

М. М. Мугазов, Д. Н. Матюшко, Э. А. Исмаилов, Е. М. Тургунов

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Медицинский университет Караганды (Караганда, Казахстан)

В статье представлены результаты изучения влияния интраабдоминальной гипертензии на уровень высокоспецифического биомаркера транслокации грамотрицательной микрофлоры через поврежденную кишечную стенку пресепсина у пациентов с острой хирургической патологией органов брюшной полости. Согласно результатам исследования повышение уровня интраабдоминального давления у пациентов с острой абдоминальной патологией приводит к повышению уровня пресепсина, обуславливая развитие пресеpticкого состояния, которое заканчивается развитием синдрома системного воспалительного ответа, что значительно ухудшает тяжесть, течение и прогнозы основного заболевания у данной категории пациентов. Ранняя диагностика данного состояния, следовательно, и раннее начало терапии имеет решающее значение в выживаемости пациентов.

Ключевые слова: интраабдоминальная гипертензия, компартмент-синдром, пресепсин, внутрибрюшное давление

Повышение внутрибрюшного давления (ВБД) у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией может вызвать развитие синдрома интраабдоминальной гипертензии (СИАГ), наиболее распространенным названием которого в зарубежной литературе является *abdominal compartment syndrome* – абдоминальный компартмент-синдром.

Абдоминальный компартмент-синдром – это устойчивое повышение внутрибрюшного давления выше 20 мм рт. ст., и приводящее к нарушению кровотока, перфузии и гипоксии тканей, способствующее снижению функциональной активности органов вплоть до их полной недостаточности [9]. Абдоминальный компартмент-синдром является одним из наиболее тяжелых осложнений острых хирургических заболеваний органов брюшной полости и несмотря на развитие абдоминальной хирургии сопровождается высокой летальностью [9].

Многоцентровые исследования, проведенные в последние годы, показывают влияние повышенного давления брюшной полости практически на все органы и системы организма. Наиболее существенные сдвиги при синдроме интраабдоминальной гипертензии происходят в сердечно-сосудистой системе, органах системы дыхания и почках. Повышение интраабдоминального давления смещает диафрагму вверх, в результате чего повышается внутригрудное давление, что приводит к развитию гиперкапнии и гипоксемии. Кроме того, повышение интраабдоминального и внутригрудного давления приводят к сдавлению нижней полой вены, сердца и легких, приводя к снижению венозного возврата и увеличению преднагрузки. Сдавление почечной артерии приводит к олиго-анурии и развитию почечной недостаточности [7, 9].

Несмотря на большое внимание к вопросу компартмент-синдрома, до сих пор неизвестна точная распространенность данного состояния у пациентов с катастрофой в брюшной полости. Однако согласно литературным данным, посвященным изучению данного состояния, смертность при синдроме интраабдоминальной гипертензии составляет от 25 до 75%, в отсутствие лечения эти значения приближаются к 100% [7].

Согласно рекомендациям *The World Society of the Abdominal Compartment Syndrome* мониторинг давления в брюшной полости у пациентов с острой хирургической патологией следует проводить всем пациентам при наличии любого известного риска развития СИАГ [29]. Результаты анкетирования в клиниках г. Караганды свидетельствуют о том, что ни в одной из клиник систематического измерения интраабдоминального давления не используется в клинической практике, следовательно, не проводится специфическая коррекция осложнений, связанных с ИАГ [2].

Одно из наиболее важных причин летальности при развитии абдоминального компартмент-синдрома является развитие абдоминального сепсиса. При интраабдоминальной гипертензии снижается скорость кровотока в брыжеечных артериях, в результате чего происходит нарушение кровоснабжения кишечника с развитием некроза всех слоев кишки, что приводит к транслокации грамотрицательных микроорганизмов в системный кровоток, вызывая развитие сепсиса.

Сепсис является одним из наиболее распространенных осложнений абдоминального компартмент-синдрома. Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), показали,

что частота этого синдрома в развитых индустриальных странах составляет 50-100 случаев на 100 000 населения [1]. При этом летальность достигает при тяжелом сепсисе 19-40%, а при септическом шоке – 70% [3, 4]. Хирургический сепсис составляет 30% от всех его случаев [5] и является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [1]. Развитие септического шока при плановых хирургических вмешательствах смертность достигает 30%, а при неотложных – 39% [8].

