



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

www.iacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписные индексы

По каталогу «Журналы России» на 2019 г. агентства «Роспечать»:

82125 – для индивидуальных подписчиков;

82126 – для организаций.

Подписка на сайте издателя

<https://service.iacmac.ru>

Адрес для корреспонденции

214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.cmac-journal.ru

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук. Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование

Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал обязательна

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2019.

Содержание

Болезни и возбудители

- Макинтош Д.
253 Разработка вакцин против гонореи, сифилиса, хламидиоза, вируса простого герпеса, вируса иммунодефицита человека и вируса Зика
Воронина О.Л., Кунда М.С., Рыжова Н.Н., Кутузова А.В., Аксенова Е.И., Карпова Т.И., Тартаковский И.С., Ющук Н.Д., Климова Е.А., Кареткина Г.Н., Чемерис О.Ю., Груздева О.А., Мелкумян А.Р., Орлова О.Е., Бурмистрова Е.Н.
261 Листерия: генотипирование как ключ к выявлению возможного источника заражения
Муравьев А.А., Чагарян А.Н., Иванчик Н.В., Куркова А.А., Цветкова И.А., Козлов Р.С. и исследовательская группа «SPECTRUM»
275 Эпидемиология серотипов *S. pneumoniae*, выделенных у лиц старше 18 лет: здоровых носителей, пациентов с острым средним отитом, внебольничной пневмонией и инвазивной пневмококковой инфекцией (исследование «SPECTRUM»)

Антимикробные препараты

- Елисеева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А.
282 Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов
Козлов Р.С., Голуб А.В.
310 Остановить темпы роста антибиотикорезистентности микроорганизмов сегодня – дать шанс на выживание человечества завтра

Антибиотикорезистентность

- Иванчик Н.В., Сухорукова М.В., Чагарян А.Н., Дехнич А.В., Козлов Р.С., Архипенко М.В., Беккер Г.Г., Гудкова Л.В., Ершова М.Г., Жолобова А.Ф., Зубарева Н.А., Исакова Л.М., Кречикова О.И., Морозова О.А., Москвитина Е.Н., Петрова Т.А., Сивая О.В., Чернявская Ю.Л.
317 Антибиотикорезистентность клинических штаммов *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «ПеГАС 2014–2017»
Веселов А.В.
324 Резистентность *Candida glabrata* к эхинокандинам: некоторые аспекты проблемы
Зубарева Л.М., Эйдельштейн И.А., Руднева Н.С., Романов А.В., Власова Т.А., Лавриненкова Ю.В., Суханова Л.Н., Ахмедова А.М., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Евстафьев В.В.
330 Распространенность ассоциированных с устойчивостью к макролидам мутаций у *Mycoplasma genitalium* среди пациентов с негонококковыми инфекциями, передающимися половым путем, в Смоленске и Туле

Опыт работы

- Шагинян И.А., Аветисян Л.Р., Чернуха М.Ю., Сиянова Е.А., Бурмистров Е.М., Воронкова А.Ю., Кондратьева Е.И., Чучалин А.Г., Гинцбург А.Л.
340 Эпидемиологическая значимость молекулярной изменчивости генома изолятов *Pseudomonas aeruginosa*, вызывающих хроническую инфекцию легких у больных муковисцидозом
Демин М.В., Тихомиров Д.С., Бидерман Б.В., Глинщикова О.А., Дроков М.Ю., Сударииков А.Б., Туполева Т.А., Филатов Ф.П.
352 Мутации в гене UL97 цитомегаловируса, ассоциированные с устойчивостью к ганцикловиру, у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток
Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.
359 Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза
Шамсиев Г.А., Хаммуд Ф.А., Закиров Ф.И., Попов Д.А., Лазарев Р.А., Абдуллоев О.К.
366 Случай успешного лечения инфекционного эндокардита митрального клапана, вызванного *Listeria monocytogenes*, после ранее выполненной операции на сердце

Влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции бактериального генеза

Кецко Ю.Л., Жестков А.В., Гусякова О.А., Лунина А.В., Лямин А.В.

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, Россия

Контактный адрес:

Юрий Леонидович Кецко
Эл. почта: kezko-motor@mail.ru

Ключевые слова: микроорганизм, тинкториальные свойства, ССВР, белково-энергетическая недостаточность, нутритивный статус, макронутриенты.

Цель. Определить влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с синдромом системной воспалительной реакции (ССВР) бактериального генеза.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный статистический анализ историй болезни 137 пациентов с признаками ССВР на фоне бактериальной моноинфекции. У пациентов были исследованы клинико-лабораторные показатели белково-энергетической недостаточности (БЭН): индекс массы тела, дефицит массы тела, общий белок, альбумин, абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови. Показатели основного обмена (суточная потребность в энергии, потребность в макронутриентах) измерялись методом непрямой калориметрии. Тяжесть пациентов при поступлении в стационар оценивалась по шкале SOFA.

