



В.В.Вельков

КОМПЛЕКСНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА СИСТЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ И СЕПСИСА:

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК,
ПРОКАЛЬЦИТОНИН, ПРЕСЕПСИН

В.В.Вельков

**КОМПЛЕКСНАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА
СИСТЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ И СЕПСИСА:
С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК,
ПРОКАЛЬЦИТОНИН, ПРЕСЕПСИН**

МОСКВА
2015

Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. 2015. 117 с.

Научный обзор, посвященный анализу последних достижений в области применения С-реактивного белка, прокальцитонина и нового маркера сепсиса – пресепсина для быстрой и дифференциальной диагностики широкого спектра воспалительных процессов инфекционной и неинфекционной природы и для прогнозирования и мониторинга эффективности их терапии.

Рассмотрены патофизиологические механизмы повышения циркулирующих уровней этих биомаркеров и их связь с природой и тяжестью различных воспалительных процессов. Особое внимание уделено механизмам повышения этих маркеров у пациентов, перенесших хирургические вмешательства, травмы и ожоги.

Специальное внимание уделяется лабораторной диагностике осложнений сепсиса, таких как септические нарушения гемостаза, развитие септического острого повреждения почек и септических кардиальных осложнений.

Предназначается для реаниматологов, анестезиологов, хирургов, специалистов отделений неотложной и интенсивной терапии и врачей, лаборантов.

Автор считает своей приятной обязанностью сердечно поблагодарить *Резникову О.И.* (ЗАО «ДИАКОН») и к.б.н. *Соловьёву И.В.* (ЗАО «ДИАКОН») за большую помощь, оказанную при работе с текстом.

СОДЕРЖАНИЕ

ГЛАВА 1. Прокальцитонин и С-реактивный белок в диагностике сепсиса.....	7
Прокальцитонин (ПКТ) в диагностике сепсиса.....	8
Функции ПКТ	9
Где и когда синтезируется ПКТ	9
Что и как быстро вызывает синтез ПКТ.....	10
Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию.....	10
Уровни ПКТ: нормальные и патологические	11
СРБ в диагностике воспалений	11
Уровни СРБ при различных воспалительных процессах	12
ПКТ и СРБ: могут ли повышаться без инфекции?	13
ПКТ и СРБ при локальных инфекциях.....	14
ПКТ "отличает" грамотрицательную бактериемию от грамположительной	14
ПКТ и СРБ в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций.....	14
ПКТ и СРБ при сепсисе	15
ПКТ и СРБ при грибковых инфекциях.....	16
ПКТ и СРБ при хирургии	16
ПКТ и СРБ при ожогах.....	18
ПКТ и СРБ при травмах.....	20
ПКТ и СРБ при перитонитах.....	21
ПКТ в военной медицине	22
Литература	23
 ГЛАВА 2. Пресепсин – новый высокоэффективный маркер сепсиса.....	 26
Сепсис: угроза растет, диагностика медлит.....	26
Ранняя диагностика сепсиса. "Золотое терапевтическое окно": чем уже – тем лучше	27
Проблемы диагностики сепсиса: если быстро, то неспецифично; если специфично, то поздно	27
Пресепсин – новый биомаркер сепсиса.....	30
Механизм образования пресепсина	30

Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибки, но не вирусы	33
Чем тяжелее сепсис, тем выше ПСП	35
Связь между уровнями ПСП и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS	38
ПСП при поступлении в ОНТ	39
Прогностическое значение ПСП	41
ПСП в мониторинге терапии сепсиса	42
ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ	46
ПСП при хирургии	47
Кинетика ПСП при ожогах	51
ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом	53
ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией	54
ПСП при неонатальном и педиатрическом сепсисе	55
ПСП и оценка риска преждевременных родов	59
ПСП – маркер инфекционного ревматоидного артрита	60
ПСП в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени	61
ПСП – маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита	62
Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двусторонним движением. Какова диагностическая роль ПСП?	62
ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации	64
ПСП при пульмонарных инфекционных патологиях	65
ПСП при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме	67
Заключение	69
Литература	70

ГЛАВА 3. Диагностика септических нарушений гемостаза 76

Д-димер при сепсисе: диагностическое и прогностическое значение	77
Д-димер: диагностическое и прогностическое значение при пневмонии	77
Д-димер при инфекционном эндокардите	78

Д-димер при тяжелом остром панкреатите.....	78
Диагностическое значение Д-димера при поступлении в ОНТ	79
Литература	80

ГЛАВА 4. Диагностика ренальных нарушений у септических пациентов..... 81

Сепсис и острое повреждение почек: актуальность ранней диагностики и мониторинга	81
Цистатин С – ранний маркер гломерулярной и тубулярной дисфункции.....	82
Цистатин С в ОНТ	83
и-Цистатин С диагностирует септическое ОПП и прогнозирует исходы	83
Цистатин С и сепсис у новорожденных	85
NGAL: диагностика септического ОПП.....	85
pNGAL при сепсисе	86
иNGAL в диагностике септического ОПП.....	87
NGAL при неонатальном сепсисе	88
NGAL при педиатрическом сепсисе.....	88
Литература	89

ГЛАВА 5. NT-proBNP при сепсисе – индикатор септической дисфункции миокарда и предиктор неблагоприятных исходов 92

Механизмы повышения BNP и NT-proBNP при сепсисе.....	92
Систолическая и диастолическая дисфункция при сепсисе	94
Клиническое значение измерения уровней BNP и NT-proBNP при сепсисе.....	95
Клиническое значение BNP и NT-proBNP при сепсисе: мета-анализ.....	97
Литература	97

ГЛАВА 6. Высокочувствительный тропонин при сепсисе – маркер кардиальной дисфункции 99

Что такое высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов.....	99
--	----

Неишемически повышенные высокочувствительные тропонины – показатель чрезвычайно опасного структурного повреждения миокарда.....	100
Высокочувствительные тропонины при сепсисе и септическом шоке.....	101
Литература	104

Заключение. Лабораторная диагностики сепсиса и его осложнений.....	105
---	------------

Приложение 1.

Диагностические наборы и принадлежности для определения маркеров сепсиса и его осложнений.....	106
1. Измерение СРБ.....	106
2. Измерение ПКТ.....	108
3. Измерение ПСП.....	108
4. Измерение Д-димера	109
5. Измерение цистатина С	112
6. Измерение протеина С.....	112
7. Измерение NGAL	113
8. Измерение NT-proBNP	113
9. Измерение высокочувствительного тропонина I	114
10. Микробиологические среды для гемокультур	114

Приложение 2.

Приборы для измерения маркеров сепсиса и его осложнений.....	116
Автоматический иммунохемилуминесцентный экспресс-анализатор "Pathfast"	116
Иммунохроматографический экспресс-анализатор "Easy Reader"	116
Одноканальный полуавтоматический коагулометр "Helena C-1"	117
Автоматический коагулометр "CoaLAB 1000"	117

ГЛАВА 1

ПРОКАЛЬЦИТОНИН И С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

Несмотря на впечатляющие достижения современной медицины, сепсис и тяжелые инфекции все еще остаются тяжелыми проблемами. И самое угрожающее в этом то, что с развитием медицины эти проблемы только обостряются. Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом. Статистика сепсиса неуклонно растет из-за старения населения, распространения количества иммуносупрессивных состояний, химиотерапии раковых заболеваний, широкого применения инвазивных технологий [1]. Особое значение имеет быстрая дифференциальная диагностика и мониторинг системных воспалений, связанных с хирургическим вмешательством, травмами и ожогами.

Наиболее часто, как известно, сепсис вызывается бактериями. Однако у некоторых пациентов инфекционный процесс протекает без клинически выраженных признаков и симптомов. В других случаях, ССВО клинически внешне сходный с бактериальным сепсисом, может быть вызван причинами, не связанными с инфекцией. Лихорадка, одышка, тахикардия и лейкоцитоз часто встречаются и при неинфекционном системном воспалении. Аналогичные клинические признаки нередко наблюдаются у пациентов со стерильными формами панкреонекроза, с тяжелой травмой, с ожогами (не отягощенными инфекциями), с реакциями на лекарственную терапию, а также у пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства и даже при тяжелой сердечной недостаточности [2–4].

Можно ли быстро и однозначно дискриминировать воспалительные процессы, связанные и не связанные с бактериальными инфекциями? Отметим, что повышение плазменных уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений белков острой фазы (ОФ) воспаления, таких как С-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО-альфа) происходят не только при инфекциях, но и в случаях, с инфекциями не связанных. Например, при некрозах тканей (ожоги, травмы) и при некоторых злокачественных опухолях [5, 6]. Полагается, что "классические" маркеры воспаления, такие как количество лейкоцитов, тромбоци-

тов, лейкоцитарная формула, лейкоцитарный индекс интоксикации, СОЭ, уровень СРБ имеют низкую специфичность и недостаточно надежны для ранней и точной диагностики сепсиса. Что касается эффективности современных микробиологических тестов, то хотя они и отличаются высокой специфичностью, их общая чувствительность не превышает 25–45%, а время, необходимое для получения результатов (24–48 и более часов), может оказаться неприемлемо долгим. Основная проблема – как быстро отличить ССВО от сепсиса.

ССВО (синдром системного воспалительного ответа) диагностируется при наличии двух или более признаков из четырех ниже следующих: 1) количество лейкоцитов в крови выше 12000 или ниже 4000 в 1 мкл, либо относительное количество их незрелых форм более 10%; 2) частота сердечных сокращений выше 90 ударов в минуту, 3) частота дыхания выше 20 в минуту; 4) температура тела $>38^{\circ}\text{C}$ или $<36^{\circ}\text{C}$.

Возможные причины ССВО: 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит (в частности, СПИД); 6) недостаточность адrenaлина; 7) легочная эмболия; 8) осложненная аневризма аорты; 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов [7]. *Осложнениями ССВО могут быть:* 1) синдром множественной дисфункции органов (СМДО), 2) гипотензия, связанная с дилатацией сосудов; 3) гиповолемический шок.

Сепсис – инфекция (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов) *в сочетании с ССВО. Тяжелый сепсис – сепсис в сочетании с множественной органной дисфункцией:* гипоперфузия либо гипотензия (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается лактоацидозом, олигурией или нарушениями сознания).

Септический шок – вызванная сепсисом гипотензия, имеющая место, несмотря на адекватное восполнение жидкости и на признаки гипоперфузии органов и тканей. Традиционными тестами для лабораторной диагностики сепсиса принято считать гемокультуры и прокальцитонин (ПКТ).

Прокальцитонин (ПКТ) в диагностике сепсиса

ПКТ был открыт в 1984 г. как предшественник (прогормон) *кальцитонина*. Кальцитонин – это пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно – в легких. Кальцитонин обладает гипокальциемичес-

ким эффектом. Исходная белковая молекула, из которой путем протеолиза образуется сначала ПКТ, а потом уже из него кальцитонин – это *пре*ПКТ. ПреПКТ состоит из аминокислотных остатков 1–141. В *пре*ПКТ входят: 1) сигнальная группа (аминокислоты 1–25) и 2) ПКТ (аминокислоты 26–141). ПКТ – это гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот, его молекулярная масса 12793 Да. В норме ПКТ подвергается расщеплению на три фрагмента: 1) кальцитонин (32 аминокислотных остатка), 2) катакальцин (21-аминокислотный остаток) и 3) N-концевой пептид (57 аминокислотных остатков) [2–6, 8, 9].

Функции ПКТ

Самые интересные с практической точки зрения свойства ПКТ были открыты совершенно неожиданно. Французские военные врачи при измерении у пациентов с обширными ожогами уровней биомаркеров, характеризующих острые повреждения легких, обнаружили в крови значительно повышенные концентрации ПКТ. Ретроспективный анализ показал: у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ впоследствии развились инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок. Это было первым указанием на связь между повышенными уровнями ПКТ и системным воспалением. С этого момента изучение связи между ПКТ и воспалительными процессами стало одним из самых горячих направлений современной медицины [2–6, 8, 9].

Где и когда синтезируется ПКТ

Если подытожить результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова: 1) при воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а так же простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6–12 часов. При этом синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, однако такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа, тогда как повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов. 2) При инфекциях ПКТ вырабатывается внецитовой железой: в различных органах (в печени, почках, в адипоцитах и в мышцах) и разными типами клеток, в частности, паренхимальными [10, 11]. 3) При развитии инфекции молекула ПКТ выделяется в кровотоки, и уровень ПКТ в крови возрастает, при этом уровень кальцитонина не повышается. Таким образом, увеличение концентрации прокальцитонина при инфекционных процессах не приводит

к увеличению уровня или активности кальцитонина в плазме крови. В этой ситуации ПКТ не может рассматриваться, как предшественник кальцитонина. Внеклеточный, циркулирующий в крови ПКТ, в отличие от внутриклеточного, укорочен на 2 аминокислотных остатка, что соответствует участку молекулы от 2-го до 116-го аминокислотных остатков [9].

Что и как быстро вызывает синтез ПКТ

Показано, что в мононуклеарных клетках периферической крови человека бактериальные липополисахариды и провоспалительные цитокины ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-альфа (но не ИЛ-10) стимулируют синтез мРНК, кодирующей ПКТ [12, 13]. Как отмечалось, наиболее сильными стимуляторами выхода ПКТ в системный кровоток являются бактериальные тела, и повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения провоспалительных цитокинов. Однако синтез ПКТ индуцируется не только жизнеспособным инфекционным агентом, но и его неживыми компонентами. Внутривенное введение стерильного препарата эндотоксина здоровым добровольцам вызывает быстрый синтез ПКТ. При этом уровень ПКТ возрастает уже через 3 часа после введения препарата, а резкий подъем уровня происходит через 12–18 часов. Введение индукторов ОФ, таких как ФНО-альфа или ИЛ-6 также приводит к появлению ПКТ в кровотоке [14]. Эти важные факты указывают, что ПКТ не может со стопроцентной надежностью считаться специфическим индикатором именно инфекционного воспаления. Более того, совершенно неожиданной оказалась взаимосвязь между уровнями ПКТ и патофизиологическими характеристиками течения инфекции.

Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию

Действительно, исходно предполагалось, что при инфекции синтез ПКТ направлен на нормализацию нарушенных функций организма, подобно тому, как это происходит при синтезе "классических" белков ОФ воспаления. Оказалось, что повышение уровней ПКТ, происходящее параллельно с активацией ОФ, связано с утяжелением воспаления. Так, введение здоровым хомякам препарата человеческого ПКТ не приводило к заметным негативным последствиям, но у животных с уже имеющимся сепсисом такое введение повышало смертность в 2 раза. И, что принципиально, иммунной нейтрализация, ПКТ с помощью специфической антисыворотки значительно повышала выживаемость инфицированных животных [15, 16]. Затем было

подтверждено, что антисыворотка, реагирующая с ПКТ и введенная хомьям с сепсисом профилактически или терапевтически, действительно повышала их выживаемость [17, 18]. Некоторые авторы даже полагают, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса [19].

Уровни ПКТ: нормальные и патологические

В норме, как ранее полагалось, концентрация ПКТ в плазме составляет менее 0,1 нг/мл; однако учитывая, что у существующих методов определения ПКТ нижняя граница измерения и есть 0,1 нг/мл, это означает, что в норме реальные уровни ПКТ доступными методами достоверно не определяются.

Уровни ПКТ при ССВО без инфекции, как правило, менее 1 нг/мл.

При локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений уровень ПКТ возрастает незначительно (0,3–1,5 нг/мл).

При тяжелых вирусных инфекциях или воспалительных реакциях неинфекционного происхождения уровни ПКТ или не увеличиваются вообще, или показывают лишь умеренное увеличение.

Уровень ПКТ от 0,5 до 2 нг/мл находятся в "серой зоне", в которой диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя. В этих случаях рекомендуется повторить измерения через 6–24 часов.

Уровень ПКТ выше 2 нг/мл с высокой вероятностью свидетельствует об инфекционном процессе с системным воспалением.

Септицемия и бактериемия. При септицемии уровень ПКТ повышен, обычно выше 2 нг/мл. Высокие уровни ПКТ при бактериемии всегда предсказывают тяжелое течение и указывают на плохой прогноз. Пороговое значение для ПКТ в случае bacteremia у детей, не леченных антибиотиками, составляет 2 нг/мл.

Уровни ПКТ выше 10 нг/мл наблюдается почти исключительно у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком.

При тяжелой генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений уровни ПКТ возрастают быстро и сильно.

У пациентов с сепсисом, тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрастать до 1000 нг/мл (в 1000 раз!) и достигать 1000 нг/мл [2–6, 8, 9, 20].

СРБ в диагностике воспалений

СРБ – один из центральных компонентов ОФ, общепризнанный "золотой маркер" воспалительных процессов. СРБ "узнает" как инфекционные факторы, имеющие отношение как бактериям и виру-

сам, так и не инфекционные – например, частицы некротизированной ткани, образующиеся при ожогах, некрозах и т.д. Таким образом, изменение уровня СРБ отражает изменение тяжести воспалительного процесса но, в общем, мало что говорит о его причинах [4–6]. Измерение плазменных уровней СРБ – более надежный метод оценки тяжести воспалительного процесса, чем измерение скорости оседания эритроцитов [21]. СРБ относят к "главным" белкам ОФ воспаления у человека, так как возрастает он очень быстро (в первые 6–8 часов) и очень значительно (в 20–100 раз, иногда в 1000 раз). Концентрация СРБ быстро изменяется при усилении или при уменьшении тяжести воспаления. Именно поэтому измерение уровней СРБ широко применяется для мониторинга и контроля эффективности терапии бактериальных и вирусных инфекций, хронических воспалительных заболеваний, онкологических заболеваний, осложнений в хирургии и гинекологии и др. [4–6].

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах

До 10–30 мг/л СРБ повышается при вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях.

До 40–100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) СРБ возрастает при: 1) бактериальных инфекциях; 2) обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и 3) повреждении тканей (хирургические операции, острый инфаркт миокарда – ОИМ). При эффективной терапии бактериальных инфекций уровень СРБ снижается уже на следующий день, если нет – необходимо более эффективное антибактериальное лечение.

До 300 мг/л и более СРБ возрастает при: 1) тяжелых генерализованных инфекциях, 2) ожогах и 3) сепсисе, которые повышают уровень СРБ почти запредельно.

При подозрении на сепсис новорожденных уровень СРБ более 10 мг/л – указание на немедленное начало противомикробной терапии (у части новорожденных бактериальная инфекция может и не приводить к повышению СРБ).

Нейтропения: у взрослого пациента уровень СРБ более 10 мг/л может быть указанием на бактериальную инфекцию.

Послеоперационные осложнения: если в течение 4–5 дней после операции СРБ продолжает оставаться высоким (или увеличивается), это указание на развитие осложнений (пневмонии, тромбоза, раневого абсцесса). После операции уровень СРБ будет тем выше, чем тяжелее прошедшая операция, чем более она травматична.

Сопутствующие бактериальные инфекции: при любых заболеваниях присоединение бактериальной инфекции повышает СРБ до

уровня более 100 мг/л. *Некроз тканей* вызывает ОФ, похожую на таковую при бактериальной инфекции. Такая ОФ возможна при: 1) ИМ, 2) опухолевых некрозах – тканей почек, легких, толстого кишечника [4–6].

ПКТ и СРБ: могут ли повышаться без инфекции?

Как оказалось, уровни ПКТ повышаются при тепловом ударе. В 1994 г. 25 паломников, совершавших хадж, были госпитализированы с тепловым ударом в госпитале г. Мекка. Уровни ПКТ измерялись каждые 6 часов в течение суток с момента поступления. Как оказалось, у всех пациентов при поступлении уровни ПКТ были повышены (по сравнению с контрольной группой) в 20 (!) раз. К шестому часу уровень ПКТ достигал плато и оставался повышенным целые сутки [22]. В августе 2003 г., когда во Франции температура воздуха была выше 40°C, в отделения неотложной терапии поступили 53 пациента с тепловым ударом. Впоследствии 14 пациентов (26%) были переведены в отделение интенсивной терапии (ОИТ). В течение 30 дней 24 (45%) пациента скончались. Медианный уровень ПКТ у всех пациентов составлял 0,58 мкг/л; 31 пациент имел уровни ПКТ выше 0,2 мкг/л ("ПКТ положительные"). В группе умерших пациентов уровни ПКТ составляли 1,4 мкг/л (0,16–4,71), в группе выживших – 0,18 (1,12–1,61). У всех пациентов, переведенных в ОИТ, уровни ПКТ были повышены. "ПКТ положительные" больные имели более выраженный ССВО. Авторы полагают, что "высокие сывороточные уровни ПКТ могут наблюдаться при тепловом ударе без каких-либо сопутствующих бактериальных инфекций. При тепловом ударе ПКТ не может служить предиктором смертности, но может быть индикатором тяжести заболевания. В целом, тепловой шок может представлять модель "не септического пути" в синтезе ПКТ" [23]. Отметим, что при тепловом ударе уровни провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1 бета, интерферона-гамма) также повышены [24].

Недавно получены данные, согласно которым ПКТ синтезируется по "несептическому пути" и у некоторых гематологических пациентов. Так, уровни ПКТ и СРБ измеряли у 56 онкогематологических педиатрических больных в течение 110 последовательных эпизодов неинфекционной лихорадки, связанных с терапевтическим введением моноклональных антител. Результаты сравнивали с шестью эпизодами сепсиса, вызванного грамотрицательными бактериями. Обнаружилось, что в большинстве неинфекционных эпизодов повышение сывороточных уровней ПКТ и СРБ было статистически неотличимо от такового при "грамотрицательном" сепсисе [70]. Все это не позволяет считать, что ПКТ – стопроцентный маркер инфекции [25].

Таким образом, ни ПКТ, ни тем более, СРБ нельзя со стопроцентной уверенностью считать маркерами, связанными исключительно с воспалениями инфекционной природы. Тем не менее, повышение ПКТ все же в большей степени связано именно с инфекциями, нежели повышение СРБ.

ПКТ и СРБ при локальных инфекциях

Если принять, что нормальные значения концентрации ПКТ в плазме находятся ниже уровня 0,5 нг/мл, то при локальных воспалениях уровень ПКТ редко повышается выше этих значений. При очаговых инфекциях уровни ПКТ остаются ниже, чем при генерализованных инфекциях, и составляют в среднем 0,5–2 нг/мл. Однако если инфекция начинает распространяться на соседние ткани, уровни ПКТ могут повышаться. Повышается уровень ПКТ также при наличии замкнутых воспалительных очагов.

При урологических инфекциях наблюдается корреляция уровня ПКТ с выраженностью сморщивания почки. У детей с пневмококковой бактериемией ПКТ повышается до 2 нг/мл. У взрослых больных в терминальном состоянии и с выявленным инфекционным очагом ПКТ может повышаться значительно [25]. Подчеркнем еще раз, что уровни ПКТ от 0,5 до 2,0 нг/мл – это "серая зона".

ПКТ "отличает" грамотрицательную бактериемию от грамположительной

Результаты анализа 97 эпизодов грамотрицательной бактериемии (ГОб) и 52 эпизодов грамположительной (ГПБ) показали, что уровни ПКТ при ГОб выше, чем при ГПБ. Более того, оказалось, что более высокие уровни ПКТ независимо связаны с ГОб. В целом, для ГОб уровень ПКТ, составлявший 16,0 нг/мл имел положительное предиктивное значение, составлявшее 83% и отрицательное предиктивное значение, составлявшее 73%. Уровни СРБ и число лейкоцитов разницы между обоими типами сепсисов не выявляли. Полагается, что *"у критически больных с клиническим сепсисом грамотрицательная бактериемия может быть связана с более высокими уровнями ПКТ, чем грамположительная бактериемия и при этом, независимо от тяжести заболевания"* [26].

ПКТ и СРБ в дифференциальной диагностике вирусных и бактериальных инфекций

Наблюдение 360 детей, госпитализированных с подозрением на бактериальную или вирусную инфекцию включали определение

уровней ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и интерферона-альфа. Показано, что для различения между вирусными и бактериальными инфекциями уровни ПКТ ≥ 1 мкг/л имеют лучшую специфичность, чувствительность и лучшие предиктивные значения, чем уровни СРБ, ИЛ-6 и интерферона-альфа. При инвазивных бактериальных инфекциях уровни ПКТ более высокие; пограничный уровень ПКТ в 1 мкг/л указывает на тяжесть заболевания при локальной бактериальной инфекции и помогает принять решение об антибиотикотерапии. В целом, "ПКТ полезен для дифференциации у детей бактериальной и вирусной инфекции и для принятия решения об антибиотикотерапии" [27].

ПКТ и СРБ при сепсисе

При наблюдении 337 пациентов с ССВО и с сепсисом было обнаружено, что уровни ПКТ составляли (нг/мл): 1) при ССВО (без инфекции) – 0,6 (215 пациентов); 2) при ССВО + инфекция – 6,6 (53 пациента); 3) при ССВО + септицемия – 8,5 (49 пациентов) и 4) при ССВО + септический шок – 34,7 (20 пациентов) [97]. В другом исследовании у 16 пациентов с ССВО без инфекции, у 7 с сепсисом и у 12 с септическим шоком измерение уровней ПКТ и СРБ продемонстрировало, что медианные уровни ПКТ (нг/мл) при: 1) ССВО без инфекции составляли 0,6 (0,1–3,4); 2) при сепсисе – 5,4 (0,9–47,7); 3) при септическом шоке – 73,4 (9,6–824,1) и достоверно различались между этими тремя группами пациентов. При этом медианные уровни СРБ составляли (мг/л): 1) при ССВО без инфекции – 138 (3–488); 2) при сепсисе – 233 (14–266) и 3) при септическом шоке – 174 (22–341) и достоверно между этими группами больных не различались. Сделан вывод, что *"СРБ повышается как при воспалительном процессе, так и при инфекции и не может быть хорошим индикатором тяжести инфекции у пациентов с ССВО. ПКТ – хороший индикатор тяжести инфекции и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым ССВО"* [28].

В еще одном проспективном исследовании при наблюдении 53 пациентов с септическим шоком, было обнаружено, что у всех больных ПКТ и СРБ были повышены и составляли в среднем $> 0,5$ нг/мл и > 10 мг/л, соответственно. Впоследствии у невыживших пациентов уровни ПКТ и СРБ были самыми высокими. В группе выживших пациентов уровни ПКТ понижались через 48 ч, а уровни СРБ снижались только через 120 ч. Авторы полагают, что "уровни ПКТ и СРБ, измеренные при поступлении, слабо предсказывают исход заболевания, однако снижение уровней ПКТ и СРБ связано с повышением вероятности выживания. В этом отношении ПКТ более ранний маркер, чем СРБ" [29].

При наблюдении 70 взрослых пациентов, поступивших в ОИТ, медианные уровни ПКТ составляли (нг/мл): 1) при ССВО без инфекции – 0,4; 2) при локальных инфекциях – 1,4; 3) при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке – 3,65. Уровни СРБ были (мг/л): 1) 79,9 (ССВО без инфекции), 2) 95,3 (локальные инфекции) и 3) 115,6 мг/л (сепсис и септический шок). При полиорганной недостаточности уровни ПКТ повышались сильнее, чем уровни СРБ. Авторы полагают, что "ПКТ – лучший маркер сепсиса, чем СРБ. Динамика ПКТ имеет лучшую корреляцию с тяжестью инфекции и дисфункцией органов, чем таковая у СРБ" [30].

Проведенный мета-анализ (49 опубликованных статей, 33 исследования, 3943 пациента, перенесших хирургию или травмы) показал, что *"ПКТ является хорошим биологическим диагностическим маркером сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока у трудно диагностируемых критически больных пациентов. ПКТ должен быть включен в правила диагностики сепсиса и в клиническую практику отделений интенсивной терапии"* [31].

ПКТ и СРБ при грибковых инфекциях

В проспективном исследовании пациентов, поступивших с подозрением на инвазивный кандидоз, показано, что в случаях вероятного и подтвержденного кандидоза уровни ПКТ были значительно повышены и, более того, эти уровни имели прогностическое значение. Полагается, что "повышенные уровни ПКТ свидетельствуют не только о бактериальной инфекции, но также могут указывать и на инвазивный кандидоз, в особенности в отделении интенсивной терапии" [32]. В ранних исследованиях было показано, что повышенные уровни ПКТ у пациентов, перенесших трансплантацию, может служить указанием на присоединение грибковой инфекции, в частности – диссеминированного кандидоза [33].

ПКТ и СРБ при хирургии

ПКТ и СРБ в кардиохирургии. В течение 1 года наблюдались 563 пациента, перенесших операции на открытом сердце. Показано, что *"высокий ПКТ/высокий СРБ указывает на системную инфекцию, низкий ПКТ/высокий СРБ – указывает на острофазный ответ или на локальные инфекции в ранах, но не на системную инфекцию"* [34]. Весьма показательны результаты аналогичного исследования, в котором уровни ПКТ и СРБ определяли у пациентов, перенесших различные кардиохирургические операции. Уровни ПКТ в первый день после всех типов операций возрасли и составляли в среднем

1,1–1,4 нг/мл и оставались в течение 5 дней выше 5 нг/мл, а затем снижались во всех трех группах. При этом при ССВО уровни ПКТ составляли 1,79 нг/мл, а у больных без ССВО – 0,34 нг/мл. Уровни СРБ также возрастали на 3–4 день и составляли 150–200 нг/л. Полагается, что "степень подъема уровней ПКТ в первый день после кардиохирургии не зависит от типа операции и имеет в благоприятных случаях транзиторный характер; послеоперационные уровни ПКТ превышающие 5 нг/мл, убедительно указывают на послеоперационные осложнения" [35].

Сходные результаты были получены при наблюдении пациентов, перенесших операции с АИК. Оказалось, что у неинфицированных пациентов уровни ПКТ составляли $0,41 \pm 0,36$ нг/мл; у больных с септическим шоком – $96,98 \pm 119,61$ нг/мл; при пневмонии уровни ПКТ составляли $4,85 \pm 3,31$ нг/мл; при бактеримии – $3,57 \pm 2,98$ нг/мл и при медиастените ПКТ оставался низким – $0,8 \pm 0,58$ нг/мл. В целом, для предсказания присоединения инфекции после хирургии с АИК наилучший пограничный уровень ПКТ был равен 1,0 нг/мл, чувствительность составляла 85%, специфичность – 95%, положительное предиктивное значение – 96%, отрицательное предиктивное значение – 84%. У пациентов с септическим шоком уровни ПКТ были выше, чем у больных с кардиогенным шоком: $96,98 \pm 119,61$ нг/мл против $11,30 \pm 12,3$ нг/мл. Для дифференциации между кардиогенным и септическим шоком наилучший пограничный уровень ПКТ – 10 нг/мл, с чувствительностью – 100% и специфичностью – 62%.

