

ДИСЛИПИДЕМИЯ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Л. Н. Щербакова, Л. В. Молчанова, С. В. Малахова

ГУ НИИ общей реаниматологии РАМН, Москва

Dyslipidemia in Critical Conditions of Various Etiology

L. N. Shcherbakova, L. V. Molchanova, S. V. Malakhova

Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования — установить общие закономерности и этиологические особенности изменений липидного обмена при критических состояниях различной этиологии. **Материал и методы.** Обследовано 102 больных с сепсисом, тяжелой механической травмой и гестозами средней тяжести. Деление на группы исследования осуществляли в зависимости от этиологии и тяжести состояния. При тяжелой механической травме учитывали также возраст больных. В плазме крови определяли концентрацию ТГ, общего ХС, а также ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП. **Результаты.** Обнаружены атерогенные изменения метаболизма липидов, характеризующиеся ростом уровня ТГ и соответственно ХС ЛПОНП при сниженной концентрации ХС ЛПВП. Изменения уровней ТГ и ХС ЛПОНП при сепсисе и гестозе происходили в диапазоне концентраций, превосходящих физиологическую норму. Положительная динамика этих показателей при сепсисе сочеталась с благоприятным клиническим исходом. При механической травме рост уровней ТГ и ХС ЛПОНП происходил в пределах физиологической нормы и был более значительным при летальном исходе. **Заключение.** Атерогенные изменения метаболизма липидов являются общей закономерностью при критических состояниях, характеризуются ростом уровня ТГ и ХС ЛПОНП при снижении концентрации ХС ЛПВП, имеют различную динамику и происходят в разных диапазонах концентраций в зависимости от этиологии и тяжести состояния. **Ключевые слова:** дислипидемия, атерогенез, критические состояния, тяжелая механическая травма, гестоз, сепсис.

Objective: to establish the common regularities and etiological features of lipid metabolic changes in critical conditions of various etiology. **Subjects and materials:** 102 patients with sepsis, severe mechanical injury, and moderate gestosis were examined. The patients were divided into groups according to the etiology and severity of a condition. The patients' age was also kept in mind in severe mechanical injury. The plasma concentrations of triglycerides (TG), total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol (HDLC), low-density lipoprotein cholesterol (LDLC), and very low-density lipoprotein cholesterol (VLDLC) were determined. **Results.** There were atherogenic changes in lipid metabolism, which were characterized by a rise in the level of TG and accordingly VLDLC with decreased HDLC concentrations. In sepsis and gestosis, the changes in TG and VLDLC levels occurred in the range of the concentrations exceeding the physiological normal values. In sepsis, the positive changes in these parameters were associated with a good clinical outcome. In mechanical injury, the increase in TG and VLDLC levels occurred in the physiological normal range and it was more significant in fatal outcome. **Conclusion.** Atherogenic changes in lipid metabolism are a common regularity in critical conditions, they are characterized by an increase in TG and VLDLC levels with decreased HDLC concentrations, show various trends, and occur in different ranges of concentrations depending on the etiology and severity of a condition. **Key words:** dyslipidemia, atherogenesis, critical conditions, severe mechanical injury, gestosis, sepsis.

Перестройка в обмене липидов рассматривается многими авторами как защитно-приспособительная реакция [1–3]. Поэтому изменения параметров липидного обмена при критических состояниях представляют особый интерес. Нашими предыдущими работами показаны изменения основных показателей липидного обмена при тяжелой механической травме (ТМТ), при сепсисе и гестозах средней тяжести [4–6]. Однако отсутствие четких представлений об общих закономерностях и этиологических особенностях этих изменений затрудняет интерпретацию лабораторных данных и снижает их информативную ценность.

Цель — сравнительный анализ данных об изменениях параметров липидного обмена при критических состояниях различной этиологии для выявления их общих закономерностей и этиологических особенностей.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных с сепсисом, тяжелой механической травмой и гестозами средней тяжести. В том числе обследование прошли две группы больных с сепсисом и септическим шоком в возрасте от 44 до 55 лет с тяжестью состояния по шкале APACHE II от 26,5 до 28 баллов. В группу 1 вошли выжившие больные, в группу 2 — больные, лечение которых закончилось летальным исходом. Всем этим больным в связи с развитием полиорганной недостаточности при доминировании острой почечной недостаточности проводили заместительную почечную терапию — гемодиализацию в постоянном режиме, а после стабилизации состояния переходили на лечение гемодиализом, гемофильтрацией в интермиттирующем режиме. Больных достаточно рано переводили на зондовое питание с суточным калоражем 4 500–5 000 ккал. Дополнительно к базовым смесям больные получали 20% сметану — 200 г в сутки и сливки 35% — до 500 мл в сутки (табл. 1).

