессионной модели статистически значимо ($p = 0,04$), поэтому можно заключить, что, по крайней мере, одна независимая переменная была действительно связана с выживаемостью. Этой переменной является дополнительное сочетанное использование препаратов этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина.

Таблица 31 – Регрессионная модель для цензурированных данных (выжившие пациенты, переведенные в профильное отделение)

Факторы	Beta	Стандартная ошибка	Уровень t	Ex-beta	Критерий Вальда	Уровень p
Возраст	0,01	0,009	1,34	1,01	1,79	0,18
Дополнительные препараты	-0,33	0,15	-2,14	0,72	4,57	0,03
Для модели в целом: $\chi^2 = 6,28$, $df = 2$, $p = 0,04^*$						
Примечание: * Оценка параметра (регрессионной модели) рассматриваться как статистически значимая (на уровне $p < 0,05$).						

Из приведенной таблицы следует, что наличие дополнительных препаратов, а не возраст пациента, – наиболее важный предиктор для функции мгновенного риска.

Данная модель позволила получить существенно отличающиеся графики функции выживания для условно заданных значений независимых переменных (дополнительное лечение – да или нет) (рисунок 38).

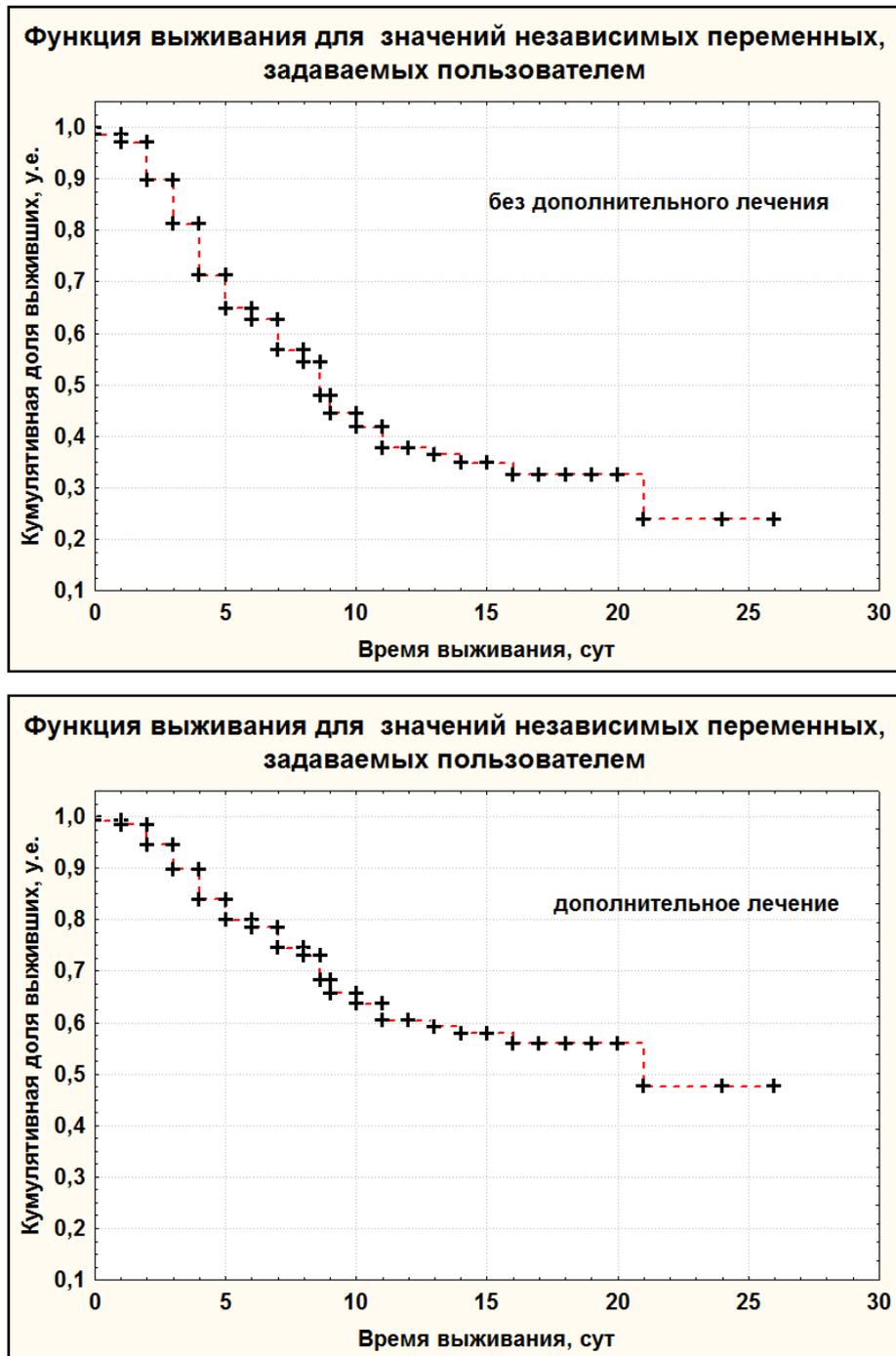


Рисунок 38 – Сравнение функции выживания для бинарных (дополнительное лечение – да или нет) независимых переменных полученной регрессионной модели

Согласно полученной модели, при лечении пациентов группы I через 5 сут в реанимационном отделении доля выживших составит 65 % от всех поступивших, а группе II – 80 %, разница 25,0 % (95 % ДИ: -0,8–30 %, $\chi^2 = 3,2$; $p = 0,07$). Через

10 сут – 40 и 65 %, разница 25,0 % (95 % ДИ: 7,5–41 %, $\chi^2 = 7,8$; $p = 0,005$), через 15 сут – 35 и 58 %, 23,0 % (95 % ДИ: 5,5–39,1 %, $\chi^2 = 6,5$; $p = 0,01$) соответственно. Это также доказывает наличие положительного эффекта препаратов инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин при АС.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о статистически значимом положительном эффекте инфузии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин на фоне базисного лечения абдоминального сепсиса. Анализ по Каплан – Мейеру показал наличие явных статистически значимых различий кривой выживаемости в группе I и II. Пара этилметилгидроксипиридина сукцинат и глутамин привлекательна триггерной трансмиссией: глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное действие – энергокорегулирующее и антиоксидантное, препятствует развитию патогенетического каскада АС. С одной стороны, это дает возможность избегать выраженных побочных действий, присущих препаратам с однозначным действием, с другой – определить эту пару, как именуемую промоутормодуляторный тип действия и универсальную активность.