Сывороточные уровни СРБ были повышены у всех групп пациентов, независимо от различий в группах. Для предсказания инфекций с помощью СРБ пограничный уровень в 50 мг/л был чувствительным на 84%, но имел низкую специфичность – 40%. Полагается, что "кардиохирургия с АИК приводит к подъему уровней ПКТ, достигающих пика в первый послеоперационный день. В случае лихорадки, сывороточные уровни ПКТ – надежный маркер инфекции у пациентов, перенесших кардиохирургию, за исключением пациентов, принимавших антибиотики. При послеоперационной недостаточности кровообращения, концентрация ПКТ > 10 нг/мл – это указание на септический шок" [35].

Критический анализ статей, опубликованных в 1990–2006 гг. и касающихся вопроса об изменении уровней ПКТ после хирургических вмешательств, приводит к общему заключению, что *"в подавляющем большинстве не осложненных случаев, сывороточный ПКТ достигает пика через 24 ч после операции и возвращается к норме в течение первой недели. Пграничные уровни ПКТ, свидетельствующие о наступающем сепсисе, находятся в диапазоне от 1 до 5 нг/мл и при этом по отношению к динамике тяжести сепсиса динамика ПКТ более показательна, чем динамика уровней СРБ. Повышение уровней*

ПКТ предшествует усилению тяжести сепсиса, развитию полиорганной недостаточности и летальному исходу". Полагается, что "скорее динамика уровня ПКТ, а не его абсолютные значения может быть важной для идентификации пациентов с инфекционными осложнениями после кардиохирургии" [36].

В целом, если после операции возникает неинфекционный ССВО, то происходит кратковременное транзиторное и небольшое повышение уровня ПКТ. Если на этом фоне развивается *инфекционный ССВО*, уровни ПКТ повышаются сильно, отражают динамику тяжести септического процесса и прогнозируют его исход. Однако ПКТ не может оценить динамику тяжести *неинфекционного ССВО* в послеоперационном периоде. Повышение после операции уровней СРБ связано (по крайней мере), с "неинфекционным" ССВО; такое повышение может длиться достаточно долго и отражать динамику нормализации в послеоперационный период. При присоединении инфекции уровень СРБ может повышаться дополнительно, однако такое повышение, происходящее в течение 1–3 дней после операции, не может быть достоверным индикатором присоединения инфекции. В целом, сочетанное послеоперационное измерение уровней ПКТ и СРБ и их последующий мониторинг: 1) достаточно надежно дифференцирует инфекционный и не инфекционный ССВО, 2) четко отражает динамику тяжести обоих процессов и 3) достоверно прогнозирует исход операции.

ПКТ и СРБ при ожогах

Ожоги вызывают сильный ССВО, мощным индуктором которого являются частицы некротизированных тканей. При ожогах происходит массивная индукция ОФ воспалительного ответа. При этом повышаются уровни ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ [37]. При наблюдении 40 пациентов с ожогами, покрывавшими не более 30% поверхности тела, обнаружилось, что все они *имели* повышенные уровни ПКТ и ИЛ-6 *при отсутствии какой-либо подтвержденной инфекции*. При этом уровни эндотоксина и ФНО-альфа оставались низкими или вообще не обнаруживались. Существенно, что уровни ПКТ и ИЛ-6 коррелировали с тяжестью ожогов кожного покрова. При этом уровни ПКТ не были связаны с ингаляцией продуктами горения. Полагается, что *"на момент поступления ПКТ и ИЛ-6 – прогностические факторы смертности, но менее надежные стандартные клинические показатели тяжести ожога"* [38]. С другой стороны, именно присоединение инфекции и развивающийся затем сепсис – наиболее частые причины смерти после ожогов. Действительно, еще в 1993 г. было обнаружено, что степень повышения ПКТ после ожогов (наблюдали 9 больных), достигавшая 120 нг/мл, была тесно связана с

инфекционными осложнениями, острыми септическими эпизодами и с их тяжестью [39].

Можно ли дифференциально оценить тяжесть и динамику неинфекционного и инфекционного ССВО при ожогах? Уровни ПКТ измеряли у 19 пациентов с различными ожогами (медианное значение – 30% поверхности тела). У 9 пациентов наблюдался сепсис. Именно у этих пациентов и были, по сравнению с "несептической группой", самые высокие уровни ПКТ: на второй день после ожога – 0,4 мкг/л против 0,2; на четвертый день – 1,0 мкг/л против 0,3; на седьмой день – 5,5 против 0,3; на девятый день – 10,0 против 0,5; на двенадцатый – 4,2 против 0,4 и на четырнадцатый день – 1,7 против 0,5 мкг/л. Три пациента, у которых ПКТ превышал 15 мкг/л, скончались от полиорганной недостаточности, вызванной септическим шоком. Изменение при этом уровней СРБ было менее выраженным и не достигало статистической достоверности. Полагается, что "ПКТ – это высокоэффективный лабораторный параметр для диагностики тяжелых инфекционных осложнений после ожогов" [40].

Другое исследование проводилось на 27 пациентах со средней площадью ожогов 51% (20–91%). При поступлении у 24 больных уровни ПКТ составляли в среднем 2,1 нг/мл, у трех, поступивших с электрическими ожогами – 15,7 нг/мл. При этом пиковые уровни ПКТ коррелировали с тяжестью ожогов, а уровни СРБ – нет. Самые высокие уровни ПКТ были зафиксированы непосредственно перед смертью ($86,8 \pm 97$ нг/мл). У семи пациентов с ингаляционными травмами третьей степени через 24 ч после поступления связи между уровнями ПКТ и ингаляционными повреждениями не было, но на следующие дни у всех пациентов с ингаляционными травмами третьей степени развились септические осложнения. При поступлении корреляции между уровнями ПКТ и площадью, пораженной ожогами обнаружено не было, однако такая корреляция проявилась в последние дни наблюдения. Сделан вывод, что при ожогах "пограничный уровень в 3 нг/мл является надежным для указания на тяжелую бактериальную или грибковую инфекцию. Уровни выше 10 нг/мл обнаружены только в ситуациях, угрожающих жизни из-за системной инфекции. Индивидуальная динамика ПКТ у конкретного пациента более важный показатель, чем абсолютные значения уровней ПКТ" [41].

В целом, сочетанное измерение динамики уровней ПКТ и СРБ после ожогов – ценный индикатор тяжести ССВО и последующего присоединения инфекции.

ПКТ и СРБ при травмах

Повышается ли уровень ПКТ при травмах, не сопровождающихся инфекцией?

Наблюдался 21 пациент, поступивший с травмами. Показателями степени тяжести травмы служили активности общей креатинкиназы и лактатдегидрогеназы в плазме. Обнаружилось, что уровень ПКТ демонстрировал ранний (после травмы) *транзиторный* подъем, а подъем СРБ происходил с некоторой задержкой. При этом высоты пиков ПКТ и СРБ были связаны с количеством поврежденных тканей и количеством жидкости, замененной в первый день. В течение первых трех дней у 90% пациентов развилось генерализованное системное воспаление, не связанное с инфекцией. Полагается, что *"ранний транзиторный выход ПКТ в кровообращение, который наблюдается после тяжелых травм, еще не связанных с инфекциями, и количество циркулирующего ПКТ представляется пропорциональным тяжести повреждения тканей и тяжести потери жидкости"* [42]. Более детальные данные были получены, когда уровни ПКТ и СРБ у тех же пациентов были измерены на седьмой день после поступления. Оказалось, что в этот период уровни СРБ оставались повышенными у всех пациентов, уровни ПКТ повысились только у тех, у кого развился сепсис [43].

В другом исследовании наблюдали 406 пациентов, поступивших с тяжелыми травмами. Оказалось, что *при механических травмах уровни ПКТ пропорциональны тяжести травмы (достигают пика между первым и третьим днем) и затем снижаются*. У больных, у которых травмы не имели тяжелых последствий, уровни ПКТ составляли $1,1 \pm 0,2$ нг/мл, тогда как у пациентов с развившимся ССВО уровни ПКТ были выше. Самые высокие уровни ПКТ отмечались у пациентов с сепсисом ($6,9 \pm 2,5$ нг/мл в первый день) и у пациентов с синдромом полиорганной недостаточности ($5,7 \pm 2,2$ нг/мл в первый день), у которых в течение 14 следующих дней уровни ПКТ повышались. В целом, уровни ПКТ, которые в первые три дня были равны или выше 5 нг/мл, предсказывали развитие тяжелого ССВО, сепсиса и полиорганной недостаточности. Полагается, что *"рутинный анализ уровней ПКТ позволяет проводить раннее распознавание посттравматических осложнений"* [44].

В другом исследовании показано, что уровни ПКТ и СРБ у большинства из 90 пациентов, поступивших с множественными травмами, возрастали умеренно, достигали максимальных значений на 1–2 день после поступления и затем быстро снижались. Однако динамика уровней СРБ была более медленной, чем динамика уровней ПКТ. Осложнения (инфекция, сепсис) более часто наблюдались у пациентов с уровнями ПКТ выше 1 нг/мл, повышение уровней СРБ раз-

вития осложнений не предсказывало. Вывод: "при травмах происходит быстрое по времени и умеренное (по уровню) повышение уровня ПКТ; при отсутствии осложнений происходит быстрое падение ПКТ; однако повышение уровней ПКТ является основанием для наиболее раннего (по сравнению с динамикой СРБ) прогноза развития сепсиса" [45].

ПКТ и СРБ при травмах мозга. Наблюдались 62 пациента поступивших с серьезными травмами мозга. У больных без ССВО уровни ПКТ составляли $0,4 \pm 0,6$ нг/мл, с ССВО – $3,05 \pm 9,3$, с сепсисом – $5,5 \pm 12,5$ нг/мл. Сходная закономерность обнаружена и у пациентов небольшими травмами мозга, в этих случаях ПКТ был $0,06 \pm 0,9$ нг/мл, у пациентов с умеренными травмами – $0,8 \pm 0,7$ нг/мл и у пациентов с тяжелыми травмами мозга – $1,2 \pm 1,9$ нг/мл. Для СРБ подобных закономерностей не было обнаружено. Кроме того, выявлена связь между уровнями ПКТ и летальностью, для СРБ подобной картины также не отмечено [46]. У 22 детей, перенесших травмы мозга, исходные медианные значения уровня ПКТ в СМЖ были повышены (по сравнению с контрольной группой) почти в 3 раза и составляли $0,41 (0,15-2,14)$ нг/мл против $0,12 (0,00-0,24)$. У детей, получивших травмы мозга из-за жестокого обращения, уровни ПКТ в СМЖ составляли $0,31 (0,29-0,50)$ нг/мл [47].

ПКТ и СРБ при перитонитах

Перитониты – серьезное осложнение, часто случающееся при продолжительном перитониальном диализе. Инфекции и сепсис – самые частые осложнения вторичных перитонитов. Проводилось международное многоцентровое исследование, в котором наблюдались пациенты с установленным вторичным перитонитом. Как оказалось, уровни ПКТ сильно коррелировали с развитием сразу после операции септического синдрома с полиорганной недостаточностью. Уровни СРБ такими диагностическими характеристиками не обладали. Уровни ПКТ, составлявшие в течение двух послеоперационных дней 10 нг/мл или выше в отношении развития септического синдрома полиорганной недостаточности имели чувствительность 65% , специфичность – 92% , положительные и отрицательные предиктивные значения – 83 и 81% , соответственно. Уровни СРБ, равные или выше 210 мг/л, имели чувствительность и специфичность – 67 и 58% , соответственно, положительные и отрицательные предиктивные значения – 49 и 74% , соответственно. Уровни ПКТ, державшиеся в течение недели выше $1,0$ нг/мл являлись сильным предиктором летальности. Полагается, что "у пациентов с вторичным перитонитом мониторинг ПКТ – это быстрый и надежный подход для опреде-

ления септического синдрома полиорганной недостаточности и для построения общего прогноза" [48, 49].

ПКТ в военной медицине

Диагностическая роль ПКТ как маркера септического воспаления была открыта французскими военными врачами при работе с ожоговыми пациентами. Интерес военной медицины к прокальцитонину как к индикатору ССВО и сепсиса, сопутствующему тяжелым травмам, проникающим ранениям и ожогам закономерен. Существенно, что полуколичественные экспресс-тесты на ПКТ можно использовать в полевых условиях. Актуальность применения измерений ПКТ в военной медицине обусловлена тем, что проникающие ранения, вызванные взрывами, являются особо опасными. При таких ранениях размеры зон поражения весьма обширны, эти ранения связаны с потерей костных и мышечных тканей, артерий и нервов и, что особенно опасно; такие раны почти всегда сильно контаминированы бактериями. К тому моменту, когда такой пациент поступает в третичный пункт оказания военной медицинской помощи, до 75% подобных ран колонизированы или инфицированы [50, 51]. При этом дифференциация между контаминацией, колонизацией и инфекцией ран становится более затруднительной по мере увеличения времени, прошедшего после ранения, а это, в свою очередь, приводит к ненадежности применения стандартных культуральных методов для контроля закрытия и заживления ран.

Несмотря на успехи в лечении тяжелых травм конечностей прогнозирование динамики закрытия и заживления ран все еще базируется на субъективных клинических решениях хирурга. Традиционные сывороточные маркеры – плохие предикторы заживления ран. Для поиска маркеров, которые бы прогнозировали динамику заживления тяжелых ран конечностей в Медицинском Центре ВМС США (Бетезда, Мэриленд) проведено детальное исследование изменений цитокинового и хемокинового профиля плазмы, предшествующее закрытию и заживлению ран. Наблюдались военнослужащие (возрастом от 18 лет до 31 года), эвакуированные из Ирака и Афганистана. Из проникающих ран конечностей отбирались образцы сыворотки и экссудата. Измерялись уровни 22 цитокинов и хемокинов, а именно: ПКТ, зотаксин; фактор, стимулирующий колонии гранулоцитарных макрофагов (granulocyte macrophage colony stimulating factor); интерферон-гамма; интерлейкины 1–8 (от первого до восьмого включительно); интерлейкины 10, 12, 13 и 15; индуцируемый гамма-интерфероном белок 10 (IFN-gamma inducible protein-10); моноцитарный хемотаксический белок-1 (monocyte chemotactic protein-1); воспалительный белок 1-альфа макрофагов (macrophage inflammatory

protein-1alpha); белок, регулируемый при активации (protein regulated on activation), RANTES (цитокин, член суперсемейства интерлейкина-8) и ФНО-альфа. Были проанализированы 50 ран у 20 пациентов. У четырех ран имело место самопроизвольное раскрытие. Как оказалось, только уровни ПКТ коррелировали с раскрытием ран. При концентрациях ПКТ в экссудате < 220 пг/мл, ИЛ-13 > 12 пг/мл или белка RANTES > 1000 пг/мл не было ни одного случая незаживления ран. Кроме того, в случаях раскрытия ран наблюдалось снижение уровней ИЛ-13 и RANTES. Полагается, что "концентрации в экссудате ПКТ, ИЛ-13 и белка RANTES, а так же концентрация ПКТ в сыворотке коррелируют с самопроизвольным раскрытием, которое может происходить после закрытия тяжелых открытых ран конечностей" [52].