Обследовано 49 больных с тяжелой механической травмой (ТМТ). Все больные получали стандартное лечение и соответствующую объему кровопотери инфузионную поддерж-

Таблица 1

Сепсис. Распределение больных по группам исследования

Группа исследования	Количество больных	Тяжесть состояния по АРАСНЕ II (баллы)	Возраст (лет)	Клинический исход
1	11	26,8±0,3	50±6	благоприятный
2	12	27,8±0,2	51±4	летальный

Таблица 2

Тяжелая механическая травма. Распределение больных по группам исследования

Группа исследования	Количество больных	Тяжесть состояния		Возраст	Клинический исход
		шкала	баллы		
1а	16	АРАСНЕ III	56±6	34±1	благоприятный
1б	15	АРАСНЕ III	101±7	36±3	летальный
2а	8	АРАСНЕ III	65±6	72±3	благоприятный
2б	10	АРАСНЕ III	88±9	68±4	летальный

Таблица 3

Гестоз средней тяжести. Распределение по группам исследования

Группа исследования	Количество обследованных	Осложнения беременности	Осложнения при родах
1в	6	без патологии	без патологии
2в	12	без патологии	кесарево сечение
3в	12	гестоз средней тяжести*	как кесарево сечение, так и самостоятельные роды

Примечание. * — тяжесть состояния по Г. М. Савельевой.

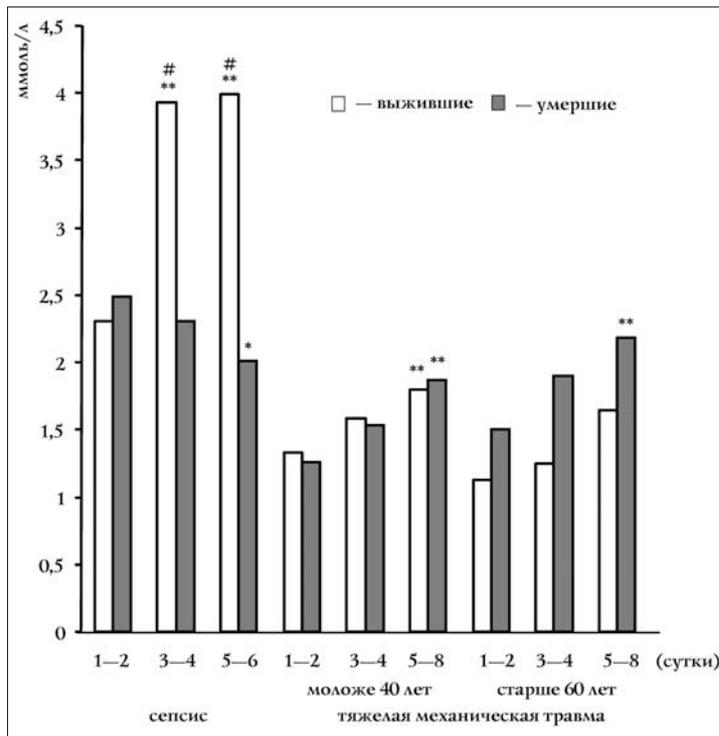


Рис. 1. Динамика концентрации триглицеридов при сепсисе и тяжелой механической травме.

* — достоверные различия между соответствующими показателями у выживших и умерших; ** — достоверные отличия от исходного уровня; # — достоверные различия между соответствующими показателями при сепсисе и при тяжелой механической травме.

ку. Больные с благоприятным клиническим исходом составили группу 1, с летальным исходом вошли в группу 2. В зависимости от возраста в каждой группе больные были разделены на подгруппы: а — больные моложе 40 лет, б — старше 60 лет (табл. 2).

Обследовано 30 рожениц в возрасте от 25 до 30 лет. Группу 1в составили 6 женщин с нормальным физиологическим течением беременности. Пациентки после нормальной беременности, разрешенной посредством кесарева сечения (КС), вошли в группу 2в. В группу 3в вошли женщины с гестозами средней тяжести как после естественных родов, так и после кесарева сечения (табл. 3).