Результаты. Статистически подтверждено влияние тинкториальных свойств микроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с ССВР бактериального генеза.

Выводы. Характер микроорганизма, определенный по тинкториальным свойствам, имеет разное метаболическое проявление у пациента. У больных, инфицированных грам(-) бактериями, увеличивается потребление белка и белковых калорий. Для инфекционного процесса, вызванного грам(+) бактериями, отмечено повышение потребности в энергии и потребления макронутриентов. Показатели исходной БЭН у пациентов с ССВР бактериального генеза статистически значимо влияют на прогноз заболевания. Полученные данные подчеркивают важность нутритивной терапии у пациентов с системным бактериальным воспалительным процессом в направлении коррекции суточного калоража и процента белковых калорий.

Original Article

The effect of the tinctorial properties of microorganism on the nutritional status and the early outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome of bacterial origin

Ketsko Yu.L., Zhestkov A.V., Gusyakova O.A., Lunina A.V., Lyamin A.V.

Samara State Medical University, Samara, Russia

Contacts:

Yurij L. Ketsko
E-mail: kezko-motor@mail.ru

Key words: microorganism, tinctorial properties, SIRS, protein-energy undernutrition, nutritional status, macronutrients.

Objective. To determine the effect of the tinctorial properties of microorganism on the nutritional status and the early outcome in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) of bacterial origin.

Materials and methods. A retrospective statistical analysis of case histories of 137 patients with signs and symptoms of SIRS and bacterial infections (caused by a single pathogen) was performed. The following clinical and laboratory parameters of protein-energy undernutrition (PEU) were determined and assessed: body mass index, body weight deficit, total protein, serum albumin, absolute peripheral blood lymphocyte count. Basic metabolic rate indicators (daily energy demand, macronutrient demand) were calculated by indirect calorimetry. The severity of patients at hospital admission is assessed using the SOFA.

Results. The statistically significant effect of the tinctorial properties of microorganism on the nutritional status and the early outcome in patients with SIRS of bacterial origin was confirmed.

Conclusions. The type of microorganism determined by tinctorial properties has a different effect on patient's metabolic status. Patients with Gram-negative infections have an increased protein and protein caloric intake. Patients with Gram-positive infections have an increased energy requirements and macronutrient intake. The indicators of the baseline PEU in patients with SIRS of bacterial origin have a significant effect on the disease outcome. The study results stress the importance of nutritional therapy directed to adjustment of daily caloric intake and the percentage of protein calories in patients with systemic bacterial inflammation.

Введение

В классификации сепсиса понятие «синдром системной воспалительной реакции» (ССВР) отражало факт взаимодействия макроорганизма и микроорганизмов, однако на сегодняшний день, в связи с новыми взглядами, потеряло свою терминологическую значимость [1]. Тем не менее интерес к проблеме симбиоза хозяина и его микробиоты не угасает [2]. Сложившийся в течение миллиона лет метаболический симбиоз определил обоюдную необходимость сосуществования хозяина и микробиоты для поддержания гомеостаза и выживания [3, 4]. В количественном соотношении в пределах одного макроорганизма число метаболических единиц с обеих сторон сопоставимо [5]. Присутствие дополнительной внешней инфекции или изменение структуры и качества микробиоты может приводить к дезинтеграции единой метаболической функции организма-хозяина (биотрансформации, экскреции, нарушению биологических барьеров) и появлению угрозы для жизни макроорганизма. В ряде исследований определена взаимосвязь между уровнем сывороточных ароматических микробных метаболитов (АММ) и генерализацией инфекции [6], митохондриальной дисфункцией и биоэнергетической недостаточностью [7], развитием синдрома полиорганной недостаточности и септического шока [8, 9, 10]. Таким образом, проблема источника первичной метаболической дисфункции при клинически значимой бактериальной – микробиота (АММ) или метаболизм хозяина (цитокиновый взрыв) – продолжает обсуждаться и исследоваться. Важный практический вопрос о характере метаболического статуса макроорганизма в зависимости от характера инфекции в литературе не освещен.

Цель исследования — определить влияние тинкториальных свойств микроорганизма и нутритивных потребностей макроорганизма на ближайший прогноз у пациентов с ССВР бактериального генеза.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный статистический анализ историй болезни 137 пациентов с признаками ССВР бактериального генеза:

- период исследования (ноябрь 2015 г. – октябрь 2018 г.);
- госпитализация в многопрофильное отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
- наличие у поступивших в стационар пациентов клинико-лабораторных признаков ССВР на бактериальную инфекцию;
- выделение при бактериологическом исследовании одного возбудителя в титре $> 10^5$ КОЕ;
- наличие результатов оценки основного обмена и азота мочевины у пациента в 1-ые сутки госпитализации.