Литература

1. Slade E., Tamber P.S., Vincent J.L. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality // *Crit. Care*. 2003, 7(1): 1–2.
2. Гельфанд Б.Р., Филимонов М.И., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А., Бурневич С.З. Прокальцитонин: новый лабораторный диагностический маркер сепсиса и гнойно-спетических осложнений в хирургии // *Вестник интенсивной терапии*. 2003, № 2, 37–44.
3. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса // *Инфекции в хирургии*. 2007. Т. 5. № 1. С. 17–24.
4. Олефиренко Г.А., Чиликина Г.В., Шевченко О.П. Применение С-реактивного белка в лабораторной практике // *Лабораторная диагностика* / Под редакцией В.В.Долгова, О.П.Шевченко. М.: Изд-во "Реафарм". 2005. С. 144–146.
5. Вельков В.В. С-реактивный белок – в лабораторной диагностике острых воспалений и в оценке рисков сосудистых патологий // *Клинико-лабораторный консилиум*. Часть 1. 2008. 2(21), 37–48.
6. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике // *Клинико-лабораторный консилиум*. Научно-практический журнал. 2009. 1(26), 34–48.
7. American College of Chest Physician – Society of Critical Care Medicine Conference. Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // *Crit. Care Med*. 1992; 20: 864–875.
8. Schuetz P., Christ-Crain M., Müller B. Biomarkers to improve diagnostic and prognostic accuracy in systemic infections // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2007; 13(5): 578–585.
9. Becker K.L., Snider R., Nylen E. Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations // *Crit. Care Med*. 2008. 36(3): 941–995.
10. Muller B., White J.C., Nylen E.S. et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2001, 86: 396–404.
11. Linscheid P., Seboek D., Nylen E.S. et al. *In vitro* and *in vivo* calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue // *Endocrinology*. 2003, 144: 5578–5584.
12. Oberhoffer M., Stonans I., Russwurm S. et al. Procalcitonin expression in human periferial blood mononuclear cells and its modulation by lypopolysachrides and sepsis related cytocines *in vitro* // *J.Lab. Clin. Med*. 1999. 134: 49–55.

13. *Russwurms S., Wiederhold W., Oberhoffer M.* et al. Procalcitonin as monocyte marker for early diagnosis in septic abortion [in German] // *Z. Geburtsh. Neonatol.* 1999; 14: 29–33.
14. *Dandona P., Nix D., Wilson M.F., Aljada A.* et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrin. Metab.* 1994; 79: 1605–1658.
15. *Nylen E.S., Whang K.T., Steinwald P.M.* et al. Procalcitonin increases mortality and procalcitonin recognizing antiserum improves mortality in an experimental model of sepsis // *Crit. Care Med.* 1998; 26: 1001–1006.
16. *Steinwald P.M., Whang K.T., Becker K.L.* et al. JC Elevated calcitonin precursor levels are related to mortality in an animal model of sepsis // *Crit. Care.* 1999; 3: 11–16.
17. *Wagner K.E., Vath S.D., Snider R.H.* et al. Early immunoneutralization of calcitonin in precursors markedly attenuates the adverse physiology response to sepsis in pigs // *Crit. Care Med.* 2002; 30: 2313–2321.
18. *Whang K.T., Vath S.D., Becker K.L.* et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis // *Shock.* 2000; 14(1): 73–78.
19. *Becker K.L., Nylén E.S., Snider R.H.* et al. Immunoneutralization of procalcitonin as therapy of sepsis // *J. Endotoxin. Res.* 2003; 9(6): 367–374.
20. *Becker K.L., Nylén E.S., White J.C.* et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection, and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89(4): 1512–1525.
21. *Первушин Ю.В., Вельков В.В., Путренко Л.С.* СОЭ и СРБ: что предпочтительней? // *Лаборатория. Журнал для врачей.* 2007. № 1. С. 14–15.
22. *Nylén E.S., Al Arifi A., Becker K.L.* et al. Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin // *Crit. Care Med.* 1997; 25(8): 1362–1365.
23. *Hausfater P., Hurtado M., Pease S.* et al. Is procalcitonin a marker of critical illness in heatstroke? // *Intensive Care Med.* 2008. 34(8): 1377–1383.
24. *Robins H.I., Kutz M., Wiedemann G.J.* et al. Cytokine induction in human by 41.8 degrees C whole body hyperthermia // *Cancer. Lett.* 1995. 97: 195–201.
25. *Dornbusch H.J., Strenger V., Sovinz P.* et al. Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in pediatric patients with hematologic and oncologic disorders // *Support Care Cancer.* 2008. 16(9): 1035–1040.
26. *Charles P.E., Ladoire S., Aho S.* et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria // *BMC Infect. Dis.* 2008. 8: 38, 2334–2338.
27. *Gendrel D., Raymond J., Coste J.* et al. Comparison of procalcitonin with C-reactive protein, interleukin 6 and interferon-alpha for differentiation of bacterial vs. viral infections // *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18(10): 875–881.
28. *Al-Nawas B., Krammer I., Shah P.M.* Procalcitonin in diagnosis of severe infections. 1996; 1: 331–333.
29. *Claeys R., Vinken S., Spapen H.* et al. Plasma procalcitonin and C-reactive protein in acute septic shock: clinical and biological correlates // *Crit. Care. Med.* 2002; 30(4): 757–762.
30. *Luzzani A., Polati E., Dorizzi R.* et al. Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis // *Crit. Care Med.* 2003; 31(6): 1737–1741.
31. *Uzzan B., Cohen B., Nicolas P.* et al. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* 2006; 34: 1996–2003.
32. *Jemli B., Aouni Z., Lebben I.* et al. Procalcitonin in invasive candidosis // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2007; 65(2): 169–173.
33. *Gérard Y., Hober D., Petitjean S.* et al. High serum procalcitonin level in a 4-year-old liver transplant recipient with a disseminated candidiasis // *Infection.* 1995; 23(5): 310–311.
34. *Rothenburger M., Markewitz A., Lenz T.* et al. Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein // *Clin. Chem. Lab. Med.* 1999, 37(3): 275–279.

35. Aouifi A., Piriou V., Blanc P. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations // *Br. J. Anaesth.* 1999; 83(4): 602–607.
36. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K. et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature // *Crit. Care.* 2006; 10(5): R145.
37. Dehne M.G., Sablotzki A., Hoffmann A. et al. Alterations of acute phase reaction and cytokine production in patients following severe burn injury // *Burns.* 2002; 28(6): 535–542.
38. Carsin H., Assicot M., Feger F. et al. Evolution and significance of circulating procalcitonin levels compared with IL-6, TNF alpha and endotoxin levels early after thermal injury // *Burns.* 1997; 23(3): 218–224.
39. Assicot M., Gendrel D., Carsin H. et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // *Lancet.* 1993; 341(8844): 515–518.
40. Sachse C., Machens H.G., Felmerer G. et al. Procalcitonin as a marker for the early diagnosis of severe infection after thermal injury // *J. Burn. Care Rehabil.* 1999; 20(5): 354–360.
41. von Heimbürg D., Stieghorst W., Khorram-Sefat R. et al. Procalcitonin – a sepsis parameter in severe burn injuries // *Burns.* 1998; 24 (8): 745–750.
42. Mimoz O., Benoist J.F., Edouard A.R. et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome // *Intensive Care Med.* 1998; 24(2): 185–188.
43. Benoist J.F., Mimoz O., Assicot M. Procalcitonin in severe trauma // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 1998; 56(5): 571–574.
44. Wanner G.A., Keel M., Steckholzer U. et al. Relationship between procalcitonin plasma levels and severity of injury, sepsis, organ failure, and mortality in injured patients // *Crit. Care Med.* 2000; 28(4): 950–957.
45. Meisner M., Adina H., Schmidt J. et al. Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients // *Crit. Care.* 2006; 10(1): R1.
46. O'Connor E., Venkatesh B., Mashongonyika C. et al. Serum procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis and outcome in patients with neurotrauma and subarachnoid haemorrhage // *Anaesth. Intensive Care.* 2004; 32(4): 465–470.
47. Han Y.Y., Carcillo J.A., Ruppel R.A. et al. Cerebrospinal fluid procalcitonin and severe traumatic brain injury in children // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2002; 3(1): 39–44.
48. Guz G., Colak B., Hizel K. et al. Procalcitonin and conventional markers of inflammation in peritoneal dialysis patients and peritonitis // *Perit. Dial. Int.* 2006; 26(2): 240–248.
49. Rau B.M., Frigerio I., Büchler M.W. et al. Evaluation of procalcitonin for predicting septic multiorgan failure and overall prognosis in secondary peritonitis: a prospective, international multicenter study // *Arch. Surg.* 2007; 142(2): 134–142.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Acinetobacter baumannii* infections among patients at military medical facilities treating injured U.S. service members, 2002–2004 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2004; 53: 1063–1066.
51. Davis K.A., Moran K.A., McAllister C.K. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter* extremity infections in soldiers // *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 1218–1224.
52. Forsberg J.A., Elster E.A., Andersen R.C. et al. Correlation of procalcitonin and cytokine expression with dehiscence of wartime extremity wounds // *J. Bone Joint. Surg. Am.* 2008; 90(3): 580–588.

ГЛАВА 2

ПРЕСЕПСИН – НОВЫЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ МАРКЕР СЕПСИСА

Сепсис: угроза растет, диагностика медлит

Навряд ли специалиста надо убеждать в том, насколько актуальна и важна ранняя диагностика сепсиса. Тем не менее, вот несколько фактов.

Эпидемия сепсиса. В США сепсис и септический шок диагностируются в 10 раз чаще, чем миокардиальная ишемия или эмболия легких [1]. Количество госпитализаций по поводу сепсиса в расчете на 100 000 человек возросло со 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414280, в 2003 – 711763 (рост на 71%). Общие затраты на лечение сепсиса в 2003 г. – \$15,4 млрд., в 2007 – \$24,3 млрд. (рост на 57%) [3]. Прогноз до 2020 г. – ежегодное повышение на 1,5% [4].

Сепсис в отделениях интенсивной и неотложной терапии. В США сепсис – основная причина смертности в некоронарных ОНТ и десятая – в целом [5]. За четыре года (с 2007 по 2010 гг.) – 372844465 случаев поступления в ОНТ. За этот период количество выявленных в ОНТ случаев системного воспалительного ответа (ССВО) выросло от 17,8 до 26% (от \$16,6 млн до \$24,2 млн), при этом инфекции были выявлены у 26% пациентов ОНТ [6]. Каждый четвертый септический пациент ОНТ погибает [5]. Смертность от септического шока составляет примерно половину [5].

Хирургический сепсис. Хирургический сепсис составляет 30% от всех его случаев [7] и является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [8, 9]. При плановой хирургии развитие септического шока связано с 30% смертностью, при неотложной – с 39% [9].

Неонатальный и педиатрический сепсис. Анализ статистики педиатрического и неонатального сепсиса (дети в возрасте от 0 до 19 лет) в семи американских штатах за 1995, 2000 и 2005 гг. показал, что с 1995 по 2000 гг. количество случаев тяжелого педиатрического

сепсиса повысилось на 81%, а с 2000 г. по 2005 г. – на 45%. Между 1995 и 2005 гг. количество случаев тяжелого сепсиса у новорожденных возросло с 4,5 до 9,7 случаев на 1000 рождений [10].

Экономика терапии сепсиса. В США ежегодные затраты на терапию сепсиса – 14 млрд. долларов [5].

Ранняя диагностика сепсиса.

"Золотое терапевтическое окно": чем уже – тем лучше

Применение эффективной антибиотикотерапии в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9%. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6%. Согласно статистическому анализу именно время начала эффективной антибиотикотерапии – самый сильный предиктор исходов. Медианное время для начала эффективной терапии – 6 ч (25–75-ая процентиль, 2,0–15,0) ч. В США только 50% пациентов с септическим шоком получают эффективную антибиотикотерапию в течение первых часов после его документирования (данные на 2006 г.) [11].

Анализ 5715 случаев сепсиса, проведенный в трех странах, показал, что эффективная антибиотикотерапия была начата 80,1% случаях, общая выживаемость составила 43,7%. При этом в случаях адекватной терапии выживаемость составляла 52,0%, при неадекватной – 10,3%. В случае пневмококковой инфекции начальная неадекватная терапия снижала выживаемость в 2–3 раза; а при первичной бактериемии – в 17,6 раза. После статистической обработки с необходимыми поправками было установлено, что несвоевременное начало эффективной антимикробной терапии связано с риском смертности, составляющим 8,99 (6,60–12,23). В целом, начальная неэффективная антимикробная терапия имела место у 20% септических пациентов и была связана с пятикратным снижением выживаемости [12]. "Если пациентам (несмотря на агрессивную терапию) "будет позволено" прогрессировать к септическому шоку – смертность будет непозволительно высокой – свыше 30%" [9].

Проблемы диагностики сепсиса:

если быстро, то неспецифично; если специфично, то поздно

Широко применяемые биомаркеры сепсиса – это цитокины, С-реактивный белок, прокальцитонин. Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение при развитии как системных инфекций, так и при "стерильных" воспалениях, демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-10 и

ИЛ-6, уровни которых достигают пика через 2–4 часа [13–15]. После этого начинает повышаться прокальцитонин (ПКТ), который достигает максимума через 8–12 ч и затем, если воспаление "стерильное", снижается, а если развивается системное инфекционное – повышается, а затем в зависимости от динамики развития сепсиса, повышается или снижается [16]. После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления, как "стерильного", так и инфекционного – С-реактивный белок, который достигает пика через 12–24 ч [17, 18].

Именно ПКТ считается наиболее специфическим маркером сепсиса. К проблемам, связанным с ПКТ относятся:

1) большая "серая зона" неопределенности, в которой уровни ПКТ (нг/мл) составляют:

а) при ССВО без инфекции – ниже 1,0;

б) при локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений – 0,3–1,5;

в) при тяжелых вирусных инфекциях – 0,5–2,0 (во всех этих случаях диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя, рекомендуется повторить измерения через 6–24 ч);

2) неспецифическое по отношению к инфекции повышение в течение 24–48 ч при состояниях, связанных с массовым повреждением тканей: хирургия, ожоги, травмы;

3) неспецифическое по отношению к инфекции повышение у новорожденных в первые 48 ч жизни;

4) большое время полужизни – 25–30 ч, что затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса.

Список состояний, связанных с "неинфекционным" повышением ПКТ, приведен в обзорах [18–23].

Название одного из недавних обзоров, посвященных ПКТ можно приблизительно перевести на русский так: *"Эффективность прокальцитонина как маркера при терапии сепсиса: убить дракона или сражаться с ветряными мельницами"* [24]. В этом обзоре проанализированы результаты исследований, опубликованных в 1996–2011 гг. и посвященных эффективности ПКТ для диагностики и мониторинга и сепсиса. Согласно проведенному анализу [24]:

– с 1996 по 2011 г. для изучения эффективности ПКТ для диагностики сепсиса было проведено 46 исследований, 39 дали положительные результаты, 7 – отрицательные;

– для оценки прогностических характеристик ПКТ проведено 17 исследований, 12 – дали положительные результаты, 5 – отрицательные или "двусмысленные";

– для оценки специфичности ПКТ для выявления инфекционной этиологии системного воспаления проведено 14 исследований, 13 – дали положительный результат, 1 – отрицательный.

В самом масштабном из этих исследований (общее количество пациентов $n = 400$) показано, что послеоперационные уровни ПКТ при инфекции остаются повышенными до 4 дней, а затем, при присоединении инфекции на 4–6 день происходит вторичное повышение ПКТ; при отсутствии инфекции исходно повышенный ПКТ начинает снижаться на второй послеоперационный день.