В плазме крови определяли концентрацию триглицеридов (ТГ), общего холестерина (ХС), а также холестерина липопротеидов (ЛП) высокой, низкой и очень низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП). Анализы проводили на биохимическом анализаторе Cobas Mira Plus (Basel, Switzerland). Полученные данные сравнивали с соответствующими показателями нормальной Европейской сыворотки.

Статистическую значимость результатов оценивали на основании *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У всех больных с сепсисом уровень ТГ был выше физиологической нормы. При благоприятном исходе мы наблюдали рост уровня ТГ в процессе лечения: уже к 3–4 суткам исследования концентрация ТГ у выживших больных была достоверно выше исходных значений и соответствующих показателей у больных с летальным исходом.

У больных с ТМТ уровень ТГ не превышал нормальных значений и был почти вдвое ниже, чем при сепсисе. К 5–8-м суткам у всех больных моложе 40 лет (группы 1а, 1б) и умерших старше 60 лет (группа 2б) мы наблюдали достоверный рост уровня ТГ по сравне-

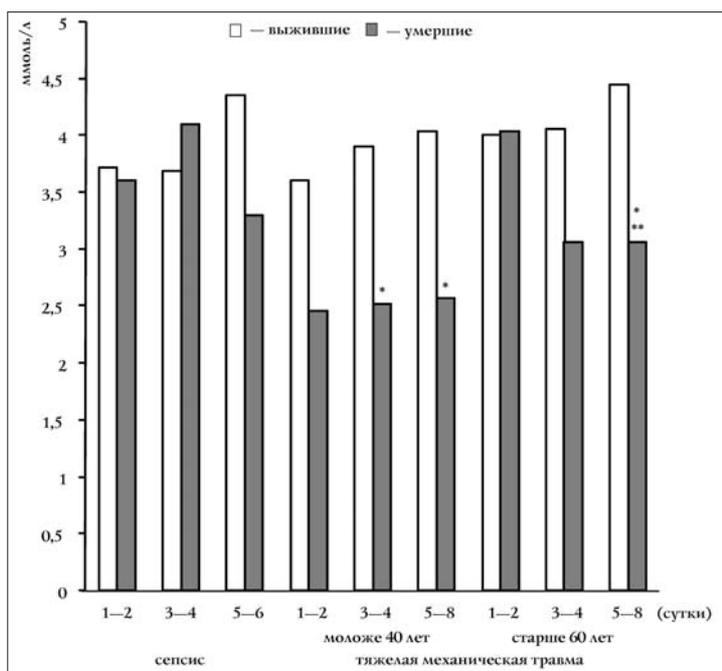


Рис. 2. Динамика концентрации общего холестерина при сепсисе и тяжелой механической травме.

* — достоверные различия между соответствующими показателями у выживших и умерших; ** — достоверные различия с исходным уровнем.

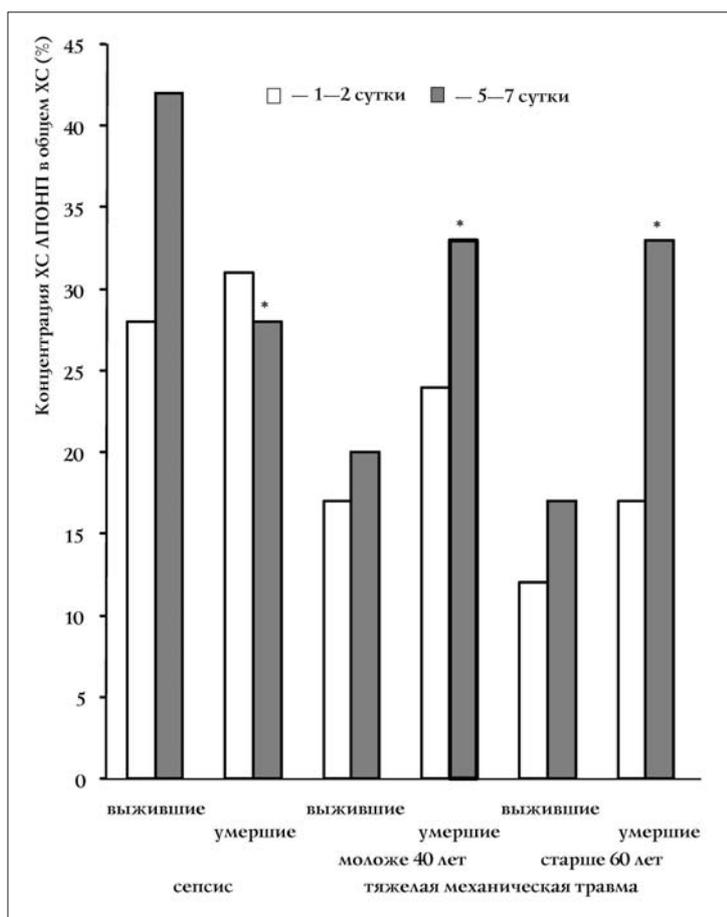


Рис. 3. Динамика концентрации холестерина липопротеидов очень низкой плотности в концентрации общего холестерина при сепсисе и тяжелой механической травме.