Из анализа исключались пациенты, у которых невозможно было определить белковые потери (из-за олигоанурии) при поступлении в ОРИТ.

При поступлении в ОРИТ пациента оценивали по клинико-лабораторным признакам ССВР (Bone R., 1992) [11]. При выявлении у пациента более 2 признаков произво-

дили сбор биоматериала для бактериологического анализа. Выбор биоматериала определялся предполагаемой локализацией инфекционного процесса. Сбор суточной мочи производили для определения уровня мочевины. На следующий день, в случае получения положительных результатов бактериологического исследования в виде монофлоры, анализировали клинико-лабораторные показатели белково-энергетической недостаточности (БЭН) пациента и исследовали основной обмен методом непрямой калориметрии по стандартному алгоритму. В связи с экстренным характером поступления больных использовать скрининг-шкалы оценки нутритивного статуса (MUST, NRS-2002, MNA) не представлялось возможным.

Сбор и транспортировку материала в бактериологическую лабораторию осуществляли в соответствии с МУ 4.2.2039-05 «Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории». В лаборатории полученный материал засеивали на плотные питательные среды: кровяной агар, универсальные хромогенные среды, агар Сабуро. После инкубации в течение 18–24 ч. выросшие микроорганизмы идентифицировали с помощью MALDI-TOF масс-спектрометрии на приборе Microflex LT (Bruker, США).

Исследовали следующие лабораторные показатели пациента: количество тромбоцитов, абсолютное количество лимфоцитов (Sysmex KX-21, Roche, Швейцария), уровни креатинина, билирубина (Integra 400+, Roche, Швейцария), показатели кислотно-щелочного состояния (i-STAT, Abbott, США). На основании полученных данных оценивали тяжесть пациента по шкале SOFA.

Оценку БЭН пациента проводили по следующим клинико-лабораторным показателям: индекс массы тела (ИМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$), общий белок (г/л), альбумин (г/л), абсолютное количество лимфоцитов (АКЛ, $\times 10^3/\text{мкл}$). Потребность в энергии и макронутриентах определяли методом непрямой калориметрии на приборе ССМ Express (MGS Diagnostics, США): REE – основной обмен (ккал/сут); Prot – потребление белка (г/сут); Fat – потребление жиров (г/сут); CHO – потребление углеводов (г/сут); Prot, Fat, CHO, % – процент калоража макронутриентов. Со стороны микроорганизма определяли характер выделенного возбудителя и его тинкториальные свойства.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от тинкториальных свойств возбудителя: группа пациентов с инфекциями вызванными грамположительными возбудителями, и группа пациентов с инфекциями, вызванными грамотрицательными микроорганизмами. Для описания количественных признаков в случае согласия распределения с нормальным использовалось среднее арифметическое, стандартное отклонение. Для оценки согласованности распределения количественного признака с нормальным использовался критерий Шапиро – Уилка. Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовался t-критерий Стьюдента, в случае согласия распределения с нормальным. Взаимосвязь между качественными переменными и бинарной классифицирующей переменной «ближайший прогноз» (прогноз в

ОРИТ: позитивный исход и негативный исход) оценена с помощью логистического регрессионного анализа и ROC-анализа. Все статистические тесты были двусторонними. Вероятность ошибки первого рода установлена на уровне 0,05. Статистический анализ проведен с помощью пакета программного обеспечения PASW Statistics 18 (IBM Corporation, США).

Результаты

В соответствии с условиями включения, ретроспективно исследованы данные 137 пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ. Эта группа составила 2,85% от всех поступивших в ОРИТ пациентов и 8,78% от всех бактериологических исследований за исследуемый период.

Средний возраст пациентов составил $37,15 \pm 23,61$ лет (nd, S-W < 0,0001), ИМТ – $23,04 \pm 6,94$ (nd, S-W < 0,0001) кг/м². Мужчин в исследуемой группе было 49 (35,8%), ИМТ – $23,03 \pm 6,15$ кг/м²; женщин – 88 (64,2%), ИМТ – $22,90 \pm 6,13$ кг/м².

По тинкториальным свойствам (окраска по Граму) выделенные микроорганизмы разделили пациентов практически на равные подгруппы: грам(-) – у 69 пациентов, грам(+), – у 68 пациентов (Таблица 1).