– Для оценки эффективности мониторинга ПКТ с целью *повышения* интенсивности антибиотикотерапии проведено одно большое исследование ($n = 1200$), которое дало отрицательный результат. Повышение интенсивности антибиотикотерапии на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) не приводило к улучшению исходов, но увеличивало время пребывания в ОИТ, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снижало скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

– Для оценки эффективности мониторинга ПКТ с целью *снижения* интенсивности антибиотикотерапии проведено одно исследование ($n = 621$). Снижение интенсивности антибиотикотерапии на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) приводило к уменьшению длительности антимикробной терапии на 4 дня без повышения смертности.

Авторы сделали следующие выводы [24]: "диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом все еще должны быть установлены (remains to be established).

Хотя высокие уровни ПКТ свидетельствуют о системной бактериальной инфекции (в отличие от вирусной, грибковой или воспалительной этиологии сепсиса), сывороточные уровни ПКТ не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью.

В настоящее время сывороточные уровни ПКТ, применяемые для оценки эффективности антибиотикотерапии и формулировки решения о целесообразности повышения/снижения ее интенсивности, имеют только исследовательское применение.

Тем не менее, сывороточные концентрации ПКТ имеют установленную пригодность:

а) для мониторинга клинических последствий медицинской и хирургической терапии сепсиса,

б) для наблюдения развития сепсиса у ожоговых пациентов и пациентов ОИТ;

в) могут играть роль для снижения интенсивности антибиотикотерапии" [24].

В целом, основная проблема, связанная с ПКТ – его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, когда может происходить его "неинфекционное" повышение. ПКТ имеет пониженное диагностическое значение именно тогда, когда это значение имеет наивысшую цену.

Пресепсин – новый биомаркер сепсиса

Пресепсин (ПСП) – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония [25].

Дальнейшие международные исследования, в том числе и многоцентровые, показали, что:

- 1) механизм повышения уровней пресепсина принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, прокальцитонин, С-реактивный белок;
- 2) при индукции системных воспалений повышение пресепсина происходит:
 - а) до повышения указанных маркеров, и
 - б) быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.

Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS; при мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение часов) снижается или повышается и, в отличие от других маркеров: а) отражает реальную динамику сепсиса; б) прогнозирует исходы и в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), тем не менее, в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы [26–32].

Механизм образования пресепсина

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен *мембранный рецепторный белок mCD14*. mCD14 – это мембранный гликопротеин (m – membrane) с молекулярной массой 55 Кда. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток [33, 34]. mCD14 – это рецептор, который "узнает" сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс.

mCD14 и бактериальные эндотоксины. mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них – липополисахарид (ЛПС, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки); б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибов [34–37]. Рецептор mCD14 может самостоя-

тельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, однако специальный липополисахаридсвязывающий белок (ЛСБ, LBP – *lipopolysaccharide binding protein*) повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. *In vivo* при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасти) ЛСБ временно "усиливает" сигнал для активации воспалительного ответа [38]. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий – липотехоевыми кислотами, пептидогликанами [36, 39]; б) микобактерий – липопротеинами, липоманнанами [34]; в) микоплазм – липопептидами [40]; г) спирохет – гликолипидами и липопротеинами [35] и д) грибов [37].

Таким образом, спектр микроорганизмов, активирующих моноциты/макрофаги путем взаимодействия с mCD14 весьма широк, что теоретически может указывать на специфичность индукции образования ПСП по отношению к различным типам инфекций.

Индукция образования ПСП. Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом ЛСБ-ЛПС, активируется и передает сигнал корецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране, и относящемуся к так называемым толл-подобным рецепторам (Toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет.

После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14 (s – soluble). Функция sCD14: он индуцирует воспаление в эндотелиальных и других клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины.

Полагается, что циркулирующий sCD14 – маркер ответа моноцитов на действие ЛПС; повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока [41].

Образование ПСП. Следующий этап воспалительного процесса – активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые, выполняя свою основную функцию, также и в строго определенной точке белковой молекулы специфически расщепляют циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (субтипа) sCD14-ST, который позднее был назван пресепсином [25, 32, 42] (рис. 1).

Таким образом, образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. Хотя для активации mCD14 *in vivo* требуется присутствие ЛПС (и, очевидно, компонентов грамположительных и грибковых инфицирующих агентов), инъекция лабораторным животным стерильных препаратов ЛПС к синтезу ПСП не приводит. А инфекция, индуцированная с помощью перевязки и пункции слепой кишки, резко повы-

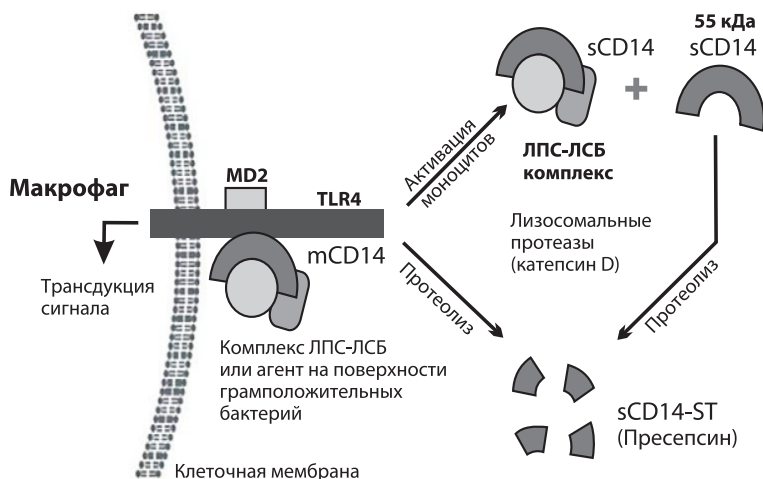


Рис. 1. Схема образования пресепсина [32]. Подробности в тексте

шает уровни ПСП. Это свидетельствует о том, что активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП недостаточна, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий [42].

Отметим, что в отличие от ПСП, инъекция препарата ЛПС здоровым добровольцам стимулирует синтез ПКТ, при этом через 1 ч после инъекции начинает возрастать синтез ФНО-альфа (пик через 90 мин), затем ИЛ-6 (пик через 3 ч) и затем ПКТ (пик через 6 ч) [43]. Специальное исследование показало, что уровни ПСП резко возрастают до повышения концентраций ФНО-альфа, провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и СРБ [42] (рис. 2).

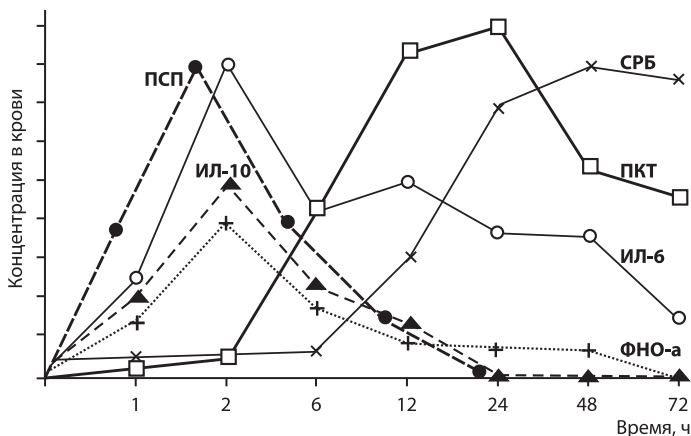


Рис. 2. Кинетика концентраций ПСП, ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-6, ПКТ и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления [42]

Каковы же диагностические и прогностические характеристики этого нового маркера, проверенные на практике? Рассмотрим кратко результаты специальных исследований.

Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибки, но не вирусы

Первый вопрос: на какие именно типы инфекций отвечает пре-сепсин?

Специальные исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных.

Так, в многоцентровом исследовании пациентов ($n = 207$), поступивших с подозрением на сепсис было обнаружено, что значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,908, для ПКТ – 0,905 и для ИЛ-6 – 0,825. Оптимальный пограничный уровень для выявления сепсиса для ПСП составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность – 87,8%.

При этом ПСП не дискриминировал между грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Чувствительность гемокультур составляла 35,4%, а чувствительность ПСП – 91,4%, см. табл. 1. Авторы заключили, что "пресепсин применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур" [44].

Таблица 1

Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции

Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0,5 нг/мл		IL-6, 100 пг/мл	
	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во
Грамположительная	95,5	21/22	95,5	21/22	100	22/22
Грамотрицательная	77,8	28/36	86,1	31/36	88,9	32/36
Смешанная, грам +/-	94,7	18/19	94,7	18/19	89,5	17/19
Смешанная, бактериально-грибковая	100	1/1	100	1/1	100	1/1
Неизвестная этиология	89,2	33/37	75,7	28/37	67,6	25/37
ВСЕГО	87,8	101/115	86,1	99/115	84,3	97/115

	Грамположительная	Грамотрицательная
Уровни ПСП, пг/мл	2 881 ± 4374	2 641 ± 3709
Чувствительность ПСП, %	95,5	77,8

В таблице указан процент совпадения случаев повышения биомаркера с положительными гемокультурами [44].

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании при наблюдении пациентов (n = 43), среди которых 19 имели грамотрицательные инфекции, 20 – грамположительные и 4 – грибковые [45]. Как следует из табл. 2, уровни ПСП повышались при бактериальном и грибковом сепсисе. При этом совпадение повышенных уровней ПСП с данными гемокультур было значительно выше такового для ПКТ (табл. 2). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены на рис. 3.

Таблица 2

Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

Тип инфекции	ПСП, >600 пг/мл		ПКТ, >0,5 нг/мл	
	%	кол-во	%	кол-во
Грамотрицательная	100	19/19	68,4	13/19
Грамположительная	95,0	19/20	50,0	10/20
Грибковая	100	4/4	50,0	2/4
Всего	97,6	42/43	58,1	25/43

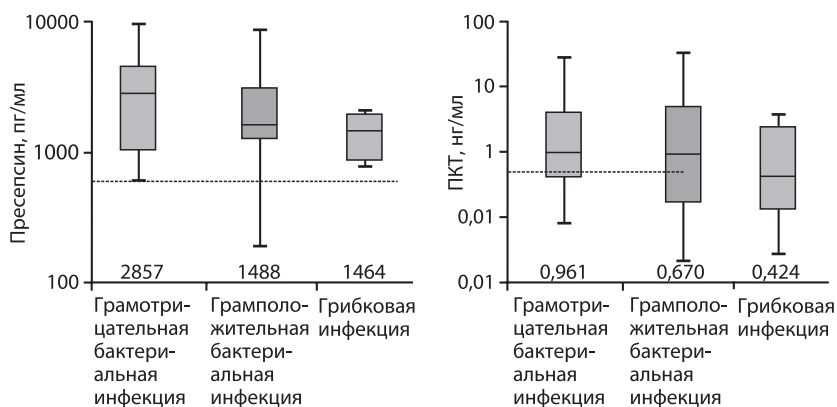


Рис. 3. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

В табл. 2 – % совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами; на рис. 3 – степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции [45].

Чем тяжелее сепсис, тем выше ПСП

Следующий вопрос: как сильно и как быстро реагирует ПСП на тяжесть системной инфекции?

В специальном исследовании было установлено, что средний уровень ПСП (пг/мл) у здоровых индивидов ($n = 128$) составлял 190 пг/мл. При наблюдении пациентов ($n = 41$), поступивших с наличием, по крайней мере, двух критериев ССВО, были установлены следующие уровни ПСП (пг/мл):

- норма – $294,2 \pm 121,4$;
- ССВО – $333,5 \pm 130,6$;
- локальная инфекция – $721,0 \pm 611,3$;
- сепсис – $817,9 \pm 572,7$;
- тяжелый сепсис – $1992,9 \pm 1509,2$ [46] (рис. 4).

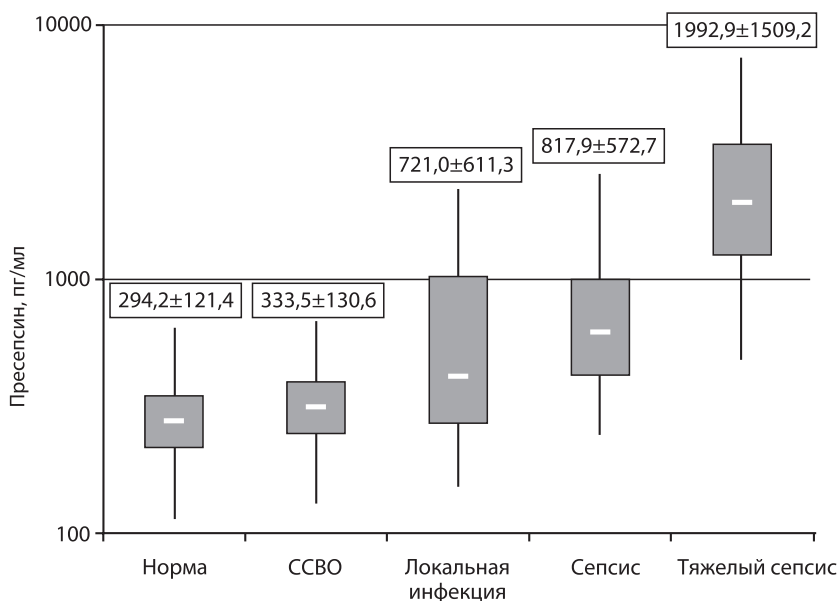


Рис. 4. Уровни ПСП в норме при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46]

Пациенты с локальными инфекциями имели уровень ПСП, достоверно повышенный по сравнению с пациентами, не имевшими инфекций. При сравнении с другими маркерами оказалось, что значения AUC ROC для ПСП составили 0,845, для ПКТ – 0,652, для СРБ – 0,815 и для ИЛ-6 – 0,672 [46].

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании [44] были получены следующие результаты:

- в отсутствии инфекции ($n = 70$) медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли 312;

- при локальной инфекции ($n = 77$) – 1168 и
- при системной инфекции ($n = 38$) – 1579.

При пограничном уровне ПСП, составлявшем 600 пг/мл чувствительность для выявления сепсиса составляла 87,8%, специфичность – 81,4%, положительное предиктивное значение – 88,6%, отрицательное предиктивное значение – 80,3%. Сделан вывод: "пограничный уровень ПСП, составляющий 600 пг/мл – оптимальный для выявления системной инфекции" [44].

Весьма показательны результаты недавнего многоцентрового исследования [47], включавшего наблюдение пациентов ($n = 858$), поступивших в ОНТ с признаками ССВО (контрольная группа, $n = 100$). Медианные уровни ПСП (пг/мл) и ПКТ (нг/мл) составляли: контроль – 130 и 0,05; ССВО – 215 и 0,05; сепсис – 325 и 0,17; тяжелый сепсис – 787 и 1,09; септический шок – 1084 и 6,99, соответственно, см. рис. 5.

Из приведенных результатов следует, что повышение уровней ПСП в большей степени, чем повышение уровней ПКТ связано с повышением степени тяжести системной инфекции. Повышение ПКТ имело место преимущественно при тяжелом сепсисе и при септическом шоке.

Для диагностики сепсиса

- При пограничном уровне ПСП 317 пг/мл чувствительность составляла 70,8%, специфичность – 85,8%, положительное предиктивное значение – 92,3%, отрицательное – 51,5%.