РЕЗЮМЕ

В данной главе выяснено, являются ли найденные ранее независимые переменные связанными с наблюдаемыми временами жизни пациентов. Необходимость использования модели пропорциональных интенсивностей Кокса была обусловлена тем, что времена жизни обычно не являются простыми линейными функциями от соответствующих регрессоров, поэтому анализ методами множественной регрессии может привести к некорректным выводам. Кроме того, возникает проблема цензурированных наблюдений. Выявлена зависимость между переменными "фибриноген", "альбумин", "СРБ", "фактор некроза опухоли" (через 1 сут) и временами жизни. Наиболее сильными являлись "Альбумин (в)", "СРБ (в)", "Альбумин (а)" и " фактор некроза опухоли (а)". На их основании построены модели предсказания риска смерти от абдоминального

сепсиса на ближайшие несколько дней. Проведенный ранее дискриминантный и ROC-анализ показали, что все эти переменные (кроме фибриногена) также входили в классификационные модели. Однако модели, построенные с помощью дискриминантного анализа, не учитывали сроков и наличия цензурированных наблюдений. По двум использованным подходам можно с высокой степенью достоверности утверждать, что вероятность благоприятного исхода лечения тяжелого АС увеличивается при низких значениях фибриногена (а и в), СРБ, фактора некроза опухоли (а и в), но высоких значениях альбумина (а) через 1 сут после начала интенсивной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Абдоминальный сепсис на сегодняшний день остается наиболее значимой проблемой современной медицины. В основе АС лежит системное повреждение клеточных мембран, апоптоз и некроз клеток. С точки зрения биоэнергетики и оценки системной воспалительной реакции наибольший интерес представляют: СРБ – носитель субстрата энергии к клеткам рыхлой соединительной ткани, где и осуществляется развитие воспаления, фактор некроза опухоли – показатель деструкции мембран эндотелиоцитов, изменения электрического потенциала; альбумин – формирование системы детоксикации, переносчик гормонов; фибриноген – эффект повреждения эндотелия, рост фибриногена в артериальной и венозной крови – критерий истощения антиоксидантной защиты и избытка цитокинов. В этой связи возникает интерес к определению артериовенозной разницы по данным показателям. Это позволяет осуществлять целенаправленный поиск препаратов по биохимическому вектору с потенцированием их действия и с последующей многофакторной оценкой. В этом плане наиболее интересна комбинация этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин. Имеются данные о клинической значимости эффекта применения этих препаратов (снижение частоты инфекционных осложнений, продолжительности госпитализации, стимуляция иммунитета). Однако анализ выживаемости при использовании этих препаратов не проводился.

Цель исследования – улучшить результаты лечения пациентов с АС путем применения схемы интенсивной терапии с использованием этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин.

Для осуществления поставленной цели было обследовано 140 пациентов с абдоминальным сепсисом, которые были поделены на 2 группы в зависимости от получаемой интенсивной терапии: группа I пациентов, получающая базовое лечение АС; группа II пациентов, получающая вместе с базовым лечением АС дополнительную метаболическую терапию путем внутривенного введения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамин.

Изучали динамику артериовенозной разницы по фибриногену, альбумину, С-реактивному белку и фактору некроза опухоли.

В ходе исследования установлено, что С-реактивный белок, фактор некроза опухоли, фибриноген, альбумин, определенные в артериальной крови, являются предикторами исходов АС. На основании этих предикторов была построена прогностическая модель с высоким уровнем корректного предсказания исхода АС. Если при базовом лечении через 1 сут у пациента СРБ > 98 мг/л, фибриногена $> 5,43$ г/л, альбумина $< 28,9$ г/л и фактор некроза опухоли $> 499,3$ нг/мл, то вероятность летального исхода статистически значимо выше, чем благоприятного. В группе II отмечается снижение концентрации С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли и рост альбумина, что свидетельствует о положительном влиянии этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината на течение системной воспалительной реакции при сепсисе. Механизм действия этилметилгидроксипиридина сукцината обусловлен его антигипоксическим, антиоксидантным и мембранопротекторным действием, отмечается нормализация ПОЛ. Глутамин, являясь важным компонентом метаболических процессов, способствует снижению гиперкатаболизма, нормализации показателей белкового обмена. Включение в протокол интенсивной терапии АС этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината позволило улучшить результаты лечения пациентов. Через 5 сут, в группе пациентов без дополнительной метаболической коррекции, число выживших составило 65 %, а при использовании этих препаратов – 80 %. Через 10 сут – 40 и 65 %, через 15 сут – 35 и 58 % соответственно. Это подтверждает положительный эффект действия препаратов. Лабораторные показатели (содержание фибриногена, альбумина, СРБ и фактора некроза опухоли) между группами I и II статистически значимо различались по всем срокам наблюдения, в динамике, а также в артериальной и венозной крови. Все это свидетельствовало о положительном влиянии внутривенного введения этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината на функциональные системы организма. Использование этих препаратов замедляло наступление летального исхода. Анализ по

Каплан – Мейеру показал наличие статистически значимых различий кривой выживаемости пациентов в группе I и II. Установлено, что включение в лечение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамината приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших пациентов. По нашим данным, при сравнении кумулятивной доли выживших мужчин и женщин статистически значимых различий не выявлено. Менее однозначными были результаты сравнения пациентов различных возрастных групп. В группе I прослеживалась тенденция влияния возраста на исход лечения. В группе II подобная тенденция не отмечалась, что давало основание для предположения о положительной роли дополнительного лечения у пожилых пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Включение в программу интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина через 5, 10 и 15 суток после начала лечения статистически значимо изменяло содержание фибриногена, альбумина, С-реактивного белка и фактора некроза опухоли в артериальной и венозной крови, приводя к снижению концентрации С-реактивного белка, фибриногена, фактора некроза опухоли и росту концентрации альбумина.