Таблица 1. Характер выделенной микрофлоры в исследуемой группе пациентов

грам(-) бактерии	п	грам(+) бактерии	п
<i>Acinetobacter baumannii</i>	39	<i>Enterococcus faecalis</i>	10
<i>Escherichia coli</i>	10	<i>Staphylococcus aureus</i>	20
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10
<i>Proteus mirabilis</i>	10	<i>Streptococcus pyogenes</i>	28

Таблица 2. Локализация инфекции и биоматериал в исследуемой группе пациентов

Локализация инфекции	Исследуемый биоматериал	грам(-) п (%)	грам(+) п (%)
Инфекция дыхательных путей	БАЛ	39 (56,5%)	16 (23,5%)
Интраабдоминальная инфекция	Содержимое дренажей	17 (24,6%)	–
Инфекция мочевых путей	Моча	8 (11,6%)	8 (11,8%)
Инфекция кожи и мягких тканей	Раневое отделяемое	5 (7,3%)	34 (50%)
Инфекция кровотока	Кровь	–	10 (14,7%)
Всего:		69 (100%)	68 (100%)

Таблица 3. Выделенные микроорганизмы в исследуемой группе пациентов

грам(-) бактерии	<i>Acinetobacter baumannii</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Proteus mirabilis</i>
БАЛ	29	–	10	–
Содержимое дренажей	5	10	–	2
Моча	2	–	–	6
Раневое отделяемое	3	–	–	2
грам(+) бактерии	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Streptococcus pyogenes</i>
БАЛ	–	16	–	–
Моча	8	–	–	–
Кровь	–	2	8	–
Раневое отделяемое	2	2	2	28

Кецко Ю.Л. и соавт.

Основными грам(-) инфекциями были пневмонии, интраабдоминальные инфекции, инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей. Грам(+) микроорганизмы были выделены при инфекциях кожи и мягких тканей, дыхательных путей, кровотока и мочевых путей (Таблица 2).

Наиболее часто выделявшимися грам(-) и грам(+) микроорганизмами были *A. baumannii* и *S. pyogenes* соответственно (Таблица 3).

Подгруппы пациентов с различными тинкториальными свойствами выделенных микроорганизмов статистически значимо не различались по возрасту, фактической массе тела, полу, частоте и длительности использования ИВЛ, тяжести состояния (оценка по шкале SOFA), летальности. Различия касались количества процедур заместительной почечной терапии (ЗПТ) и длительности догоспитального периода. Клинико-лабораторных признаков сепсиса в соответствии с классификацией Sepsis-3 [1] у пациентов выявлено не было.

Логистический анализ выявил статистически значимое влияние на летальность в подгруппах только для грам(-) микроорганизмов: количество койко-дней до поступления в ОРИТ ($p = 0,0005$) и количество процедур ЗПТ ($p < 0,0001$); отношение шансов (ОШ) составило соответственно 1,113 (95% ДИ от 1,0478 до 1,1824) и 0,0035 (95% ДИ от 0,0003 до 0,0429) (Таблица 4).

В связи с гетерогенностью больных по тяжести исходного состояния, исследуемые подгруппы пациентов дополнительно были разделены на 2 подгруппы: выжившие и умершие. Сравнительный анализ показателей БЭН у пациентов с грам(-) инфекциями показал статистически значимые различия в следующих показателях: ИМТ, общий белок, Prot (ккал, %), Prot (г), Fat (ккал, %),

Таблица 4. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы

Характеристики	грам(-) n = 69	грам(+) n = 68	P
Возраст, лет	39,2 ± 22,54	34,26 ± 24,68	0,2720
Мужчины, n	28	21	0,21
Масса тела, кг	65,79 ± 21,15	58,57 ± 18,22	0,0546
ИВЛ, n	45	43	0,8540
Длительность ИВЛ, часы	64,8 ± 16,7	52,4 ± 11,4	0,051
ГП, n	6	3	0,91
ГП, часы	12,3 ± 6,12	8,6 ± 3,54	0,062
ЗПТ, количество процедур	8	2	< 0,0001
Койко-дней до поступления ОРПТ	12,35 ± 17,51	4,8 ± 0,52	< 0,0001
Койко-дней в ОРПТ	14,1 ± 5,76	19,86 ± 8,26	0,0023
Оценка по SOFA, баллы	6,21 ± 2,13	6,62 ± 1,86	0,34
Летальность, n (%)	14 (20,3)	17 (25)	0,0851

Таблица 5. Сравнительный анализ показателей БЭН у выживших и умерших пациентов с грам(-) инфекциями