- При пограничном уровне ПКТ 0,25 нг/мл чувствительность составляла 60,0%, специфичность – 77,7%, положительное предиктивное значение – 92,8%, отрицательное – 28,4%. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,820, для ПКТ – 0,724.

Для диагностики тяжелого сепсиса

- При пограничном уровне ПСП 449 пг/мл чувствительность составляла 82,4%, специфичность – 72,4%, положительное предиктивное значение – 71,3%, отрицательное – 83,2%.

- При пограничном уровне ПКТ 1,435 нг/мл, чувствительность составляла 52,0%, специфичность – 79,8%, положительное предиктивное значение – 69,6%, отрицательное – 65,1%. Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,840, для ПКТ – 0,741.

Для диагностики септического шока

- При пограничном уровне ПСП 550 пг/мл чувствительность – 85,7%, специфичность – 63,6%, положительное предиктивное значение – 28,5%, отрицательное – 96,3%.

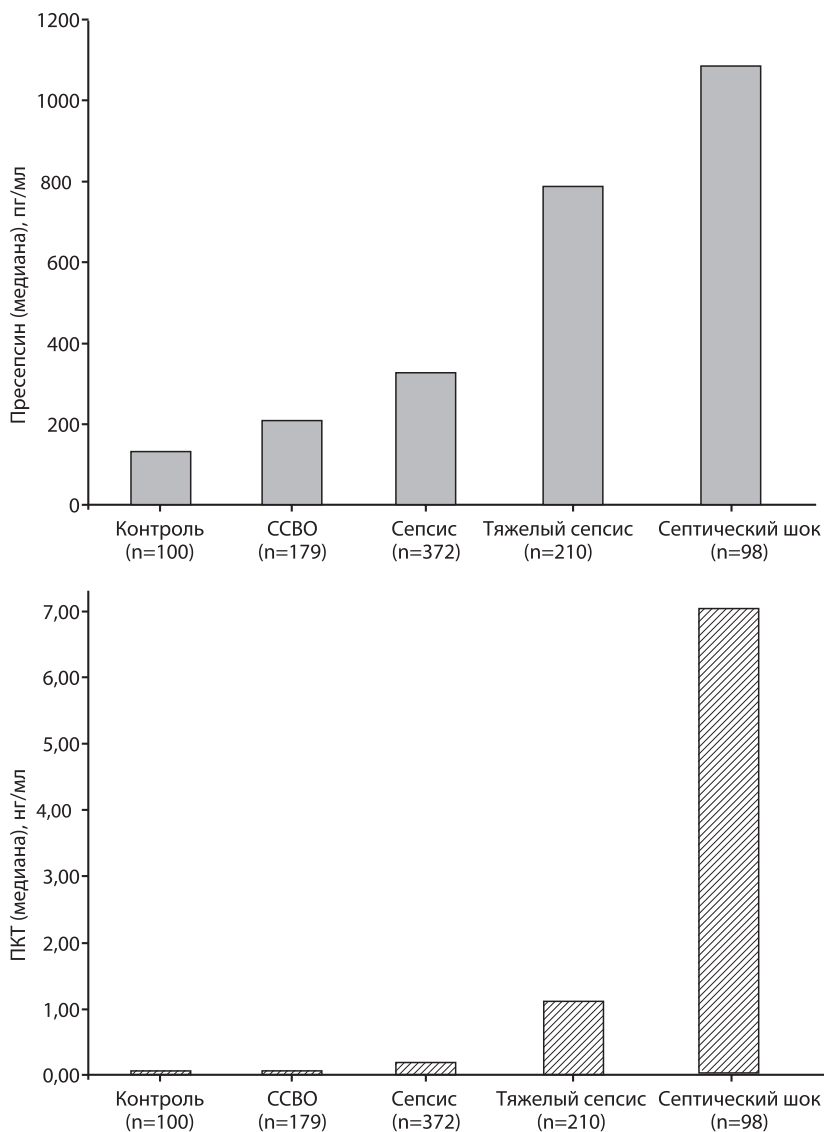


Рис. 5. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47]

• При пограничном уровне ПКТ 4,415 нг/мл, чувствительность – 54,1%, специфичность – 81,1%, положительное предиктивное значение – 34,2%, отрицательное – 90,7%.

Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,790, для ПКТ – 0,768, но отличия между этими показателями были статистически недостоверны.

Таким образом, "на ранних стадиях развития системной инфекции ПСП – это наиболее чувствительный и специфичный маркер сепсиса, отражающий его динамику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исходы" [47].

Связь между уровнями ПСП и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS

Связь между уровнями ПСП и баллами, оценивающими тяжесть критических пациентов согласно шкалам APACHE II и SOFA, была обнаружена в еще ранних и предварительных исследованиях при наблюдении пациентов ($n = 11$), поступивших с симптомами ССВО [48], см. рис. 6.

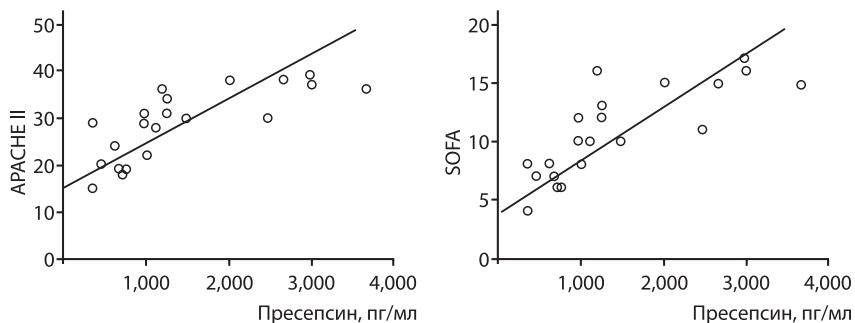


Рис. 6. Связь уровней ПСП и показателей тяжести критических пациентов согласно шкалам [48]

Затем было подтверждено [49], что степень повышение уровня ПСП действительно коррелирует с тяжестью критических пациентов, оцениваемой по шкалам APACHE II, SOFA, MEDS. При наблюдении пациентов ($n = 146$), поступивших в ОНТ с признаками ССВО было отмечено, что повышенные уровни ПСП (пг/мл, медиана) коррелируют с показателями тяжести критических пациентов, определяемым по различным клиническим шкалам. В частности:

- уровень ПСП 728 пг/мл характеризовал сепсис и был связан с 14 баллами по APACHE II, 4 баллами по SOFA, с 8 баллами по MEDS;
- уровень ПСП 1407 пг/мл характеризовал тяжелый сепсис, 23 балла по APACHE II, 6 баллов по SOFA и 11 баллов по MEDS;
- уровень ПСП 1823 пг/мл характеризовал выживших, 16 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 8 баллов по MEDS;

- уровень ПСП 2124 пг/мл характеризовал невыживших, 28 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 17 баллов по MEDS [49].

В дальнейшем связь между ПСП и баллами по шкале APACHE II была подтверждена. Так, при баллах 0–10 ($n = 23$) уровень ПСП (пг/мл) составлял $430 \pm 268,9$; при 11–20 ($n = 59$) – $866,1 \pm 823,4$, при > 21 ($n = 22$) – $1322,4 \pm 1286,8$ [46].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов ($n = 858$), поступивших с признаками ССВО [47], также была показана четкая корреляция между уровнями ПСП и показателями согласно шкалам MEDS и APACHE II.

Более того, оказалось, что определение тяжести пациентов согласно шкалам MEDS и APACHE II и одновременное измерение уровня ПСП значительно улучшает диагностику тяжелого сепсиса по сравнению с тем, как то делает каждый из этих показателей по отдельности. Так, для диагностики:

- тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,840; MEDS – 0,818; APACHE II – 0,744; MEDS + ПСП – 0,875; APACHE II + ПСП – 0,859;

- септического шока: ПСП – 0,790; ПКТ – 0,768; MEDS – 0,904; APACHE II – 0,820; MEDS + ПСП – 0,924; APACHE II + ПСП – 8,869.

Таким образом, *"определение тяжести критических пациентов с помощью соответствующих шкал с одновременным измерением уровней ПСП значительно улучшает стратификацию критических пациентов и более точно выявляет наиболее тяжелых больных, нуждающихся в неотложном проведении более агрессивной терапии [47]"*.

ПСП при поступлении в ОНТ

Следующий вопрос: насколько надежно первое измерение ПСП при поступлении с подозрением на сепсис, нужно ли ждать второго?

В предварительном исследовании ($n = 146$) было показано, что для выявления сепсиса в день поступления в ОНТ с признаками ССВО значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,878, для ПКТ – 0,668 и для APACHE II – 0,815 [50].

Для стратификации пациентов, поступающих в ОНТ, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП (пг/мл):

- < 200 – очень низкий риск развития сепсиса;
- 200–300 – низкий риск развития сепсиса;
- 300–500 – умеренный риск развития сепсиса;
- 500–1000 – сепсис;
- ≥ 1000 – тяжелый сепсис, септический шок [50].

В многоцентровом исследовании [51] было показано, что при поступлении в ОНТ (n = 93) пограничные уровни ПСП (пг/мл, медиана) и ПКТ (нг/мл, медиана) составляли:

- при острых симптомах ССВО: ПСП – 517; ПКТ – 1,0;
- при сепсисе: ПСП – 875, ПКТ – 9,0;
- при тяжелом сепсисе и септическом шоке: ПСП – 1460; ПКТ – 19,0.

Весьма существенно, что у пациентов с установленным диагнозом инфекции уровень ПСП был максимальным при поступлении (T0) по сравнению с таковым через 24 ч (T1) и 72 часа (T2), тогда как максимальный уровень ПКТ наблюдался через 24 ч (T1).

При этом пограничное значение ПСП для выявления сепсиса составляло 600 пг/мл; чувствительность – 78,95%, специфичность – 61,9%; для ПКТ – 0,18 нг/мл, чувствительность – 89,47%, специфичность – 75,90% [51].

В другом исследовании [52] также наблюдали пациентов (n = 226), поступивших в ОНТ с признаками ССВО. Измерения проводились сразу при поступлении. У 37 пациентов гемокультуры впоследствии были положительными.

При этом диагностические характеристики ПСП и ПКТ составляли:

- ПСП, пограничный уровень – 729 пг/мл, чувствительность – 81,1%, специфичность – 63,0%: положительное предиктивное значение – 30,0% отрицательное – 94,4%, AUC ROC – 0,750;
- ПКТ, пограничный уровень – 0,45 нг/мл, чувствительность – 75,7%, специфичность – 64,0%, положительное предиктивное значение – 29,2%, отрицательное – 93,1%, AUC ROC – 0,785 [52].

При наблюдении пациентов (n = 68), поступивших в ОРИТ с клиническими признаками сепсиса, для выявления сепсиса значения AUC ROC составляли для ПСП – 0,775, для ПКТ 0,712 [53].

Пациенты, поступающие в ОНТ, представляют, как правило, весьма клинически гетерогенную группу больных, имеющих различные острые патологии и осложнения как инфекционного, так и не инфекционного характера. Каковы уровни ПСП у критических пациентов, поступающих в ОНТ и не имеющих острых инфекционных заболеваний?

При исследовании пациентов (n = 144), поступивших в 117 различных ОНТ и не имевших острых инфекционных патологий, было установлено, что уровни ПСП при этом составляли: у мужчин (пг/мл, медиана) – 443 (343–563) и у женщин 430 (337–561) [54]. У пациентов старше 70 лет уровни ПСП были повышены по сравнению с более молодыми пациентами и составляли (пг/мл, медиана) 470 (380–602 против 300 (201–457). Также уровни ПСП были слегка повышены у пациентов со сниженной СКФ [54].

Прогностическое значение ПСП

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 пациента был сепсис, при этом скончалось 3 пациента (7,3%); у 18 – тяжелый сепсис, скончалось 8 пациентов (44,4%); у 10 – септический шок, умерло 8 пациентов (80%). Общая 30-дневная смертность составляла 27,5%. Уровни ПСП с высокой достоверностью дискриминировали пациентов как с благоприятными и неблагоприятными исходами, так и с исходами различной тяжести (помещение в ОИТ, ИВЛ, диализ).

Значения AUC ROC составляли:

- для прогнозирования смертности: для APACHE II – 0,835; для ПСП – 0,833; для ПКТ – 0,568;
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: для APACHE II – 0,923; для ПСП – 0,796; для ПКТ – 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдении пациентов ($n = 106$), поступивших в ОИТ с признаками ССВО было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-дневную выживаемость, в то время как уровни ПКТ такой прогностической способностью не обладали [51]. Так, при поступлении исходный средний уровень ПСП, составлявший 4232,4 пг/мл, был связан со смертностью, а 3451,2 пг/мл – с выживанием. Уровни ПКТ, измеренные в первый и на второй день прогностической ценностью не обладали [51].

В другом многоцентровом исследовании пациентов, поступивших в ОИТ с сепсисом и септическим шоком ($n = 100$) показано [55]:

- уровень ПСП (пг/мл, медиана), составлявший в первый день 2269 (1171–4300) был связан с 28 дневной смертностью, а уровень 1184 (875–2113) – с выживанием.
- уровень ПКТ (нг/мл, медиана), составлявший в первый день 18,5 (3,4–45,2) прогностическими характеристиками не обладал.

Прогностическая эффективность (AUC ROC) для ПСП составляла: в первый день – 0,69; во второй – 0,70; на седьмой день – 0,74, таковая для ПКТ – 0,56; 0,55 и 0,64, соответственно. Прогностическая эффективность шкалы SOFA в указанные дни составляла 0,69; 0,65 и 0,75, соответственно [55].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов ($n = 858$), поступивших в ОИТ с признаками ССВО, были получены и данные, касающиеся прогностических характеристик ПСП [47].

Для прогноза развития тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,840, для ПКТ – 0,741;
- для показателей MEDS + ПСП против MEDS – 0,875 против 0,818;
- для показателей APACHE II + ПСП против APACHE II – 0,858 против 0,744.

Для прогноза развития септического шока значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,790, для ПКТ – 0,768;
- для показателей MEDS – 0,924;
- для показателей APACHE II – 0,868.

Комбинации MEDS + ПСП и APACHE II + ПСП прогностических значений для тяжелого сепсиса не улучшали.

Для прогноза 28-дневной смертности септических пациентов значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,658;
- для ПКТ – 0,679;
- для показателей MEDS – 0,719;
- для APACHE II – 0,722;
- для MEDS + ПСП – 0,731;
- для APACHE II + ПСП – 0,734 [47].

В редакционной статье майского номера журнала *Clinical Biochemistry* за 2014 г. отмечается, что "у пациентов с сепсисом исходные уровни пресепсина предсказывают исходы; для других биомаркеров, включая прокальцитонин, такая характеристика до сих пор не показана" [29].

ПСП в мониторинге терапии сепсиса

Следующий вопрос: как быстро и что отражают изменения уровней ПСП?

Определяющее значение для оперативности мониторинга сепсиса имеет время полужизни маркера. Если это время большое, концентрация маркера будет отражать не текущую тяжесть сепсиса, а ту, которая была в прошлом. При внутривенной инъекции препарата ПСП лабораторным животным и регистрации его появления в моче было установлено, что время его полужизни в циркуляции составляет от 30 мин до 1 ч (рис. 7) [56]. Напомним, что время полужизни ПКТ – 25–30 ч.