При этом наибольшую трудность представляет ранняя диагностика абдоминального компартмент-синдрома. Клинические, физические и инструментальные методы исследования недостаточно информативны для диагностики СИАГ. В настоящее время большое внимание уделяется изучению роли биологических маркеров для ранней диагностики абдоминального сепсиса вызванного СИАГ. Традиционно, наиболее специфическим маркером сепсиса считался прокальцитотин и С-реактивный белок (СРБ). Однако, на ранних стадиях сепсиса концентрация прокальцитонина и СРБ может повышаться вне зависимости от наличия развития системной инфекции. Мониторинг прокальцитонина и СРБ может не отражать действительную тяжесть сепсиса и не прогнозировать его рецидивы [6, 8]. Многочисленные исследования, проведенные за последние 5 лет, показывают, что наиболее ранним и высокоспецифичным маркером сепсиса до его манифестации и появления клинических симптомов маркером сепсиса является sCD14 (пресепсин). Пресепсин – специфический фрагмент рецептора макрофагов CD14, который был впервые обнаружен в 2005 г. японскими учеными в крови пациентов, находившихся в септическом состоянии. Пресепсин образуется при активации фагоцитоза инфицирующими бактериями и грибами. Протеиназы, образуемые фагоцитирующими макрофагами, расщепляют рецептор CD14, при этом циркулирующие уровни пресепсина отражают тяжесть фагоцитоза [обзоры 3-8]. Первоначальное название пресепсина – sCD14-ST.

Пресепсин в 100% случаев диагностирует сепсис до его клинической манифестации, прогнозирует исходы терапии, при мониторинге отражает реальную динамику тяжести сепсиса, быстро изменяется в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни прокальцитонина и СРБ временно нормализуются [1].

Особое внимание стоит обратить на то, что в специальном исследовании, посвященном мониторингу уровней пресепсина и прокальцитонина, показано, что высокий уровень пресепсина у пациентов наблюдался за 2 дня до манифестации сепсиса, в то время как повышение уровня прокальцитонина отмечалось в день его манифестации. В связи с этим было введено понятие «пресептическое состояние», отражающее транслокацию микроорганизмов в системный кровоток и развитие бактериемии без клинических симптомов сепсиса.

Цель работы – изучение влияния интраабдоминальной гипертензии на уровень высокоспецифического биомаркера пресепсина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено исследование, клиническую основу которого составили 100 пациентов, поступивших на стационарное лечение в Областную клиническую больницу г. Караганды. Половозрастные характеристики пациентов, составивших группы включения, были следующими: 50 пациентов мужского пола и 50 женского пола в возрасте от 20 до 80 лет. Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: контрольную и опытную. В опытную группу вошли 95 пациентов: 48 мужчин в возрасте от 24 до 80 лет и 47 женщин в возрасте от 24 до 71 лет, у которых было верифицировано одно из следующих острых хирургических абдоминальных заболеваний: острый аппендицит – 16 (16%), острый панкреатит – 5 (5%), острая кишечная непроходимость – 37 (37%), прободная язва желудка и 12-перстной кишки – 22 (22%), острый холецистит (механическая желтуха) – 15 (15%). Контрольную группу составили 5 (5%) пациентов (2 мужчин в возрасте от 51 до 68 лет и 3 женщин в возрасте от 43 до 67 лет с варикозной болезнью нижних конечностей для получения референтных значений внутрибрюшного давления и уровня пресепсина. Критериями включения являлись: наличие острой хирургической патологии брюшной полости, согласие пациентов на исследование, возраст пациентов от 20 до 80 лет, возможность измерения ИАД в динамике. Критерии исключения: наличие суб- и декомпенсации сопутствующих заболеваний, травмы и опухоли мочевого пузыря.