2. Наибольшей прогностической силой определения исходов базового лечения, через 1 сутки, пациентов с абдоминальным сепсисом обладают С-реактивный белок, фибриноген, альбумин и фактор некроза опухоли, определенные в артериальной крови. По результатам ROC-анализа вероятность летального исхода статистически значимо выше, если у конкретного пациента с абдоминальным сепсисом в артериальной крови показатель С-реактивный белок > 98 мг/л, фибриноген $> 5,43$ г/л, альбумин $< 28,9$ г/л и фактор некроза опухоли $> 499,3$ нг/мл.

3. На основании выявленной зависимости между переменными "фибриноген", "альбумин", "С-реактивный белок", "фактор некроза опухоли" и временами жизни построены модели предсказания риска смерти от абдоминального сепсиса на ближайшие несколько дней. Наиболее сильными предикторами модели выживания являлись более низкие значения фибриногена, С-реактивного белка, фактора некроза опухоли в артериальной и венозной крови, более высокие значения альбумина в артериальной и венозной крови. При значении С-реактивного белка в артериальной крови = 190 мг/л кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 28 %, а при 110–99 %. При значении фактора некроза опухоли в артериальной крови = 510 нг/мл кумулятивная доля выживших через 5 сут составила 10 %, а при 460 нг/мл – 83 %.

4. Включение в лечение этилметилгидроксипиридина сукцината и глутамина позволило улучшить результаты лечения пациентов с абдоминальным

сепсисом, приводило к статистически значимому увеличению кумулятивной доли выживших пациентов, увеличению шанса благоприятного исхода в 2,0 раза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с тяжелым абдоминальным сепсисом рекомендуется проводить оценку С-реактивного белка, альбумина, фибриногена, фактора некроза опухоли по артериовенозной разнице концентрации данных показателей (подключичная вена, бедренная артерия).

2. В качестве дополнительных критериев определяющих большую вероятность летального исхода через 1 сутки следует рассматривать увеличение С-реактивного белка более 98 мг/л, повышение уровня фибриногена более 5,43 г/л, снижение альбумина менее 28,9 г/л и повышение концентрации фактора некроза опухоли более 499,3 нг/мл. Исходя из этого, проводимая терапия должна способствовать уменьшению концентрации С-реактивного белка, фактора некроза опухоли, фибриногена и увеличению альбумина.

3. С целью улучшения результатов лечения, целесообразно включение в протокол интенсивной терапии пациентов с абдоминальным сепсисом этилметилгидроксипиридина сукцината (1 000 мг) и глутамина (0,4 г/кг/сут). Глутамин восполняет дефицит энергосубстрата, этилметилгидроксипиридина сукцинат повышает активность ключевых ферментов антиоксидантной защиты. Их суммарное действие – энергокорректирующее и антиоксидантное, препятствует развитию патогенетического каскада абдоминального сепсиса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКТГ	адренокортикотропный гормон
АС	абдоминальный сепсис
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
БУЗ ВО	Бюджетное Учреждение Здравоохранения Воронежской области
ВГКБСМП	Воронежская Городская Клиническая Больница Скорой Медицинской Помощи
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ГМ	головной мозг
ДНК	дезоксирибонуклеиновая кислота
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИТШ	инфекционно-токсический шок
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
ПОЛ	перекисное окисление липидов
ПОН	полиорганная недостаточность
РАСХИ	Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям
РИОРИТ	распространенность инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии.
СРБ	С-реактивный белок
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
ССВО	синдром системного воспалительного ответа
ССВР	синдром системной воспалительной реакции
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ЧД	частота дыхания
ЧМТ	черепно-мозговая травма

ЧСС	частота сердечных сокращений
ANZICS	Australian and New Zealand Intensive Care Society
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
ESICM	Европейское общество специалистов по интенсивной терапии
ESPEN	European Society for Clinical Nutrition and Metabolism
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
NHSEED	National Health Service Economic Evaluation Database
MODS	Multiple organ dysfunction score – шкала оценки полиорганной дисфункции
SCCM	Общество медицины критических состояний
SOFA Sepsis	Related Organ Failure Assesement
TNF-a	туморнекротический фактор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аверьянов, А. В. Сепсис: состояние проблемы и перспективы / А. В. Аверьянов, Б. Р. Гельфанд // *Анналы хирургии*. – 2010. – № 5. – С. 5–9.
2. Александрович, Ю. С. Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний / Ю. С. Александрович, В. И. Гордеев. – 2-е изд., доп. и испр. – СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2010. – 248 с.
3. Алексеев, С. А. Кишечный гомеостаз при абдоминальном сепсисе: руководство для врачей / С. А. Алексеев, Ю. М. Гаин, В. Н. Бордаков. – Минск : Изд-во БГАТУ, 2004. – 339 с.
4. Анализ частоты критических инцидентов при плановых оперативных вмешательствах на органах брюшной полости / А. В. Щеголев [и др.] // *Вестник Российской военно-медицинской академии* – 2016. – № 1 (53) – С. 29–32.
5. Афанасьева, А. Н. Синдром эндогенной интоксикации и системного воспалительного ответа: общность и различия / А. Н. Афанасьева, И. Н. Одинцова // *Анестезиология и реаниматология*. – 2007. – № 4. – С. 67–71.
6. Байкова, И. Е. Печеночно-легочный синдром: вопросы патогенеза диагностики и лечения / И. Е. Байкова // *Фарматека: медицинский журнал*. – 2009. – № 5. – С. 26–32.
7. Белик, Б. М. Вопросы патогенеза и общие принципы лечения больных с распространёнными формами абдоминальной хирургической инфекции / Б. М. Белик, Д. В. Мареев // *Актуальные вопросы хирургии : сб. работ науч.-практ. конф., по свящ. 90-летию кафедры общей хирургии*. – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 155–167.
8. Вержникова, Е. В. Применение препарата Мексидол в интенсивной терапии пациентов с мультиорганной недостаточностью / Е. В. Вержникова, Л. М. Дорошенко // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2006. – Приложение 1. – С. 104–107.
9. Владимиров, Ю. А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – Москва : Наука, 1972. – 252 с.