Насколько точно и быстро уровни ПСП изменяются при терапии сепсиса? В многоцентровом и проспективном исследовании пациенты (n = 103), поступившие в ОИТ, были разделены на группы (сепсис, тяжелый сепсис и септический шок) [44]. Затем на основе показателей шкал SOFA и APACHE II все пациенты были разделены на

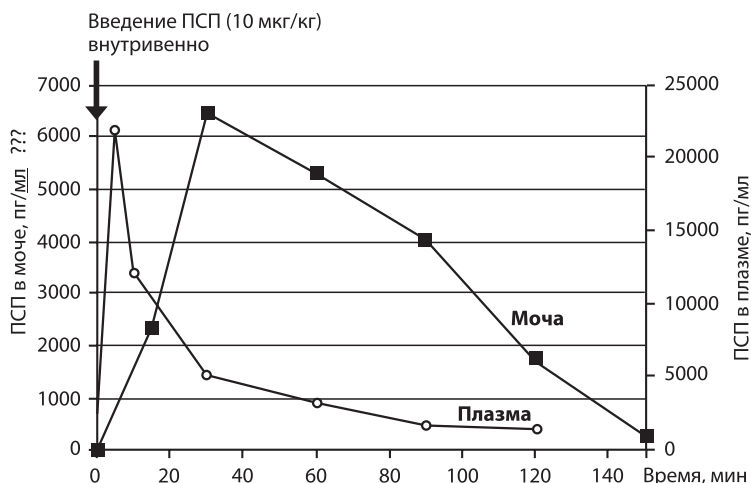


Рис. 7. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56]

группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ измерялись в 1-, 3-, 5- и 7-й день (рис. 8).

Действительно, оказалось что у пациентов с благоприятным прогнозом на 3- и 7-й день после поступления все указанные маркеры понижались (рис. 8).

Однако в группе с неблагоприятным прогнозом также произошло понижение уровней ПКТ, ИЛ-6 и СРБ, но не ПСП. При этом длительность антибиотикотерапии в группе с неблагоприятным прогнозом была выше, а 28-дневная смертность – выше.

Согласно SOFA медианные значения уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ при мониторинге сепсиса при благоприятном прогнозе (7,0 баллов) и при неблагоприятном (9,0 баллов) составляли:

- ПКТ (нг/мл, медиана), благоприятный прогноз – 27,3, неблагоприятный – 16,2 (снижение на 40%);
- ИЛ-6 (пг/мл), благоприятный прогноз – 1972, неблагоприятный – 1555 (снижение на 8%);
- СРБ (мг/л), благоприятный прогноз – 137,0, неблагоприятный – 121,0 (снижение на 12%);
- ПСП (пг/мл, медиана), прогноз благоприятный – 1512, неблагоприятный – 1539 (повышение на 2%).

Сходные результаты были получены и в том случае, когда пациенты были стратифицированы согласно показателям по шкале АРАСНЕ II.

Чем же вызвано то, что при мониторинге сепсиса ПСП объективно отражал его динамику, а остальные маркеры нет? Как указыва-

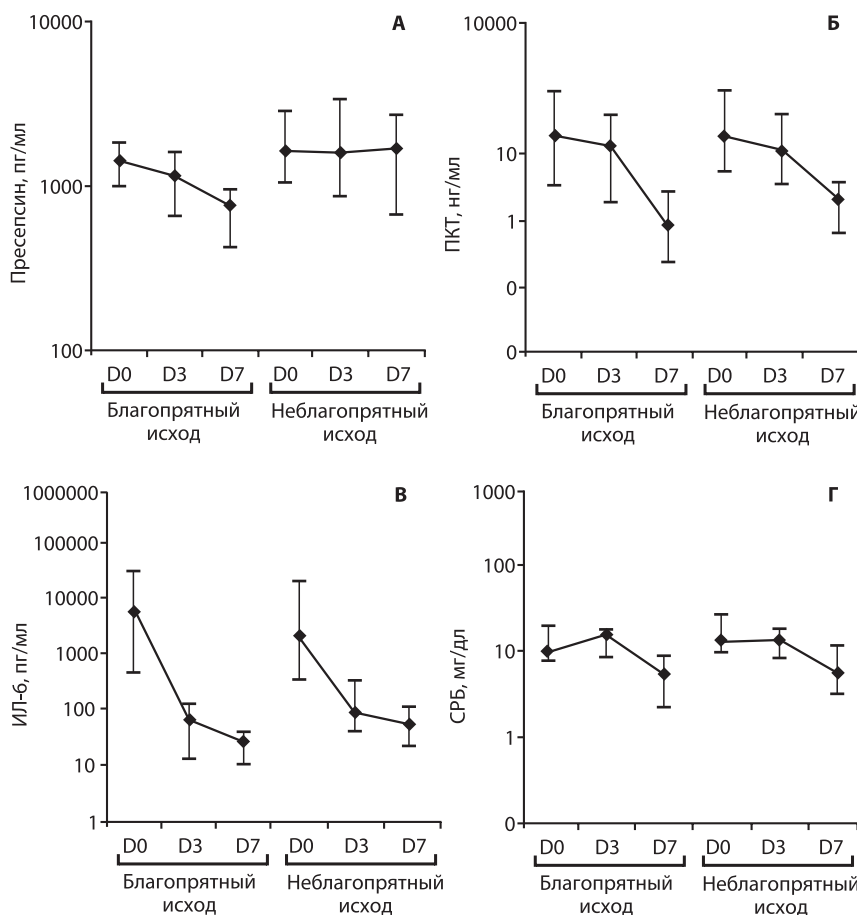


Рис. 8. Кинетика уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течением сепсиса согласно шкале SOFA.

А – ПСП, Б – ПКТ, В – ИЛ-6, Г – СРБ, измерения при поступлении, на 3-й и 7-й день [44]

лось, поскольку ПСП индуцируется при фагоцитозе бактерий независимо от ЛПС и цитокинов, механизм продукции ПСП отличается от таковых для ИЛ-6, ПКТ и СРБ. Авторы полагают, что "ПСП может в большей степени отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа" [44].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и 50 невыживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1-, 2- и 7-й день после поступления в ОИТ. Исходы регистрировались через 28 и 90 дней.

В день поступления

- уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли у выживших – 1184 (875–2113), у невыживших – 2269 (1171–4300) и достоверно различались,

- уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли у выживших – 10,8 (2,7–41,9), у невыживших – 18,5 (3,4–45,2) и достоверно не различались.

Также показательна кинетика ПСП и ПКТ у выживших и невыживших пациентов. У выживших ПСП снижался, у невыживших не снижался. ПКТ снижался и у тех, и у других (рис. 9). 28-дневную смертность прогнозировали только уровни ПСП, но не ПКТ.

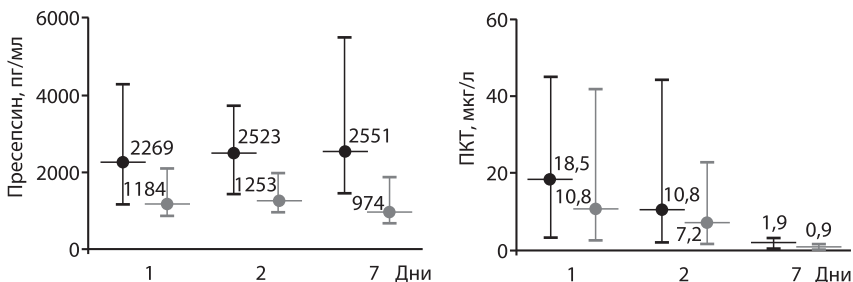


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока.

Условные обозначения: черные круги – невыжившие пациенты, серые – выжившие [55]

Следующий вопрос: обладают ли биомаркеры сепсиса способностью прогнозировать его рецидивы после исчезновения клинических симптомов тяжелого воспаления?

Весьма принципиальными оказались результаты мониторинга ПСП и ПКТ у 9 пациентов, которые проходили терапию по поводу нозокомиальных инфекций, и у которых наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом (рис. 10) [57].

У 7 (77,8%) пациентов, у которых при поступлении был диагностирован тяжелый сепсис, на начальной стадии инфекции уровень ПСП составлял > 1000 пг/мл и оставался все время высоким, несмотря на антибиотикотерапию, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровней ПКТ (рис. 10).

Еще раз подчеркнем, что у пациентов, у которых имел место рецидив сепсиса, уровни ПСП оставались высокими (> 1000 пг/мл), а уровни ПКТ при ремиссии снижались и затем при рецидиве сепсиса снова повышались. Существенно, что у 9 пациентов с рецидивом сепсиса и высоким ПСП в период клинической ремиссии в пробах ректального содержимого в больших количествах обнаруживалась мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

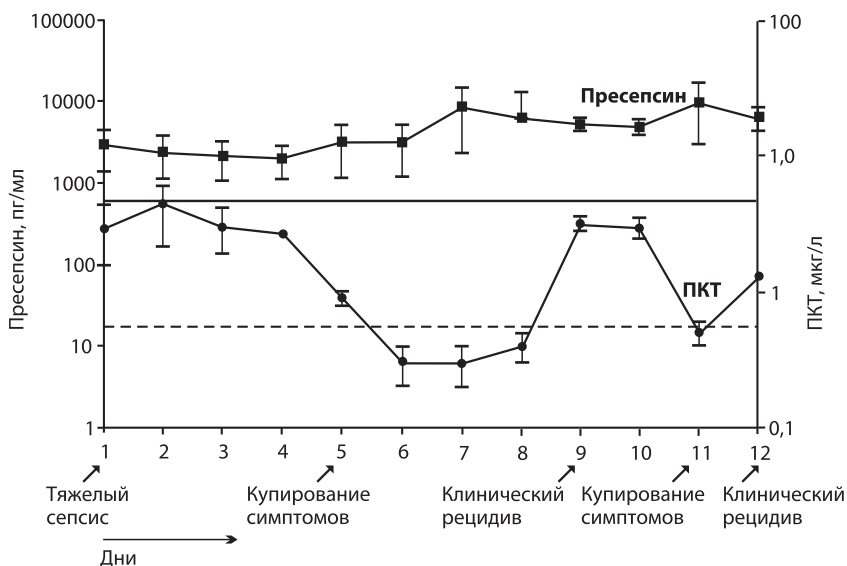


Рис. 10. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57]

В целом авторы полагают, что "это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз. Максимальные уровни пресепсина могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме" [57].

ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ

Пациенты ОНТ и ОИТ весьма часто находятся на искусственной вентиляции легких.

Наблюдались пациенты (n = 120), поступившие в ОИТ с острыми патологиями и нуждавшиеся в ИВЛ [58]. В течение наблюдения умерло 38 (31,7%) пациентов, у 16 (13,3%) развился сепсис, 9 пациентов с сепсисом погибли. Измерения ПСП проводили сразу после интубации, перед включением ИВЛ, после экстубации и перед выпиской из ОНТ. Кинетика ПСП у выживших и невыживших пациентов представлена на рис. 11. Медианные значения ПСП (пг/мл) для дифференциации между септическими и асептическими пациентами составляли 1098 (886–1263) и 3185 (1734–3904), соответственно. Оптимальный пограничный уровень для выявления развития сепсиса при ИВЛ –

1965 пг/мл, чувствительность – 85,7%, специфичность – 84,0%. Медианные значения ПСП в течение ИВЛ показаны на рис. 11. При отсутствии развития сепсиса ПСП оставался ниже 1600 пг/мл [58].

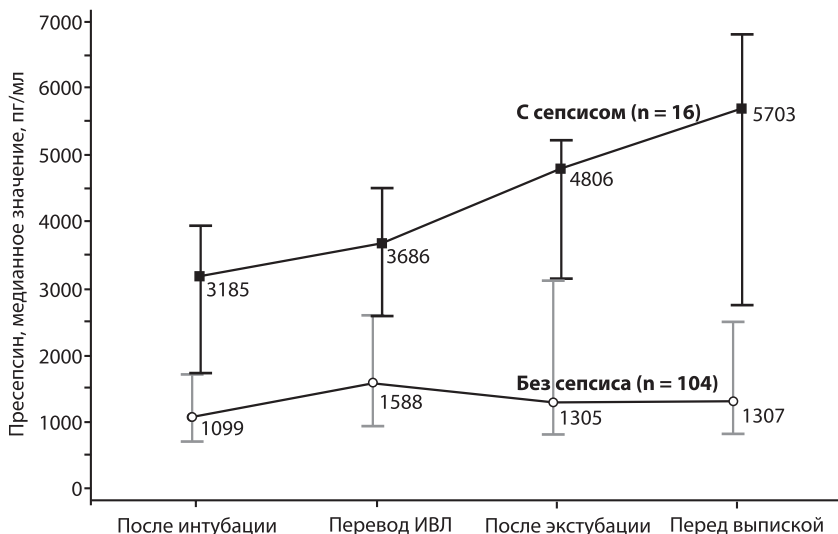


Рис. 11. Кинетика ПСП при ИВЛ [58]

ПСП при хирургии

Один из самых важных вопросов: насколько эффективен ПСП для ранней диагностики хирургического сепсиса?

Предоперационные уровни ПСП. Наблюдались 60 пациентов, поступивших в ОНТ с признаками ССВО и с показаниями для неотложной абдоминальной хирургии. Предоперационные средние уровни ПСП (пг/мл) у пациентов и контрольной группы составляли: контроль – $258,7 \pm 92,5$; при ССВО – $430 \pm 141,3$; при сепсисе – $1357 \pm 887,4$; при тяжелом сепсисе – $1810,3 \pm 778,0$. Показатели по шкале АРАСНЕ II: при ССВО – 0–10; при сепсисе – 11–20 и при тяжелом сепсисе – > 21. При этом уровни ПКТ (нг/мл) составляли: в норме $0,195 \pm 0,119$; при ССВО – $0,334 \pm 0,104$, при сепсисе – $4,479 \pm 6,999$.

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для ПСП (пг/мл) – 630, чувствительность – 100%, специфичность – 98%, AUC ROC – 0,999; для ПКТ (нг/мл) – 0,494, чувствительность – 87%, специфичность – 97%, AUC ROC – 0,956 [59].

Послеоперационные уровни ПСП. Наблюдались 70 пациентов, из них 35 перенесли кадаверную трансплантацию, 35 – абдоминальную хирургию. Средние уровни ПСП (пг/мл) у 50 пациентов с подтвержденными впоследствии положительными гемокультурами составляли 3957,45 (225–20000).

У пациентов после трансплантации уровни ПСП составляли $3034,43 \pm 2280,79$. При этом в момент взятия крови для определения ПСП у 70% этих пациентов не было признаков инфекции, наличие которой было подтверждено гемокультурами через $69 \pm 2,5$ ч после поступления и взятия крови. Согласованность между высокими значениями ПСП и положительными гемокультурами составляла 100%.

У 15 пациентов, перенесших абдоминальную хирургию, уровни ПСП были нормальными (345 пг/мл), что через $67 \pm 1,8$ ч было подтверждено отрицательными гемокультурами.

У 20 абдоминальных пациентов уровни ПСП составляли $2363 \pm 7988,47$, при этом у четверти этих пациентов в момент измерения ПСП симптомов инфекции не было. Совпадение между высоким ПСП и положительными гемокультурами было 100%.

Авторы сделали вывод, что *"ПСП – это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия кров, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса. Значения ПСП перед хирургией, после хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса. ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтверждаемой гемокультурами"* [60].