Всем пациентам измеряли уровень интраабдоминального давления. Измерение ИАД проводилось с помощью прибора «Тритон-ЭлектроникС» (измеритель инвазивный портативный электронный автономный центрального венозного давления и других низких давлений в

различных полостях организма человека).

Всем пациентам осуществлено по 3 измерения интраабдоминального давления – до операции, а также через 6 и 24 ч после оперативного вмешательства.

Определение sCD14 в плазме крови выполняли с помощью ИФА-роботизированной системы Evolis от BioRad. Диапазон измерения: 28-1800 нг/мл. Чувствительность: 7 нг/мл.

Помимо мониторинга интраабдоминального давления, оценивали показатели сердечно-сосудистой деятельности, параметры дыхания, показатели гомеостаза, диуреза.

Согласно рекомендациям Всемирного конгресса по АКС (2006 г.) все пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от уровня ИАГ: I степень – 12-15 мм рт. ст.; II степень – 16-20 мм рт. ст.; III степень – 21-25 мм рт. ст.; IV степень – 25 мм рт. ст. и выше.

Статистическую обработку результатов исследования проводили методами вариационной статистики с вычислением каждого показателя средней величины (*mean*) и стандартного отклонения (*sd*). Достоверность различий в группах определяли с помощью непараметрических методов статистической оценки: одноранговый дисперсионный анализ (ANOVA). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате определения уровня ИАД у пациентов с острой абдоминальной хирургической патологией и варикозной болезнью вен нижних конечностей выявлены статистически значимые различия как в уровне интраабдоминального давления, так и в концентрации пресепсина в плазме. В результате измерения ИАД все пациенты до операции были разделены на 4 группы в зависимости от степени ИАГ: 0 группа (ИАД 0-11 мм рт. ст.) – 6 пациентов (6%), I группа (ИАД 12-15 мм рт. ст.) – 9 пациентов (9%), II группа (ИАД 16-20 мм рт. ст.) – 26 пациентов (26%), III группа (ИАД 21-25 мм рт. ст.) – 23 пациента (23%), IV группа (ИАД 25 и >мм рт. ст.) – 36 пациентов (36%).

Средняя концентрация биомаркера sCD14 в контрольной группе (здоровые люди) составляет 246 нг/мл. При ИАГ 12-15 мм рт. ст.

(группа I) вызывает статистически значимые изменения концентрации sCD14 по сравнению с контрольной группой в 2 раза; Концентрация пресепсина (sCD14) коррелировала с лабораторными показателями воспаления, что свидетельствует об интенсификации воспалительного процесса у исследуемых пациентов. У пациентов с ИАГ 16-25 мм рт. ст. (группа II и III) вызывает повышение концентрации биомаркера sCD14 по сравнению с нормальными значениями на 30% (есть статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой и группой I, что подтверждает начало энтерогенной транслокации бактериальной флоры в кровоток. При ИАД 25 и более мм рт.ст. (группа IV) происходит резкий скачок концентрации sCD14 почти в 4 раза, что, вероятно, свидетельствует о развитии «пресептического» состояния.

Также видно, что концентрация пресепсина имеет линейную положительную связь с уровнем ИАД. При этом концентрация пресепсина возрастает соответственно интраабдоминальному давлению в десятки раз и достигает максимума при 4 степени ИАГ у пациентов с ОКН, острым панкреатитом и холециститом (рис. 1). Данный показатель говорит о развитии синдрома системного воспалительного ответа при данных заболеваниях, при котором нет четких клинических проявлений транслокации микроорганизмов в системный кровоток, так как на первый план выступают симптомы основного заболевания, что, несомненно, влияет на тяжесть состояния пациента и исход при несвоевременной диагностике.

В динамике развития интраабдоминальной гипертензии также наблюдались статистически значимые изменения со стороны клинических и лабораторных данных. Так, частота сердечных сокращений у всех пациентов с ИАГ была отличной от нормальных значений при всех уровнях ИАГ как в дооперационном, так и в послеоперационный период. Аналогичные изменения наблюдались в частоте дыхательных движений.