10. Воронина, Т. А. Актуальные направления применения антиоксиданта мексидола / Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев // «Свободные радикалы, антиоксиданты и болезни человека» : труды нац. научн.-практ. конф. с междун. уч. – Смоленск, 2001. – С. 191–193.
11. Воронина, Т. А. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях / Т. А. Воронина, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев // Человек и лекарство : тез. докл. 7 Росс. нац. конгр. – М., 2000. – С. 483.
12. Воронина, Т. А. Мексидол. Актуальные обзоры / Т. А. Воронина // Фармакека – 2009. – № 6. – С. 28–31.
13. Гаин, Ю. М. Абдоминальный компартмент-синдром / Ю. М. Гаин, В. Г. Богдан, О. В. Попков // Новости хирургии – Витебск – 2009. – Т. 17, № 3. – С. 168–182.
14. Гельфанд, Б. Р. Инфекционно-токсический шок при перитоните : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук : 14.00.37 / Гельфанд Борис Романович ; ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова – Москва, 1986. – 49 с.
15. Гельфанд, Е. Б. Клиническая характеристика абдоминального сепсиса у хирургических больных / Е. Б. Гельфанд, В. А. Гологорский, Б. Р. Гельфанд // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – № 1. – С. 1–12.
16. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы / О. А. Обухова [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 39–58.
17. Гребенюк, В. В. Система оценки тяжести состояния больных абдоминальным сепсисом / В. В. Гребенюк, Н. В. Юсан // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2011. – № 3 – С. 85–88.
18. Григорьев, Е. В. Биомаркеры острого повреждения легких / Е. В. Григорьев, Ю. А. Чурляев, А. С. Разумов // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 2 – № 4. – С. 94–99.
19. Григорьев, Е. В. Дифференцированный выбор интенсивной терапии абдоминального сепсиса / Е. В. Григорьев, Ю. А. Чурляев, К. В. Сибиль //

Анестезиология и реаниматология. – 2004. – № 4. – С. 44–46.

20. Григорьев, Е. В. Энтеральное питание при абдоминальном компартмент-синдроме / Е. В. Григорьев, Е. А. Каменева, С. С. Коваль // Общая реаниматология. – 2009. – № 3. – С. 70–73.

21. Григорьев, Е. В. Клинико-патогенетические варианты повреждения гематоперитонеального барьера при абдоминальном сепсисе / Е. В. Григорьев, Ю. А. Чурляев, К. В. Сибиль // Анестезиология и реаниматология. – 2006. – № 6. – С. 13–15.

22. Грицук, С. Ф. Синдром аминокислотного дисбаланса и метаболическая дисфункция при критических состояниях в хирургии / С. Ф. Грицук, В. М. Безруков // Вестник интенсивной терапии. – 2004. – № 2. – С. 10–13.

23. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. – № 4. – С. 3–14.

24. Гусев, Е. Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение / Е. Ю. Гусев // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (115). – С. 113–121.

25. Гусев, Е. Ю. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе / Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова, М. А. Лазарева // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, № 2. – С. 173–182.

26. Гусев, Е. Ю. Эволюция воспаления / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 5–13.

27. Ерпулева, Ю. В. Иммунопитание в интенсивной медицине: за и против / Ю. В. Ерпулева, А. У. Лекманов // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – № 2. – С. 111–115.

28. Ефремов, С. Н. Профилактика повреждения кишечника с использованием глутамин при кардиохирургических операциях. Пилотное исследование / С. М. Ефремов, Д. Н. Пономарев, В. А. Шмырев // Патология

кровообращения и кардиохирургия. – 2014. – № 3. – С. 19–23.

29. Звягин, А. А. Фармаконутриенты при парентеральном питании больных сепсисом (обзор литературы) / А. А. Звягин, С. С. Родионова // Вестник интенсивной терапии. – 2011. – № 4. – С. 23–29.

30. Зильбер, А. П. Этюды респираторной медицины / А. П. Зильбер. – Москва : МЕД-пресс-информ, 2007. – 792 с.

31. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса / А. М. Карсанов [и др.] // Вестник хирургии имени И. И. Грекова. – 2015. – № 4. – С. 100–104.

32. Козлов, В. К. Сепсис: Этиология иммунопатогенез концепция современной иммунотерапии / В. К. Козлов. – Киев : «АННА-Т», 2007. – 296 с.

33. Лейдерман, И. Н. Нутритивная поддержка в хирургической клинике. Стандартные алгоритмы и протоколы : Руководство для врачей / И. Н. Лейдерман, О. Г. Сивков. – Москва, 2010. – 28 с.

34. Лосенкова, С. О. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания трансдермальных лекарственных форм с антиоксидантами и антигипоксантами : автореф. дис. ... д-ра фарм. наук : 14.04.01 / Лосенкова Светлана Олеговна ; Смоленская гос. мед. акад. – Москва, 2013. – 44 с.

35. Лосенкова, С. О. Экспериментальное изучение церебропротекторной активности этилметилгидроксипиридина сукцината при трансдермальном способе введения / С. О. Лосенкова, В. Е. Новиков, Э. Ф. Степанова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2015. – № 1 (10). – С. 158–161.