Показатели	грам(-) n = 69	Выжившие n = 55	Умершие n = 14	P
ИМТ, кг/м ²	23,37 ± 5,16	26,82 ± 3,37	19,28 ± 0,03	< 0,0001
Общий белок, г/л	53,427 ± 8,04	56,85 ± 3,52	55,519 ± 8,1	< 0,0001
Альбумин, г/л	30,00 ± 5,247	30,62 ± 4,91	29,741 ± 1,25	0,3667
АКЛ, ×10 ³ /мкл	1089 ± 91,26	1030 ± 43,5	937 ± 39,12	0,14
РЕЕ, ккал/сут	2181,58 ± 520,78	2118,60 ± 683,6	2251,56 ± 230,7	0,3404
Prot (ккал, %)	23,15 ± 7,69	28,20 ± 7,57	17,55 ± 1,28	< 0,0001
Prot, г	109,78 ± 32,05	128,40 ± 32,40	89,11 ± 14,09	< 0,0001
Fat (ккал, %)	10,42 ± 30,88	2,26 ± 33,70	19,48 ± 25,02	0,0344
Fat, г	56,82 ± 58,33	64,80 ± 57,22	47,96 ± 59,35	0,2806
CHO (ккал, %)	66,64 ± 29,02	69,067 ± 31,52	63,96 ± 26,29	0,5123
CHO, г	307,35 ± 114,18	285,93 ± 51,93	331,15 ± 154,77	0,1368
Оценка по SOFA, баллы	6,21 ± 2,13	5,12 ± 1,46	7,48 ± 2,26	< 0,012

исходная тяжесть пациента (оценка по шкале SOFA) (Таблица 5).

Логистический анализ выявил факторы, влияющие на ближайший прогноз у пациентов с грам(-) инфекциями: исходный ИМТ и уровень общего белка, процент потребляемых белковых калорий, характер грам(-) возбудителя, абсолютная потребность в белке (Таблица 6).

Аналогичные анализы были выполнены у пациентов с грам(+) инфекциями. Сравнительный анализ показал различие практически во всех исследуемых показателях БЭН (Таблица 7).

Факторов, влияющих на ближайший прогноз у пациентов с грам(+) инфекциями, оказалось значительно больше: исходный ИМТ, уровень общего белка, уровень альбумина, абсолютное количество лимфоцитов, суточный калораж, включая уровень всех макронутриентов, характер грам(+) возбудителя, исходная тяжесть пациента (оценка по SOFA).

Обсуждение

Всё более актуальным становится исследование роли метаболизма у пациентов с ССВР микробной этиологии и сепсисом, его важности как дифференциаль-

ного и прогностического маркера [14–16], позволяющего определить этиологию воспалительного процесса [12, 13] и возможность проведения целенаправленной терапии [17].

Участие макроорганизма в формировании и выраженности системного воспаления является аксиомой [1] и определяется иммунным статусом, степенью исходной БЭН, характером сопутствующих заболеваний [18–21]. Однако значимость этого участия в сложном процессе развития системной воспалительной реакции, на наш взгляд, остается заниженной.

Бактерии, как прокариотические клетки, представляют собой сложно организованные структуры с разнообразными метаболическими путями. Для них характерно многообразие механизмов адаптации, значительный потенциал деления, разнообразие генетических регуляторных механизмов. Еще в 1904 г. Пфеффером было описано явление, впоследствии получившее название «катаболитной репрессии», которое характеризует адаптацию как переходное изменение ферментативной активности в ответ на смену преобладающего питательного субстрата. В 1930 г. Х. Карстромом были получены данные, согласно которым микроорганизмы синтезируют ферменты утилизации наиболее распространенных

Таблица 6. Результаты логистического анализа клинико-лабораторных показателей БЭН и характера возбудителя у пациентов с грам(-) инфекциями

Показатели БЭН	ИМТ (кг/м ²), общий белок (г/л), оценка по SOFA (баллы), Prot (г/сут), Prot (% ккал), Fat (% ккал)
Возбудитель	грам(-) микроорганизм
Классификационная переменная	Прогноз
Количество исследований	69
Группа с позитивным исходом (Исход = 1)	55 (79,7%)
Группа с негативным исходом (Исход = 0)	14 (20,3%)

Показатели БЭН	AUC	SE*	95% ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	1,000	0,000	0,937–1,000	< 0,0001
Общий белок, г/л	0,889	0,0616	0,778–0,957	< 0,0001
SOFA, баллы	0,612	0,0123	0,554–0,721	0,264
Prot, г/сут	0,763	0,0748	0,632–0,866	0,0004
Prot (% ккал)	1,000	0,000	0,937–1,000	< 0,0001
Fat (% ккал)	0,642	0,0798	0,504–0,765	0,0753

* DeLong и соавт., 1988.