Таким образом, показатели концентрации sCD14 коррелируют с уровнем интраабдоминальной гипертензии у пациентов с острыми

Таблица 1 – Концентрация биомаркера sCD14 у исследуемых пациентов

Группа	N	Mean	SD	Низ.	Верх.	F statistics	P-value
Контр.	5	245,92	161,92	76	415,84	7,956620205	0,005799956
I	9	570,01	185,79	427,21	712,82		
II	26	651,3	384,34	496,07	806,54		
III	23	656,38	336,15	511,02	801,74		
IV	36	799,78	571,9	606,28	993,29		

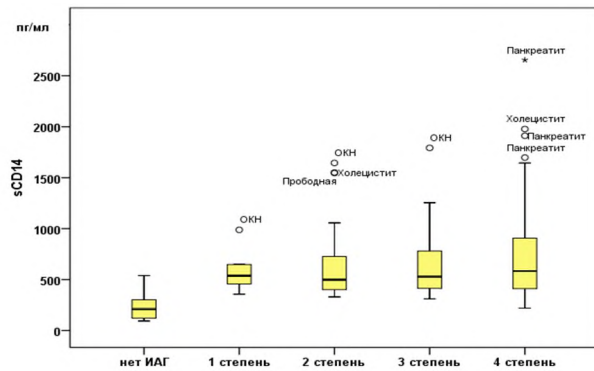


Рисунок 1 – Уровень пресепсина в зависимости от степени ИАГ

хирургическими заболеваниями органов брюшной полости. Концентрация sCD14 в крови при интраабдоминальной гипертензии выше 25 мм рт. ст. свидетельствует о развитии генерализованного воспалительного ответа у пациентов с острой хирургической патологией и связана с транслокацией грамотрицательных микроорганизмов через стенку кишечника в системный кровоток, следствием чего является развитие абдоминального сепсиса. Интраабдоминальная гипертензия, сопровождающая острые хирургические заболевания органов брюшной полости, приводит к повышению уровня пресепсина, что значительно ухудшает состояние пациентов, течение и исход основного заболевания. Пресепсин может рассматриваться как ранний биомаркер транслокации грамотрицательных микроорганизмов у больных с интраабдоминальной гипертензией. Статистически значимая корреляционная связь между показателями ИАД и уровнем пресепсина позволяет на раннем этапе заболевания прогнозировать неблагоприятный исход, обусловленный развитием мультиорганной недостаточности (МОН). Исследование показывает, что АКС или стойкая прогрессирующая ИАГ 21 мм рт. ст. и более, наряду с высокими цифрами пресепсина (> 260 мг/мл) являются ключевыми факторами развития МОН и служат показаниями к проведению ранних декомпрессионных хирургических вмешательств. Раннее оперативное вмешательство при стойкой ИАГ статистически значимо снижает риск неблагоприятного исхода.

ЛИТЕРАТУРА

1 Вельков В .В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса //Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – №2 (42). – С. 56-62.
 2 Мугазов М. М. Клинико-лабораторные показатели при экстренной абдоминальной

патологии в зависимости от степени интраабдоминальной гипертензии: Автореф. дис. ... магистра медицинских наук. – Караганда, 2016. – 18 с.

3 A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin /M. Agilli, I. Sener, F. Yesildal et al. //J. Investig. Biochem. – 2012. – V. 1 (1). – P. 55-57.

4 Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure /Z. Balogh, B. A. McKinley, J. B. Holcomb et al. //J. Trauma. – V. 54. – P. 848-859.

5 Kirkpatrick A. W. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? /C. J. S. – 2000. – V. 43. – P. 207-211.

6 Sridharan P. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? /P. Sridharan, R. S. Chamberlain //Surg. Infect. (Larchmt). – 2013. – V. 14 (6). – P. 489-511.

7 Results from the conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome /M. L. N. G. Malbrain, M. L. Cheatham, A. Kirkpatrick et al. //Definitions. Intensive Care Med. – 2006. – V. 32. – P. 1722-1732.

8 Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis /S. Endo, G. Takahashi, T. Shozushima et al. //JJAAM. – 2012. – V. 23. – P. 27-38.

9 World Society of the Abdominal Compartment Syndrome.Mission statement. World Society of the Abdominal Compartment Syndrome Web site. <http://www.wsacs.org>. Accessed October 27, 2012.