* — достоверные различия между соответствующими показателями у выживших и умерших.

нию с его исходными значениями: у выживших моложе 40 лет уровень ТГ возрастал в 1,2 раза, у умерших больных в 1,5 раза, что может быть обусловлено отчасти более высокой общей липазной активностью у выживших больных, данные о чем были получены нами ранее [7] (рис. 1).

При сепсисе уровень общего ХС был в пределах физиологической нормы и существенно не менялся в течение всего периода наблюдения (рис. 2).

После тяжелой механической травмы у всех обследованных в 1–2-е сутки восстановительного периода уровень общего ХС был снижен. Далее у выживших больных моложе 40 лет происходило некоторое повышение уровня ХС, так что у умерших с 3–4-х суток этот показатель определялся достоверно ниже, чем у выживших. В группе 2б (умершие старше 60 лет) уровень ХС снижался и к 5–8-м суткам определялся достоверно ниже соответствующих показателей в группе 2а (выжившие старше 60 лет) (рис. 2).

ЛПОНП — транспортная форма эндогенных ТГ; под действием периферической липопротеидлипазы и печеночной липазы около половины ЛПОНП в кровяном русле деградирует до ЛПНП и далее до ЛПВП [8, 9]. Повышенная концентрация ЛПОНП при сниженном уровне ЛПВП позволяет предполагать торможение скорости деградации ЛПОНП [9].

У больных сепсисом наблюдали достоверный рост концентрации ХС ЛПОНП в общем ХС к 5–7-м суткам при благоприятном исходе и обратную тенденцию этого показателя при летальном. При ТМТ мы также отмечали увеличение доли ХС ЛПОНП в концентрации общего ХС, причем при летальном исходе оно было более значительно (рис. 3).

Одной из возможных причин разницы в концентрациях ТГ и ХС ЛПОНП при сепсисе у выживших и умерших больных может быть наличие особенностей цитокинового профиля, в частности, разницы уровней TNF-альфа, ингибирующего активность липопротеидлипазы — одного из ключевых ферментов, катализирующих распад ЛПОНП (9). Возрастание уровня ТГ и ЛПОНП может способствовать благоприятному исходу лечения сепсиса вследствие способности частиц ЛПОНП и хиломикроннов связываться с полисахаридами грамотрицательных бактерий, повышая тем самым шансы благоприятного исхода лечения [10, 11].

Концентрация ХС ЛПНП у всех обследованных как при сепсисе, так и при ТМТ не превышала нормы ($\approx 3,5$ ммоль/л). При сепси-