Таблица 7. Сравнительный анализ показателей БЭН у выживших и умерших пациентов с грам(+) инфекциями

Показатели	грам(+) n = 68	Выжившие n = 51	Умершие n = 17	p
ИМТ, кг/м ²	23,771 ± 8,33	32,400 ± 5,495	17,300 ±	< 0,0001
Общий белок, г/л	51,450 ± 9,77	56,000 ± 6,514	47,800 ±	< 0,0001
Альбумин, г/л	31,000 ± 8,71	33,333 ± 8,913	24,000 ±	< 0,0001
АКЛ, ×10 ³ /мкл	1029 ± 359,5	1116,83 ± 26,33	759,18 ±	< 0,0001
REE, ккал/сут	1783,85 ± 310,66	1479,33 ± 197,64	2012,25 ± 128,9	< 0,0001
Prot (ккал, %)	27,85 ± 8,22	36,00 ± 5,84	21,75 ± 2,19	< 0,0001
Prot, г	103,85 ± 15,50	117,00 ± 16,10	94,000 ± 9,16	< 0,001
Fat (ккал, %)	-4,000 ± 77,009	-61,00 ± 86,69	38,75 ± 23,31	< 0,001
Fat, г	3,571 ± 130,90	-96,00 ± 141,019	78,25 ± 47,07	< 0,0001
CHO (ккал, %)	89,857 ± 67,005	124,33 ± 91,73	64,00 ± 10,55	0,0005
CHO, г	302,857 ± 286,6	443,00 ± 367,03	197,75 ± 138,58	0,0010
Оценка по SOFA, баллы	6,21 ± 2,13	5,01 ± 0,24	8,28 ± 1,52	< 0,0024

Таблица 8. Результаты логистического анализа клинико-лабораторных показателей БЭН и характера возбудителя у пациентов с грам(+) инфекциями

Показатели БЭН	ИМТ (кг/м ²), Общий белок (г/л), Альбумин (г/л), АКЛ (×10 ³ /мкл), REE (ккал/сут), Prot (г/сут), Prot (% ккал), Fat (г/сут), Fat (% ккал), CHO (г/сут), CHO (% ккал)
Возбудитель	грам(+) микроорганизм
Классификационная переменная	Прогноз
Количество исследований	68
Группа с позитивным исходом (Исход = 1)	51 (75%)
Группа с негативным исходом (Исход = 0)	17 (25%)

Показатели БЭН	AUC	SE*	95% ДИ	p
ИМТ, кг/м ²	1,000	0,000	0,891–1,000	< 0,0001
Общий белок, г/л	1,000	0,000	0,891–1,000	< 0,0001
Альбумин, г/л	0,833	0,0491	0,660–0,941	< 0,0001
АКЛ, ×10 ³ /мкл	1,000	0,000	0,891–1,000	< 0,0001
Оценка по SOFA, баллы	0,78	0,0516	0,614–0,924	< 0,001
REE, ккал/сут	1,000	0,000	0,936–1,000	< 0,0001
Prot, г/сут	1,000	0,000	0,936–1,000	< 0,0001
Prot (% ккал)	0,917	0,0357	0,811–0,974	< 0,0001
Fat, г/сут	0,917	0,0357	0,811–0,974	< 0,0001
Fat (% ккал)	0,833	0,0574	0,710–0,920	< 0,0001
CHO, г/сут	0,667	0,0983	0,528–0,787	0,0900

* DeLong и соавт., 1988.

Кецко Ю.Л. и соавт.

субстратов (глюкозы, фруктозы, лактата, пирувата, сукцината) конститутивно, в то время как ферменты, участвующие в метаболизме редких сахаров и органических кислот, являются индуцибельными [22].

Таким образом, организм пациента, как экологическая ниша, в которой один или несколько в норме комменсальных микроорганизмов получают патогенетическое, территориальное или какое-либо другое преимущество, закономерно будет иметь и ресурсное преимущество. Учитывая колоссальную скорость деления и высокую потребность прокариотических клеток в получении пластического и энергетического материала, не принимать во внимание их физиологическую потребность в питательных субстратах и не воспринимать этот процесс как элемент сложного взаимодействия с макроорганизмом, на наш взгляд, является, ошибочным.

Среди основных факторов, влияющих на скорость деления бактериальных клеток, выделяют рН, температуру, содержание кислорода. Большинство условно патогенных микроорганизмов являются нейтрофильными по оптимуму рН и поддерживают его значение в цитоплазме около 7,0. Однако сдвиги рН в сторону алкалоза или ацидоза могут не оказывать столь выраженного влияния на прокариотическую клетку в сравнении с эукариотической, что обусловлено более разнообразными механизмами адаптации [23]. Уровень оксигенации и дискапнии в организме пациента также могут оказывать значительное влияние на скорость деления прокариотических клеток. Так, многие условно патогенные микроорганизмы хорошо адаптированы к высокому парциальному давлению углекислого газа в организме хозяина, а его выведение из среды в некоторых случаях может оказывать бактериостатическое действие [22].