36. Мальцева, Л. А. Сепсис: этиология эпидемиология патогенез диагностика интенсивная терапия / Л. А. Мальцева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2005. – 176 с.

37. Миронов, П. И. Проблемы и перспективные направления коррекции медиаторного ответа при сепсисе / П. И. Миронов, В. А. Руднов // Анестезиология и реаниматология. – 1999. – № 3. – С. 54–58.

38. Мороз, В. В. Сепсис: принципы диагностики / В. В. Мороз, А. М. Голубев // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9 (6) – С. 5–7.

39. Мусселиус, С. Г. Синдром эндогенной интоксикации при неотложных состояниях / С. Г. Мусселиус. – Москва : Бином, 2008. – 200 с.
40. Нехаев, И. В. Сепсис в торакоабдоминальной хирургии / И. В. Нехаев. – Москва : ИД « АБВ-пресс», 2011. – 203 с.
41. Нутритивная поддержка больных в критических состояниях / Т. С. Попова [и др.]. – Москва : М-Вести, 2002. – 319 с.
42. Нутриционная поддержка как составляющая интенсивной терапии в Вооруженных силах Российской Федерации / Е. Ю. Струков [и др.] // Вестник российской военно-медицинской академии. – 2016. – № 1 (53). – С. 207–211.
43. Оксирадикальный стресс в патогенезе тяжелого абдоминального сепсиса / В. С. Петров [и др.] // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Том 16, № 2. – С. 78–89.
44. Остапченко, Д. А. Кислородный баланс у больных с сепсисом и полиорганной недостаточностью / Д. А. Остапченко, А. В. Власенко, А. В. Рылова // Общая реаниматология. – 2007. – Т. III, № 2. – С. 52–56.
45. Плавинский, С. Л. Биостатистика: Планирование обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS / С. Л. Плавинский. – Санкт-Петербург : Издательский дом СРБМАПО, 2005. – 560 с.
46. Плавинский, С. Л. Роль антиоксидантов в лечении и профилактике заболеваний человека / С. Л. Плавинский, С. И. Плавинский // Медицина. – 2013. – № 1. – С. 41–53.
47. Повзун, С. А. Важнейшие синдромы: патогенез и патологическая анатомия / С. А. Повзун. – Санкт-Петербург : ИПК КОСТА, 2009. – 480 с.
48. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных: применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – Москва, 2006. – 305 с.
49. Рослый, И. М. Правило чтения биохимического анализа / И. М. Рослый // Руководство для врача. – МИА, 2010. – 96 с.
50. Руднов, В. А. Комментарий к проекту «Клинические рекомендации по

диагностике и лечению тяжелого сепсиса в лечебно-профилактических организациях» / В. А. Руднов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2016. – Т. 13, № 5. – С. 88–94.

51. Руднов, В. А. Эволюция представлений о сепсисе: история продолжается / В. А. Руднов, В. В. Кулабухов // Инфекции в хирургии. – 2015. – № 2. – С. 6–10.

52. Савельев, В. С. Сепсис: классификация клинико-диагностическая концепция и лечение / В. С. Савельев // Практическое руководство. – Москва : МИА, 2010. – 351 с.

53. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных : Часть I / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 9. – С. 51–57.

54. Светухин, А. М. Системы объективной оценки тяжести состояния больных : Часть II / А. М. Светухин, А. А. Звягин, С. Ю. Слепнев // Хирургия. – 2002. – № 10. – С. 60–68.

55. Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе / под ред. проф. А. В. Ватазина. – Москва : Издатель И. В. Балабанов, 2011. – 132 с.

56. Сепсис в начале XXI века. Классификация клинико-диагностическая концепция и лечение. Патологоанатомическая диагностика : практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанд. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинское информационное агенство, 2010. – 352 с.

57. Сепсис: определение, диагностическая концепция, патогенез и терминология / М. С. Гельфанд [и др.] // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. – 2017. – № 1. – С. 64–72.

58. Система микроциркуляции при критических состояниях, обусловленных абдоминальным сепсисом / С. Л. Кан [и др.] // Общая реанимация. – 2011. – № 4 – С. 20–24.

59. Скулачев, В. П. Энергетика биологических мембран / В. П. Скулачев. – Москва : Наука, 1989. – 564 с.

60. Солонина, Н. В. Изучение гепатопротекторной активности некоторых антиоксидантов при экспериментальной свинцовой интоксикации // Съезд Российского научного общества фармакологов, 2-й : сб. тез. – Москва, 2003. – С. 183.

61. Сударева, С. Ю. Экспериментальное обоснование эффективности эмоксипина, димефосфона, мексидола, а-токоферола на динамику некоторых функциональных показателей печени при остром отравлении уксусной кислотой / С. Ю. Сударева // Съезд Российского научного общества фармакологов, 2-й : сб. тез. – Москва, 2003. – С. 202.

62. Суковатых, Б. С. Механизмы развития абдоминального сепсиса / Б. С. Суковатых, А. И. Конопля, Ю. Ю. Блинков // Анналы хирургии. – 2015. – № 2. – С. 5–10.

63. Титов, В. Н. С-реактивный белок: физико-химические свойства методы определения и диагностическое значение / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 4. – С. 3–9.

64. Толкач, А. Б. Влияние реамберина на кислородный баланс окислительный стресс и легочную дисфункцию у пациентов с абдоминальным сепсисом / А. Б. Толкач, В. Т. Долгих // Бюллетень сибирской медицины. – 2012. – № 3. – С. 69–77.

65. Характеристика ультрозвуковых признаков в диагностике объема и характера поражения легких / Р. Е. Лахин [и др.] // Вестник интенсивной терапии. – 2016. – № 4. – С. 5–11.

66. Цветков, Д. С. Иммунное питание: новые возможности коррекции метаболических нарушений у больных в критических состояниях // Анестезиология и реаниматология / Д. С. Цветков // Анестезиология и реаниматология. – 2014. – № 1. – С. 28–34.