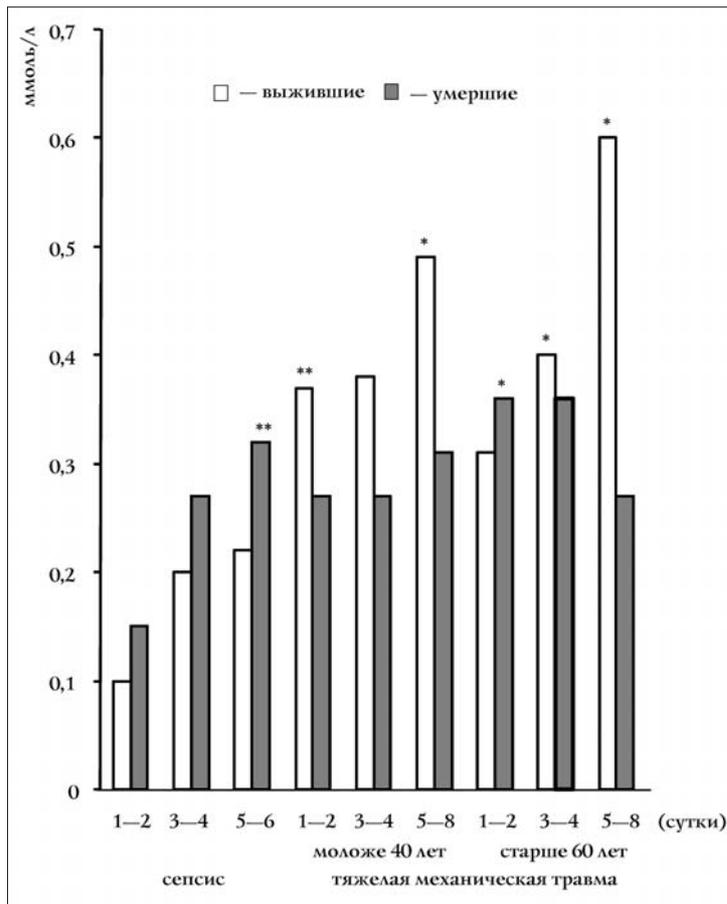


Рис. 4. Динамика концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности при сепсисе и тяжелой механической травме.

* — достоверные отличия от соответствующих показателей у больных с сепсисом; ** — достоверные отличия от исходного уровня (норма от 0,8 до 2,2 ммоль/л).

се в процессе лечения у выживших больных мы наблюдали тенденцию снижения, а у умерших — тенденцию роста концентрации ХС ЛПВП в общем ХС. При ТМТ у выживших больных уровень этого показателя был в 1,2–1,3 раза выше, чем при летальном исходе.

У всех обследованных мы отмечаем сниженный уровень ХС ЛПВП; более значительным это снижение

было при сепсисе. В процессе лечения мы наблюдали повышение уровня ХС ЛПВП. При сепсисе в случае летального исхода, а при ТМТ у выживших старшей группы к 5–8-м суткам восстановительного периода концентрация ХС ЛПВП была достоверно выше своих исходных значений. При летальном исходе у больных с ТМТ до 40 лет этот показатель практически не изменялся, а у больных старшей группы наблюдалась тенденция снижения концентрации ХС ЛПВП. Однако и у больных с благоприятным клиническим исходом к 5–8-м суткам лечения уровень ХС ЛПВП остается при сепсисе в 3–4 раза, а при ТМТ в 2–3 раза ниже своих нормальных значений (рис. 4).

При травме повреждение тканей и их ишемия сопровождаются развитием воспалительного ответа, который реализует множественные механизмы перестройки обмена липидов [12, 13]. Поэтому изменение липидного спектра при ТМТ может свидетельствовать о присоединении воспалительной реакции. Но торможение скорости окисления жирных кислот в митохондриях вследствие гипоксии при кровопотере и возрастание в результате этого концентрации свободных жирных кислот в крови является сильнейшим стимулом синтеза ТГ и ЛПОНП и повышения их концентрации в крови.

При изучении влияния гестоза на параметры липидного обмена в качестве контроля были использованы данные обследования родильниц после беременности и родов без патологии (группа 1в) и после нормальной беременности, разрешенной посредством кесарева сечения (КС) (группа 2в).

У всех обследованных концентрация ТГ была значительно выше возрастной и физиологической нормы, причем у женщин с гестозами достоверно выше, чем после нормальной беременности. У всех родильниц отме-

Таблица 4

Показатели липидного обмена в раннем послеродовом периоде

Исследуемый показатель, ммоль/л (норма)	Группа исследования	Значения показателей на этапах исследования	
		1–2-е	3–4-е сутки
Триглицериды (возрастная норма 0,40–1,54)	1в	2,40±0,23 (n=6)	2,54±0,16 (n=5)
	2в	2,730,29 (n=10)	2,61±0,27 (n=10)
	3в	3,62±0,18 (n=9)*,**	3,42±0,09 (n=5)*,**
Общий холестерин (< 5,2)	1в	6,08±1,03 (n=9)	6,52±0,44 (n=5)
	2в	6,03±0,49 (n=9)	5,56±0,46 (n=9)
	3в	6,10±0,49 (n=9)	6,34±0,20 (n=5)
Холестерин липопротеидов высокой плотности (0,80–2,2)	1в	1,09±0,14 (n=5)	0,97±0,20 (n=5)
	2в	0,67±0,05 (n=9)*	0,70±0,05 (n=9)
	3в	0,66±0,05 (n=9)*	0,760,17 (n=5)
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (≤0,7)	1в	1,09±0,10 (n=6)	1,28±0,08 (n=5)
	2в	1,24±0,14 (n=10)	1,19±0,12 (n=10)
	3в	1,65±0,08 (n=9)*,**	1,55±0,05 (n=5)*,**

Примечание. * — достоверное различие с соответствующим показателем группы 1в; ** — достоверное различие с соответствующим показателем группы 2в.