Метаболические особенности прокариот также играют определенную роль в развитии патологических состояний. Для бактерий характерны сходные с эукариотическими клетками механизмы обменных процессов. Так, гликолиз является основным путем расщепления глюкозы до пирувата у большинства аэробных и факультативно-анаэробных бактерий. Конечным продуктом катаболизма глюкозы и ряда других веществ у многих микроорганизмов при этом является лактат. Таким образом, активное деление прокариотических клеток во внутренних средах макроорганизма усугубляет накопление промежуточных и конечных продуктов обмена глюкозы [24]. Активный микробный и бактериально-ассоциированный катаболизм углеводов необходимо учитывать и при оценке состояния метаболизма пациента в целом, поскольку экологическое преимущество условно патогенного микроорганизма,

который принимает участие в развитии системной воспалительной реакции, неизбежно приводит к значительному повышению потребности в углеводах в микробной популяции и вовлечению в этот процесс ресурсов организма-хозяина.

С одной стороны, обмен белков у прокариот также имеет сходство с таковым в эукариотических клетках. С другой стороны, для бактерий характерно преимущественное использование готовых строительных блоков. Однако использование таких блоков возможно только при наличии у микроорганизмов ферментных систем, представленных протеолитическими экзоферментами, и транспортных систем, позволяющих перемещать блоки из внеклеточной среды в цитоплазму. Примером строительных блоков для некоторых энтеробактерий могут являться L-аминокислоты в активированной форме в виде аминоктил-тРНК [25]. Таким образом, прокариоты, которые переходят в стадию активного деления при условии нахождения их во внутренних средах макроорганизма, могут не только принимать участие в развитии системной воспалительной реакции, но и потенциально влиять на обмен аминокислот и белков. Особенно эти процессы будут активны в случае, если системное воспаление вызвано бактериями с выраженным протеолитическим потенциалом [26].

Полученные нами данные демонстрируют, что макроорганизм является неотъемлемой частью метаболизма макроорганизма, находящегося в состоянии системной воспалительной реакции. Тем не менее степень участия макроорганизма еще необходимо определить.

Выводы

Подтверждено влияние тинкториальных свойств макроорганизма на нутритивный статус и ближайший прогноз у пациентов с ССВР бактериального генеза.

Тинкториальные свойства макроорганизма при ССВР имеют разное метаболическое проявление у пациента. У больных, инфицированных грам(-) бактериями, увеличивается потребление белка и белковых калорий. Для инфекционного процесса, вызванного грам(+) бактериями, отмечен повышение потребности в энергии и потребления макронутриентов.

Показатели исходной БЭН у пациентов с ССВР бактериального генеза статистически значимо влияют на прогноз заболевания.

Ранняя бактериологическая идентификация макроорганизма позволяет своевременно проводить дезэскалационную терапию, а также количественную (суточный калораж) и качественную (соотношение макронутриентов) коррекцию нутритивной терапии.