67. Черешнев, В. А. Фундаментально-прикладные аспекты системного воспаления с позиции теории физиологических и типовых патологических процессов / В. А. Черешнев, Е. Ю. Гусев, Н. В. Зотова // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2010. – Т. 96, № 7. – С. 696–707.

68. Чернов, В. Н. Комплексное лечение больных абдоминальным сепсисом / В. Н. Чернов, Д. В. Мареев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 8. – С. 44–47.
69. Шифрин, А. Г. Стратегия периоперационной медицины : монография / А. Г. Шифрин, Г. А. Шифрин – Запорожье : Дикое Поле. – 2012. – 180 с.
70. Шифрин, Г. А. Восстановление биоустойчивости при сепсисе / Г. А. Шифрин, М. Л. Горенштейн. – Запорожье, 2004. – 300 с.
71. Юдакова, О. В. Диагностическая и прогностическая значимость показателей липопероксидации и эндогенной интоксикации при абдоминальном сепсисе / О. В. Юдакова, Е. В. Григорьев // Общая реаниматология. – 2006. – Т. 11. – № 5-6. – С. 142–145.
72. Akram, M. Citric Acid cycle and role of its intermediates in metabolism / M. Akram // Cell Biochem Biophys. – 2014. – Vol. 68, № 3. – P. 475–478.
73. Al Balushi, R. M. Banks M. The clinical role of glutamine supplementation in patients with multiple trauma: a narrative review / R. M. Al Balushi, J. Cohen // Anaesth. Intensive Care. – 2013. – Vol. 41, № 1. – P. 24–34.
74. Baue, A. E. Multiple organ failure / A. E. Baue, E. Faist, D. E. Fry. – New-York Springer, 2000. – 712 pp.
75. Broken barriers : a new take on sepsis pathogenesis / N. M. Goldenberg [et al.] // Science Translational Medicine. – 2011. – Vol. 3, № 88. – P. 88–95.
76. Chierago, M. Microcirculatory alterations in critically ill patients / M. Chierago, C. Verdant, D. De Backer // Minerva Anesthesiol. – 2006. – Vol. 72. – P. 199–205.
77. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury / Q. Zhang [et al.] // Nature. – 2010. – Vol. 464. – P. 104–107.
78. Czura, C. J. Merinoff Symposium 2010 : Sepsis – An International Call to Action / C. J. Czura // Mol. Med. – 2010. – Vol. 16 (5-6). – P. 157–158.
79. Effect of glutamine on apoptosis of intestinal epithelial cells of severe acute pancreatitis rats receiving nutritional support in different ways / T. Han [et al.] // Int J Clin Exp Pathol. – 2013. – V. 6, № 3. – P. 503–509.

80. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid g-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter prospective randomized double-blinded controlled study: the INTERSEPT Study [Электронный ресурс] / A. Pontes-Arruda [et al.] // *Crit. Care Medicine*. – 2011. – № 15:R144. – Режим доступа: <http://ccforum.com/content/15/3/R144>

81. Epidemiology of sepsis in Germany : results from a national prospective multicenter study / C. Engel [et al.] // *Intensive Care Med*. – 2007. – Vol. 33, № 4. – P. 606–618.

82. Epidemiology of severe sepsis in critically ill surgical patients in ten university hospitals in China / B. Cheng [et al.] // *Crit Care Med*. – 2007. – Vol. 35 (11). – P. 2538–2546.

83. Finter, S. The Surviving Sepsis Campaign : Robust evaluation and high – quality primary research is still needed / S. Finfer // *Crit Care Med*. – 2010. – Vol. 38. – P. 683–684.

84. Furet, P. Glutamine dipeptides in clinical nutrition / P. Furet // *Nutrition*. – 1997. – P. 731–737.

85. Galley, H. F. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis / H. F. Galley // *Br J Anaesth*. – 2011. – Vol. 107. – P. 57–64.

86. Glutamine attenuates lung injury and improves survival after sepsis: Role of enhanced heart shock protein expression / K. D. Singleton [et al.] // *Crit Care Med*. – 2005. – № 33 – P. 1206–13.

87. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence / F. Novak [et al.] // *Crit. Care Med*. – 2002. – Vol. 30, № 9. – P. 2022–2029.

88. Gray, L. R. Regulation of pyruvate metabolism and human Disease / L. R. Gray, S. C. Tompkins, E. B. Taylor // *Cell. Mol. Life Sci*. – 2013. – Vol. 21. – P. 2–21.

89. Haji-Michael, P. G. Antioxidant therapy in critically ill / P. G. Haji-Michael // *Brit. Journal of Intensive care*. – 2000. – May-June. – P. 88–93.

90. Hospitalizations costs and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 / T. Lagu [et al.] // *Crit Care Med*. – 2012. – Vol. 40, № 3. – P. 754–761.

91. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units / J. L. Vincent [et al.] for the EPIC II Group of Investigators // JAMA. – 2009. – Vol. 302 (21). – P. 2323–2329.
92. Jacobson, D. The cell the mitochondrion oxygen and sepsis / D. Jacobson, M. Singer // Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Ed. Vincent J-L. – Springer, 1996. – P. 263–274.
93. Kim, H. Glutamine as an Immunonutrient / H. Kim // Yonsei Med J. – 2011. – Vol. 52, № 6. – P. 892–897.
94. Kumar, G. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) / G. Kumar, N. Kumar, A. Taneja // Chest. – 2011. – № 140 (5). – P. 1223–1231.
95. Long – term mortality after community – acquired sepsis : a longitudinal Population – based cohort study / H. E. Wang [et al.] – BMJ Open. – 2014. – Vol. 17 (4) – P. 121–126.
96. Madernal Sepsis and Septic Shock / A. Chebbo [et al.] // Crit Care Clin. – 2016. – Vol. 32 (1). – P. 119–35.
97. Metabolic host responses to infection by intracellular bacterial pathogens / W. Eisenreich [et al.] // Front Cell Infect Microbiol. – 2013. – Vol. 9 (3). – P. 18–24.
98. Mitochondrial respiratory capacity is a critical regulator of CD8+ T cell memory development / G. J. Windt [et al.] // Immunity. – 2012. – V. 36, № 1. – P. 68–78.
99. Monitoring of endothelial cell activation in experimental sepsis with a two-step cell culture model / A. Schidberger [et al.] // Innate Immunity. – 2010. – Vol. 16 (5). – P. 278–287.
100. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis / B. H. Cuthbertson [et al.]; the Scottish Critical Care Trials Group and the Scottish Intensive Care Society Audit Group // Critical Care. – 2013. – Vol. 17. – P. 70.
101. Muscle glutamine depletion in the intensive care unit / G. Biolo [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2005. – Vol. 37 – P. 2169–2179.
102. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study / M. M. Levy [et al.] // Lancet Infect Dis. –