чалось также умеренное повышение концентрации общего ХС за счет роста концентрации ХС ЛПОНП. В группе 2в (родильницы после КС) и 3в (гестозы средней тяжести) мы наблюдали также снижение уровня ХС ЛПВП в крови до 10–11% от общего ХС, что относит этих больных к группе риска (табл. 4).

Таким образом, при сепсисе, тяжелой механической травме и гестозах средней тяжести наблюдаются атерогенные изменения метаболизма липидов, характеризующиеся ростом уровня ТГ и ХС ЛПОНП при сниженной концентрации ХС ЛПВП.

Изменения уровней ТГ и ХС ЛПОНП при сепсисе и гестозе происходят в диапазоне концентраций, превышающем верхнюю границу физиологической нормы. Положительная динамика уровня ТГ при сепсисе сочетается с благоприятным клиническим исходом.

При тяжелой механической травме рост концентрации ТГ и ХС ЛПОНП осуществляется в пределах физиологической нормы и более значителен при летальном исходе. Атерогенная дислипидемия при травме усиливается с увеличением объема кровопотери [14].

Выводы

1. Изменения спектра липопротеидов плазмы крови являются общей закономерностью при критических состояниях различной этиологии.

2. Изменения липидного спектра направлено в сторону снижения уровня антиатерогенных липопротеидов высокой плотности и повышения уровня триглицеридов и проатерогенных липопротеидов очень низкой плотности.

3. Изменения спектра липопротеидов имеют различную динамику и происходят в разных диапазонах концентраций в зависимости от этиологии и тяжести состояния, что позволяет использовать эти показатели как факторы прогноза исхода лечения.

Литература

1. Козтева А. Н., Безуглов В. В. Ненасыщенные жирные кислоты как эндогенные биорегуляторы. Биохимия 1998; 63 (1): 6–15.
2. Ди Марцо В. Ди-2-арахидоноглицерин как «эндоканнабиноид»: важность метаболита, не получившего признания. Биохимия 1998; 63 (1): 16–26.
3. Климов А. Н., Никульчева Н. Г. Липиды, липопротеиды, атеросклероз. СПб.; 1999.
4. Щербакова Л. Н., Яковлева И. И., Молчанова Л. В. Основные показатели липидного обмена у больных с сепсисом. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 27–29.
5. Щербакова Л. Н., Кравченко-Бережная Н. Р., Бессекеев А. А., Молчанова Л. В. Спектр липопротеидов в крови больных, перенесших тяжелую механическую травму. Анестезиология и реаниматология 2002; 6: 19–22.
6. Мороз В. В., Щербакова Л. Н., Назаров Б. Ф. и соавт. Информативность биохимических показателей плазмы крови при гестозах. Общая реаниматология 2005; 1 (4): 4–10.
7. Мороз В. В., Молчанова Л. В., Щербакова Л. Н. и соавт. Показатели липидного обмена у больных в критических состояниях. Анестезиология и реаниматология 2001; 6: 4–6.

8. Титов В. Н., Лисицин Д. М. Этерификация жирных кислот спиртами и функциональная роль полярных и неполярных липидов в кровотоке. Двойные связи жирных кислот в липопротеинах. Клинич. лаб. диагностика 2003; 1: 4–9.
9. Перова Н. В., Озерова И. Н., Парамонова Н. В. и соавт. Фосфолипидный состав липопротеидов высокой плотности как отражение процессов липолиза богатых триглицеридами липопротеидов при гиперлипидемии. Бюл. экперим. биологии и медицины 2001; 131 (4): 382–385.
10. Harris H. W., Jonson J. A., Stephen S. J. Endogenous lipoproteins impact the response to endotoxin in humans. Crit.Care Med. 2002; 30 (1): 23–31.
11. Bone R. C. Gram-negative sepsis. Chest 1998; 100: 802–808.
12. Титов В. Н. Клиническая биохимия и кардинальные вопросы патогенеза атеросклероза. Клинич. лаб. диагностика 2000; 1: 3–9.
13. Нагорнев А. А., Назаров П. Г., Полевщиков А. В. и соавт. Атерогенез и реакция острой фазы печени. Арх. патологии 1998; 6: 67–74.
14. Щербакова Л. Н., Бессекеев А. А., Молчанова Л. В. Влияние объема кровопотери у больных с тяжелой механической травмой на величину холестерина коэффициента атерогенности. Общая реаниматология 2006; 2 (5–6): 44–49.

Поступила 21.11.06