Литература

1. Singer M., Clifford S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M., et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287
2. Beloborodova N.V. Interaction of Host-Microbial Metabolism in Sepsis. Open access peer-reviewed chapter. Available at: www.intechopen.com/books/sepsis/interaction-of-host-microbial-metabolism-in-sepsis. DOI: 10.5772/68046
3. Beloborodova N.V., Osipov G.A. Homeostasis of small molecules originating from microbes and its role in microbial relations with the host. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk*. 1999;54(7):25-31. Russian. (Белобородова Н.В., Осипов Г.А. Гомеостаз малых молекул микробного происхождения и его роль во взаимоотношениях микроорганизмов с организмом хозяина. *Вестник РАМН*. 1999;54(7):25-31.)
4. Beloborodova N.V., Osipov G.A. Small molecules originating from microbes (SMOM) and their role in microbes-host relationship. *Microb Ecol Health Dis*. 2000;12(1):12-21. DOI: 10.1080/089106000435545
5. Sender R., Fuchs S., Milo R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*. 2016;164:337-340. DOI: 10.1016/j.cell.2016.01.013
6. Sarshor Y.N., Beloborodova N.V., Bedova A.Y., Osipov A.A., Chernevskaya E.A., Getsina M.L., et al. New criteria of bacterial load in critically ill patients. *Proceedings of 5th Congress of the European-Shock-Society (ESS)*. Shock. 2013;40(Suppl. 1):31.
7. Singer M. The role of mitochondrial dysfunction in sepsis-induced multiorgan failure. *Virulence*. 2014;5(1):66-72. DOI: 10.4161/viru.26907
8. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med*. 2008;29(4):655-660, viii-ix. DOI: 10.1016/j.ccm.2008.06.003
9. Exline M.C., Crouser E.D. Mitochondrial mechanisms of sepsis-induced organ failure. *Front Biosci*. 2008;13:5030-5041. PMID: 18508567
10. Beloborodova N.V., Chernevskaya E.A., Bedova A.Y., Sarshor Y.N., Sergeev A.A. Connection between aromatic microbial metabolites, hormones and biomarkers in critically ill patients with infection. *Proceedings of 8th Congress of the European-Shock-Society (ESS)*. Shock. 2016;46(Suppl. 2):1-9.
11. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992;20(6):864-874. PMID: 1597042
12. Straub R.H., Vogl D., Gross V., Lang B., Scholmerich J., Andus T. Association of humoral markers of inflammation and dehydroepiandrosterone sulfate or cortisol serum levels in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93:2197-2202. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.00535.x
13. Seok J., Warren H.S., Cuenca A.G., Mindrinos M.N., Baker H.V., Xu W., et al. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(9):3507-3512. DOI: 10.1073/pnas.1222878110
14. Kamisoglu K., Sleight K.E., Calvano S.E., Coyle S.M., Corbett S.A., Androulakis I.P. Temporal metabolic profiling of plasma during endotoxemia in humans. *Shock*. 2013;40(6):519-526. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000063
15. Langley R.J., Tsalik E.L., van Velkinburgh J.C., Glickman S.W., Rice B.J., Wang C., et al. An integrated clinicometa-biologic model improves prediction of death in sepsis. *Sci Transl Med*. 2013;5(195):195ra95. DOI: 10.1126/scitranslmed.3005893
16. Maslove D.M., Wong H.R. Gene expression profiling in sepsis: timing, tissue, and translational considerations. *Trends Mol Med*. 2014;20:204-213. DOI: 10.1016/j.molmed.2014.01.006
17. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C., Abraham E., Angus D., Cook D., et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31:1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
18. Angus D.C., van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2013;369:840-851. DOI: 10.1056/NEJMr1208623
19. Cain D., del Arroyo A., Ackland G. Uncontrolled sepsis: a systematic review of translational immunology studies in intensive care medicine. *Intensive Care Med Exp*. 2014;2(1):6. DOI: 10.1186/2197-425X-2-6
20. Calvano S.E., Xiao W., Richards D.R., Felciano R.M., Baker H.V., Cho R.J., et al. A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature*. 2005;437:1032-1037. DOI: 10.1038/nature03985
21. Talwar S., Munson P.J., Barb J., Fiuza C., Cintron A.P., Logun C., et al. Gene expression profiles of peripheral blood leukocytes after endotoxin challenge in humans. *Physiol Genomics*. 2006;25:203-215. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00192.2005
22. Lengeler J., Drevs G., Shlegelja G. (Eds.). *Modern microbiology. Prokaryotes: in 2 volumes. Vol. 1*; M.: Mir, 2005. 656 p. Russian. (Ленгелер Й., Древш Г., Шлегеля Г. (ред.). *Современная микробиология. Прокариоты: в 2-х томах. Том 1*; М.: Мир, 2005. 656 с.)
23. Buharin O.V., Gincburg A.L., Romanova Ju.M., Jel'-Registan G.I. *Bacteria survival mechanisms*. M.: Medicine, 2005. 367 p. Russian. (Бухарин О.В., Гинцбург А.Л., Романова Ю.М., Эль-Регистан Г.И. *Механизмы выживания бактерий*. М.: Медицина, 2005. 367 с.)
24. Labinskaja A.S., Volina E.G. *Manual of Medical Microbiology. General and sanitary microbiology. Book I*. M.: BINOM, 2008. 1080 p. Russian. (Лабинская А.С., Волина Е.Г. *Руководство по медицинской микробиологии. Общая и санитарная микробиология. Книга I*. М.: БИНОМ, 2008. 1080 с.)
25. Labinskaja A.S., Volina E.G., Kovaleva E.P. *Manual of Medical Microbiology. Book III. Vol. II. Opportunistic infections: clinical and epidemiological aspects*. M.: BINOM, 2014. 880 p. Russian. (Лабинская А.С., Волина Е.Г., Ковалева Е.П. *Руководство по медицинской микробиологии. Книга III. Том II. Оппортунистические инфекции: клинико-эпидемиологические аспекты*. М.: БИНОМ, 2014. 880 с.)
26. Pozdeev O.K., Fedorov R.V. *Enterobacteria: a guide for doctors*. M.: GEOTAR-Media, 2007. 720 p. Russian. (Поздеев О.К., Федоров Р.В. *Энтеробактерии: руководство для врачей*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 720 с.)