2012. – Vol. 12, № 12. – P. 919–924.

103. Patient with sepsis in infectious diseases department in years 1997–2010 epidemiology and clinical features / P. Crupryna [et al.] // *Przegl. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 67 (3). – P. 429–434, P. 535–538.

104. Regulation of the mitochondrial tricarboxylic acid cycle / A. Nunes-Nensi [et al.] // *Curr. Opin. Plant. Biol.* – 2013. – Vol. 16 (3). – P. 335–343.

105. Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2008 / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit Care Med.* – 2008. – Vol. 36 – P. 296–327.

106. Surviving Sepsis Campaign : International guidelines for management of severe sepsis and septic shock : 2012 / R. P. Dellinger [et al.] // *Crit Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 580–637.

107. The Surviving Sepsis Campaign : Results of an international guideline – based performance improvement program targeting severe sepsis / M. M. Levy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 36 (2). – P. 222–231.

108. The Surviving Sepsis Campaign : Results of an international guideline – based performance improvement program targeting severe sepsis / M. M. Levy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. 367–74.

109. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock / M. Singer [et al.] // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315. – № 8. – P. 801–810.

110. Toussaint, S. Activated protein C for sepsis / S. Toussaint, H. Gerlach // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 2646–2652.

111. Vincent, J. L. Increasing awareness of sepsis : World Sepsis Day / J. L. Vincent // *Critical Care.* – 2012. – Vol. 16. – P. 152.

112. Vincent, J. L. Is worsening multiple organ failure the cause of death in patients with severe sepsis ? / J. L. Vincent, D. R. Nelson, M. D. Williams // *Crit Care Med.* – 2011. – Vol. 39. – P. 1050–1055.

113. Vincent, J. L. New therapies in sepsis // *Chest.* – 1997. – V. 112 (Suppl. 6). – P. 330–338.

114. Vincent, J. L. Search for effective immunomodulating strategies against

sepsis / J. L. Vincent // *Lancet*. – 1998. – V. 351, № 9107. – P. 922–923.

115. Vincent, J. L. The last 100 years of sepsis / J. L. Vincent, E. Abraham // *Am J Respir Crit Care Med*. – 2006. – V. 173, № 3. – P. 256–263.

116. Yan, J. The Role of the Liver in Sepsis / J. Yan, S. Li // *Int. Rev. Immunol.* – 2014. – Vol. 10. – P. 34–41.

117. Zar, J. H. *Biostatistical analysis* / J. H. Zar // Upper Saddle River NJ: Pearson Prentice – Hall, 2010. – 960 p.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Пример графиков соотношения ожидаемых (*Expected*) и наблюдаемых (*Observed*) частот через 1 сутки после начала лечения (группа I). С. 45
2. Рисунок 2 – Содержание лейкоцитов в венозной крови пациентов группы I. С. 48
3. Рисунок 3 – Содержание TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 48
4. Рисунок 4 – Сравнение содержания TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 49
5. Рисунок 5 – Содержание альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 49
6. Рисунок 6 – Сравнение содержания альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 50
7. Рисунок 7 – Содержание С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 50
8. Рисунок 8 – Сравнение содержания С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 51
9. Рисунок 9 – Содержание фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 51
10. Рисунок 10 – Сравнение содержания фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы I. С. 52
11. Рисунок 11– Показатели артериовенозной разницы у пациентов группы I. С. 52
12. Рисунок 12 – Показатели артериовенозной разницы у пациентов группы I с благоприятным и летальным исходом. С. 53
13. Рисунок 13 – Сильные корреляционные связи между лабораторными показателями пациентов группы I через 1 сут после начала лечения (по Спирмену). С. 57

14. Рисунок 14 – Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) изученных параметров у пациентов группы I через 1 сут после начала лечения. С. 61
15. Рисунок 15 – График зависимости воспроизведенных расстояний от исходных расстояний при многомерном шкалировании в группе I. С. 62
16. Рисунок 16 – Пространственное распределение признаков при многомерном шкалировании в группе I. С. 63
17. Рисунок 17 – Содержание лейкоцитов в венозной крови пациентов группы II. С. 68
18. Рисунок 18 – Содержание TNF- α в артериальной и венозной крови пациентов группы II. С. 68
19. Рисунок 19 – Содержание альбумина в артериальной и венозной крови пациентов группы II. С. 69
20. Рисунок 20 – Содержание С-реактивного белка в артериальной и венозной крови пациентов группы II. С. 69
21. Рисунок 21 – Содержание фибриногена в артериальной и венозной крови пациентов группы II. С. 70
22. Рисунок 22 – Показатели артерио-венозной разницы у пациентов группы II. С. 70
23. Рисунок 23 – Содержание изученных лабораторных показателей в артериальной и венозной крови у пациентов группы II с благоприятным и летальным исходом. С. 71
24. Рисунок 24 – Сильные корреляционные связи между лабораторными показателями пациентов группы II через 1 сут после начала лечения (по Спирмену). С. 75
25. Рисунок 25 – Результаты иерархического кластер-анализа (а) и многомерного шкалирования (б) изученных переменных у пациентов группы II через 1 сут после начала лечения. С. 80
26. Рисунок 26 – График зависимости воспроизведенных расстояний