REFERENCES

1 Vel'kov V .V. Presepsin – novyj vysokoeffektivnyi biomarker sepsisa //Kliniko-laboratornyj konsilium. – 2012. – №2 (42). – С. 56-62.
 2 Mugazov M. M. Kliniko-laboratornye pokazateli pri jekstrennoj abdominal'noj patologii v zavisimosti ot stepeni intraabdominal'noj gipertenzii: Avtofef. dis. ...magistra medicinskih nauk. – Karaganda, 2016. – 18 s.
 3 A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin /M. Agilli, I. Sener, F. Yesildal et al. //J. Investig. Biochem. – 2012. – V. 1 (1). – P. 55-57.
 4 Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure /Z. Balogh, B. A. McKinley, J. B. Holcomb et al. //J. Trauma. – V. 54. – P. 848-859.
 5 Kirkpatrick A. W. Is clinical examination an accurate indicator of raised intra-abdominal pressure in critically injured patients? /C. J. S. –

2000. – V. 43. – P. 207-211.

6 Sridharan P. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? /P. Sridharan, R. S. Chamberlain //Surg. Infect. (Larchmt). – 2013. – V. 14 (6). – P. 489-511.

7 Results from the conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome /M. L. N. G. Malbrain, M. L. Cheatham, A. Kirkpatrick et al. //Definitions. Intensive Care Med. – 2006. – V. 32. – P. 1722-1732.

8 Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis /S. Endo, G. Takahashi, T. Shozushima et al. // JJAAM. – 2012. – V. 23. – P. 27-38.

9 World Society of the Abdominal Compartment Syndrome. Mission statement. World Society of the Abdominal Compartment Syndrome Web site. <http://www.wsacs.org>. Accessed October 27, 2012.

Поступила 26.12.2018 г.

*M. M. Mugazov, D. N. Matyushko, Ye. A. Ismailov, Ye. M. Turgunov
PRESEPSIN SIGNIFICANCE AT INTRAABDOMINAL HYPERTENSION
Karaganda medical university (Karaganda, Kazakhstan)*

The article presents the results of the study of the effect of intra-abdominal hypertension on the level of highly specific biomarker of gram-negative microflora translocation through the damaged intestinal wall of presepsin in patients with acute surgical pathology of the abdominal cavity. According to the study, an increase in the level of intra-abdominal pressure in patients with acute abdominal pathology leads to an increase in the level of presepsin, causing the development of a pre-septic condition that ends with the development of the systemic inflammatory response syndrome, which significantly worsens the severity, course and prognosis of the underlying disease in this category of patients. Early diagnosis of this condition, therefore, early initiation of therapy is crucial in patient survival.

Key words: intra-abdominal hypertension, compartment syndrome, presepsin, intra-abdominal pressure

*M. M. Мұғазов, Д. Н. Матюшко, Е. А. Исмаилов, Е. М. Тұрғынов
ЗНАЧЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА ПРИ ИНТРААБДОМИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Қарағанды медициналық университеті (Қарағанды, Қазақстан)*

Мақалада іш қуысында гипертонияның жедел ішектің қуысының өткір хирургиялық патологиясы бар науқастарда асептикалық синтездің зақымдалған ішек қабырғасы арқылы грам-теріс микрофлораның транслокациясы өте ерекше биомаркерлік деңгейіне әсерін зерттеу нәтижелері көрсетілген. Зерттеуге сәйкес, жедел ішек патологиясы бар науқастарда ішкі ішектің қысымын жоғарылату науқастардың осы санатындағы негізгі аурудың ауырлық дәрежесін, бағасын және болжамын айтарлықтай төмендететін жүйелік қабыну реакциясы синдромының дамуымен аяқталатын, симптомтеді жағдайдың дамуына әкеліп соқтырады. Осы жағдайдың ерте диагнозы, демек, терапияны ерте бастамау пациенттің өмір сүруінде шешуші рөл атқарады.

Кілт сөздер: ішек-қарын гипертониясы, компартия синдромы, преспсин, іштің ішкі қысымы