- от исходных расстояний при многомерном шкалировании в группе II. С. 81
27. Рисунок 27 – Пространственное распределение переменных при многомерном шкалировании в группе II. С. 82
28. Рисунок 28 – Сравнение показателей артериовенозной разницы изученных переменных через 1 сут после начала лечения пациентов группы I и II с летальным и благоприятным исходом. . . . С. 90
29. Рисунок 29 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "фибриноген" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели. С. 95
30. Рисунок 30 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "альбумин" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели. С. 96
31. Рисунок 31 – Сравнение функции выживания для разных значений независимой переменной "TNF" артериальной (а) и венозной (в) крови, как составляющей регрессионной модели. С. 97
32. Рисунок 32 – Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для пациента О-ва. С. 98
33. Рисунок 33 – Функции выживания при использовании двух- и четырехкомпонентной модели для пациента С-ва. С. 99
34. Рисунок 34 – Сравнение кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в группе II ($n = 70$), группе I ($n = 70$). С. 102
35. Рисунок 35 – Визуальное сравнение различий кумулятивной доли пациентов с абдоминальным сепсисом, выживших в группе I ($n = 70$) и группе II ($n = 70$). С. 103
36. Рисунок 36 – Сравнение кумулятивной доли выживших мужчин и женщин с абдоминальным сепсисом в группе I ($n_m = 51$, $n_{ж} = 19$) и группе II ($n_m = 47$, $n_{ж} = 23$). С. 104
37. Рисунок 37 – Сравнение кумулятивной доли пациентов различного

	возраста с абдоминальным сепсисом, выживших в группе I (n = 70) и II (n = 70).	C. 105
38.	Рисунок 38 – Сравнение функции выживания для бинарных (дополнительное лечение – да или нет) независимых переменных полученной регрессионной модели.	C. 107
39.	Таблица 1 – Распределение пациентов с сепсисом по нозологическим формам.	C. 41
40.	Таблица 2 – Распределение пациентов с АС по сопутствующей патологии МКБ-10.	C.41
41.	Таблица 3 – Переменные, отражающие работу сердечнососудистой и дыхательной систем организма у пациентов группы I, <i>Me (QL–QU)</i>	C. 47
42.	Таблица 4 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I (n = 70) через 1 сут после начала лечения.	C. 54
43.	Таблица 5 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I через 5 сут после начала лечения.	C. 55
44.	Таблица 6 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы I через 10 сут после начала лечения.	C. 56
45.	Таблица 7 – Результаты сравнения изученных показателей у пациентов группы I с благоприятным и неблагоприятным исходом через 1 сут, <i>Me (QL–QU)</i>	C. 58
46.	Таблица 8 – Результаты корреляционного анализа переменных через 1 сут после начала лечения при различных исходах заболевания у пациентов группы I.	C. 59
47.	Таблица 9 – Результаты определения статистически значимых предикторов с помощью дисперсионного анализа.	C. 64
48.	Таблица 10 – Предикторы модели предсказания исхода критического состояния абдоминального сепсиса.	C. 64
49.	Таблица 11 – Результаты ROC-анализа предикторов в группе I через 1 сут лечения.	C. 65

50. Таблица 12 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) предикторов по данным ROC-анализа в группе I через 1 сут лечения. С. 66
51. Таблица 13 – Переменные, отражающие работу сердечнососудистой и дыхательной систем организма у пациентов группы II, *Me (QL–QU)*. С. 67
52. Таблица 14 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 1 сут после начала лечения. С. 72
53. Таблица 15 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 5 сут после начала лечения. С. 73
54. Таблица 16 – Результаты корреляционного анализа переменных у пациентов группы II через 10 сут после начала лечения. С. 74
55. Таблица 17 – Результаты сравнения изученных переменных у пациентов группы II с благоприятным и неблагоприятным исходом через 1 сут, *Me (QL–QU)*. С. 76
56. Таблица 18 – Сравнение структуры парных связей независимых переменных в группе I и группе II. С. 77
57. Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа переменных через 1 сут после начала лечения при различных исходах заболевания у пациентов группы II. С. 78
58. Таблица 20 – Результаты определения статистически значимых предикторов с помощью дисперсионного анализа в группе II. С. 83
59. Таблица 21 – Предикторы модели предсказания исхода критического состояния абдоминального сепсиса в группе II. С. 83
60. Таблица 22 – Результаты ROC-анализа предикторов в группе II через 1 сут лечения. С. 84
61. Таблица 23 – Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) предикторов по данным ROC-анализа в группе I через 1 сут лечения. С. 84
62. Таблица 24 – Сравнение лабораторных показателей у пациентов

	группы I и II, $Me (QL-QU)$	С. 86
63.	Таблица 25 – Сравнение результатов корреляционного анализа независимых переменных между группой I и II по количеству связей различной силы.	С. 87
64.	Таблица 26 – Сравнение показателей артериовенозной разницы изученных переменных у пациентов группы I и II, $Me (QL-QU)$	С. 89
65.	Таблица 27 – Вероятные регрессоры модели для цензурированных данных (выжившие пациенты, переведенные в профильное отделение).	С. 93
66.	Таблица 28 – Сложная двухкомпонентная регрессионная модель для цензурированных данных.	С. 93
67.	Таблица 29 – Сложная четырехкомпонентная регрессионная модель для цензурированных данных.	С. 94
68.	Таблица 30 – Четырехпольная таблица сопряженности для сравнения летальности у пациентов группы I и II.	С. 101
69.	Таблица 31 – Регрессионная модель для цензурированных данных (выжившие пациенты, переведенные в профильное отделение). . . .	С. 106