Показательны исследования, проведенные в Институт хирургии им. А.В.Вишневского (Москва). При наблюдении пациентов ($n = 50$) с хирургическими инфекционными осложнениями было показано, что у пациентов на ранних стадиях развития инфекции и со средним уровнем ПСП (пг/мл) – $1544,92 \pm 1478,15$ был более высокий риск неблагоприятного прогноза, по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом, имевшими уровни ПСП $590,75 \pm 541,74$.

У впоследствии умерших пациентов уровень ПСП был повышен до $3827,5 \pm 6042,44$ с эпизодами подъема до 20000 и выше (!). Наиболее высокие уровни ПСП обнаруживались у пациентов с сепсисом, оперированных по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости. У пациентов с благоприятным исходом отмечено снижение и нормализация уровня ПСП.

Пациенты с ССВО ($n = 11$) при поступлении в ОИТ имели уровни ПСП от 400 до 4516 (при альвеококкозе – 10207). При неблагоприятном исходе ($n = 8$) средние значения ПСП составили $2000,20 \pm 1566,42$. При благоприятном исходе все маркеры в динамике имели

тенденцию к снижению. Отмечается, что при остеомиелите с неблагоприятным исходом ($n = 2$) все маркёры имели наиболее высокие уровни – ПСП – 1574 и 4516; СРБ (мг/л) – 184 и 229.

В группе с локальными раневыми процессами ($n = 18$) различных нозологий уровни ПСП составляли $361,48 \pm 305,71$. Авторы полагают, что "при хирургии ПСП является наиболее информативным лабораторным показателем ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести и прогнозирования неблагоприятных исходов" [61].

ПСП при кардиохирургии. В исследовании, проведенном в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва), при наблюдении пациентов ($n = 51$), оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, определялась прогностическая ценность ПСП и ПКТ в отношении развития инфекционных осложнений. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки инфекции. Исходные уровни ПСП и ПКТ у пациентов с будущими инфекционными осложнениями и без таковых и у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались. При этом у 6 из 51 пациента (что составляет 11,8%) в отличие от других исследованных показателей исходный уровень ПСП (пг/мл) превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519–602) с максимальным значением 1597 пг/мл. При этом инфекционные осложнения развились у 3-х пациентов, умер 1.

В целом, инфекционные осложнения развились у 19 (37%) пациентов, госпитальная летальность составила 7 (13,7%), причем все случаи неблагоприятного исхода были у пациентов с инфекцией. Статистически значимые различия по уровням ПСП и тяжести пациентов по шкале APACHE II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, согласно повышению ПСП, в *первые* послеоперационные сутки, а согласно повышению ПКТ – во *вторые*.

Пограничные предиктивные значения септических осложнений составляли:

- для ПСП (702 пг/мл) в *первые* послеоперационные сутки: AUC ROC – 0,75, чувствительность – 72%, специфичность – 66%;
- для ПКТ (3,3 нг/мл) на *вторые* сутки: чувствительность – 0,82, специфичность – 0,79;
- для APACHE II (8,5): AUC ROC – 0,84, чувствительность – 78%, специфичность – 74%.

Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде был связан с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятной была персистенция супранормальных концентраций ПСП, при которой инфекционные осложнения развились более чем у половины пациентов. Также повышенный уровень ПСП, вне зависимости от

характера его последующей динамики, был связан с увеличением риска неблагоприятного исхода [62].

В НИИ кардиологии г. Томск, при обследовании 42 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургическое вмешательство и имевших признаков развития инфекционного ССВО, были выделены 1-ая группа ($n = 23$) – с неосложненным течением ССВО, 2-ая группа ($n = 12$) с осложненным течением ССВО, 3-я группа ($n = 7$) – с сепсисом. На 3–5 сутки после операции у пациентов 1 группы ПСП (пг/мл) составил $407,6 \pm 175,3$; пг/мл, у 2-й группы – $1412,9 \pm 445,4$, у пациентов с сепсисом – $2853,2 \pm 703,3$. При эффективной антимикробной терапии отмечено снижение ПСП, но не СРБ [63].

В НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского (Москва) проводилось наблюдение пациентов ($n = 17$) с нестабильной стенокардией, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК, длительность $90,5 \pm 15,4$ мин). До операции у всех пациентов отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105–185). Сразу после ИК уровни ПСП повысились до 330,5 (279,3–603,5). Через 24 ч уровень ПСП снизился до 262 (190,5–393). Уровень СРБ (мг/л, средние значения) после ИК достоверно не отличался от исходного и составлял: до операции – 4,02 (2,41–7,06); после – 3,08 (1,94–9,27). Через 24 ч СРБ повысился до 105,5 (94,63–128). У одного пациента на 6-е сутки после операции было отмечено нагноение подкожно-жировой клетчатки в области послеоперационной раны (из раневого отделяемого выделен энтерококк $\sim 10^2$), что сопровождалось почти 3-кратным повышением как уровня ПСП (с 262 до 676), так и уровня СРБ (с 50,2 до 172). Примечательно, что у данного больного непосредственно после ИК было выявлено более чем 10-кратное повышение ПСП (с 88,5 до 905), нехарактерное для остальных 16 пациентов. Авторы заключили, что "при оперативном лечении больных с ИБС в условиях ИК наблюдается значительное повышение в крови уровня ПСП (в среднем от 1,5 до 4,5 раз)" [64]. Отметим, что как хирургическое вмешательство само по себе, так и ИК – мощные индукторы ССВО. После кардиохирургии как с ИК, так и без такового, происходит транзиторное повышение ПКТ в диапазоне от 0,5 до 7 нг/мл; через 24 ч при отсутствии инфекционных осложнений уровни ПКТ нормализуются [65]. Полагается, что по этой причине пограничный уровень ПКТ для присоединения инфекции после кардиохирургии должен составлять 5 нг/мл [66].

Итак, ПСП – весьма эффективный и ранний маркер хирургического сепсиса. Повышается ли ПСП при ожогах?

Кинетика ПСП при ожогах

Весьма показателен клинический случай, опубликованный еще в 2011 г. [46]. Пациент Н., 51 год, поступил с обширными ожогами, составлявшими ~ 76% поверхности тела. При поступлении: лейкоциты – 38880/мкл, гемокультуры отрицательные, уровни биомаркеров ниже пограничных: ПКТ – 0,98 нг/мл, ПСП – 281 пг/мл. Диагноз – ССВО.

На 6-й день в гемокультуре обнаружен стафилококк. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 представлена на рис. 12. Видно, что в течение первых 2-х суток наблюдалось транзиторное, неспецифическое по отношению к инфекции, повышение ПКТ и СРБ (начиная с 3–4-х суток). Подъем ПСП (до ~ 500 пг/мл), характерный для ССВО, происходил в течение 3-х суток. Резкий подъем ПСП, связанный с инфекцией, начался на 5-ые сутки, а резкий подъем ПКТ – на 14-ые.

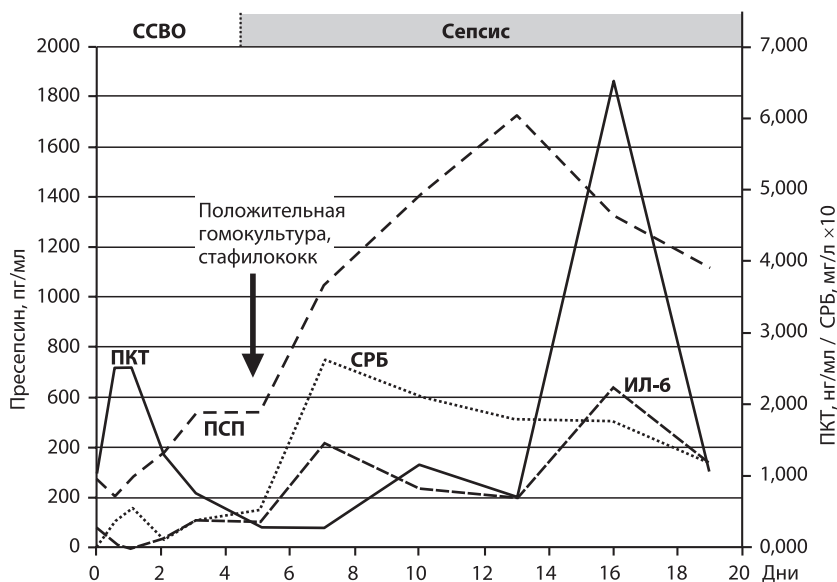


Рис. 12. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге, клинический случай [46]

В специальном исследовании наблюдались пациенты (n = 37), поступившие в ожоговый центр, у 26 (70%) развился сепсис, 11 – без сепсиса [67]. Медианные уровни (2,5–97,5 процентиля) составляли:

- у септических / несептических пациентов:
 - для ПСП (пг/мл) – 847 (207–12364) против 332 (64–1523);
 - для ПКТ (нг/мл) – 2,04 (0,206–87,4) против 0,293 (0,034–10,55);

- у невыживших / выживших пациентов:
 - ПСП – 935 (155–18514) против 468 (93–1710),
 - ПКТ – 3,631 (0,93–80,687) против 0,539 (0,0647–14,845).

Оптимальные пограничные уровни для дискриминации между септическими и асептическими ожоговыми пациентами составляли:

- для ПСП – 525 пг/мл, чувствительность – 77,3%, специфичность – 76,4%, положительное предиктивное значение – 72,3%, отрицательное – 80,7%, AUC ROC – 83,4% (79,6–86,8);
- для ПКТ – 0,759 нг/мл, чувствительность – 75,7%, специфичность – 78,6%, положительное предиктивное значение – 73,6%, отрицательное – 80,3%, AUC ROC – 84,7% (81–87,9).

Параллельное измерение ПСП и ПКТ повышало чувствительность до 93,2% и положительное предиктивное значение до 91,5%.

Весьма показательными оказались данные по мониторингу ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов. Момент манифестации сепсиса определялся согласно дате взятия образцов (кровь, кожные смывы), которые потом дали положительные результаты при микробиологическом анализе.

Оказалось, что уровни ПСП начинали повышаться за 2 дня до проявления сепсиса, в то время, как уровни ПКТ повысились только в день его манифестации.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- за 3 дня до манифестации сепсиса – 343 (57–1711);
- за 2 дня до манифестации – 387 (115–1055);
- за 1 день до манифестации – 447 (97–874);
- в день манифестации – 650 (148–2100).

Уровни ПКТ (нг/мл) составляли:

- за 3 дня до манифестации – 0,690 (0,082–4,737);
- за 2 дня до манифестации – 0,759 (0,044–3,758);
- за 1 день до манифестации – 0,665 (0,062–3);
- в день манифестации – 0,973 (0,266–16,6) (см. рис. 13).

В исследовании, проведенном в институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), у септических пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами уровни ПСП (пг/мл) при поступлении составляли 402,7, которые возрастали у невыживших пациентов ($n = 9$) до 6481,1, а у выживших ($n = 13$) – до 2235,46 [61].

Выявлено также, что у выживших пациентов с пневмонией ($n = 5$) уровни ПСП достигали более высоких значений, чем у пациентов без таковой ($n = 8$): 2922,8 против 1801,0 [61].

Существенно, что при "стерильных" ожогах уровни ПСП не повышаются даже транзиторно [26, 46, 67].

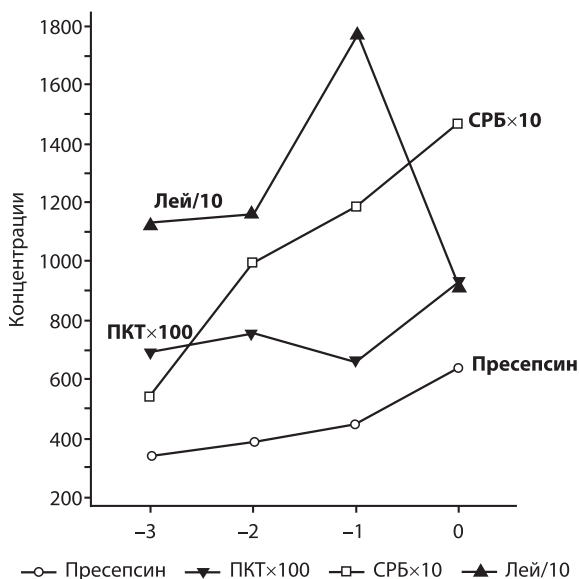


Рис. 13. Мониторинг ПСП, ПКТ, CRP и количества лейкоцитов у ожоговых пациентов.

Условные обозначения: внизу – дни манифестации сепсиса согласно положительным гемокультурам [67]

ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом

Следующая проблема: у 20–40% септических пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [68]. Смертность от сепсиса составляет 30–50%, от сепсиса, осложненного ДВС – 63% [69].

При наблюдении септических пациентов ($n = 82$), поступивших в ОНТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, CRP, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, D-Димер, тромбомодулин), значения которых сопоставляли с риском развития ДВС [70]. Оказалось, что предиктивными характеристиками по отношению к риску развития ДВС и степени его тяжести обладала комбинация ПСП (пг/мл) и протеин С (маркер коагуляции).

Пограничные уровни обоих маркеров составляли:

- для сепсиса без ДВС – ПСП – 647, протеин С – 47%;
- для сепсиса с ДВС – ПСП – 899, протеин С – 55%, чувствительность – 80,7%, специфичность – 87,5%, положительное предиктивное

значение – 90,7%, отрицательное – 75,0%, значения AUC ROC для диагностики сепсиса – 0,913, для диагностики ДВС – 0,880.

Предложены следующие критерии оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС:

- тяжелый: ПСП > 900, протеин С < 45%;
- слабый (mild): ПСП < 650, протеин С > 45% или $650 < \text{ПСП} < 900$, протеин С > 55%;
- умеренный: уровни ПСП и протеина С в диапазоне между тяжелым и слабым.

Авторы полагают, что "предложенные диагностические критерии являются очень простыми, удобными в применении и могут использоваться в ОИТ как point-of-care тестирование. Система оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС, полезна для применения в отделениях критических пациентов для проведения ранней терапии ДВС, индуцированного сепсисом" [70].

ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией

Следующая проблема – диагностика сепсиса, связанного с лейкопенией, в частности, у онкогематологических пациентов, находящихся на химиотерапии.

Как указывалось, ПСП образуется путем специфического протеолиза рецептора макрофагов CD14. Может ли ПСП быть маркером сепсиса у пациентов, находящихся в состоянии агранулоцитоза, у которых сепсис развивается в 30% случаев?

При наблюдении педиатрических онкологических пациентов ($n = 37$) с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) было обнаружено, что у пациентов с сепсисом (положительные гемокультуры) по сравнению с пациентами с лихорадкой неясного генеза (отрицательные гемокультуры) уровни ПКТ (нг/мл, медиана) были повышены (0,83 против 0,27), однако уровни ПСП (пг/мл, медиана) достоверно не различались (401 против 356) [71].

Принципиально другие данные были получены в Гематологическом научном центре (Москва) при наблюдении взрослых онкогематологических пациентов ($n = 27$) с лейкопенией (лейкоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) [72]. Из них 15 пациентов были с септическим шоком и 12 – без инфекционных осложнений. Показано, что у пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ были повышены.

Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В первый день развития септического шока уровни ПСП (пг/мл) у выживших и невыживших пациентов

не различались. Однако, на 2-, 3- и 7-й день у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у невыживших и составляли (пг/мл, медиана) на 2-й день – 2208 против 4790, на 3-й – 2085 против 4920 и на 7-й день – 993 против 7972 (рис. 14). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитромбина III в плазме, длительностью ХIIа зависимого фибринолиза и с показателями по шкалам SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

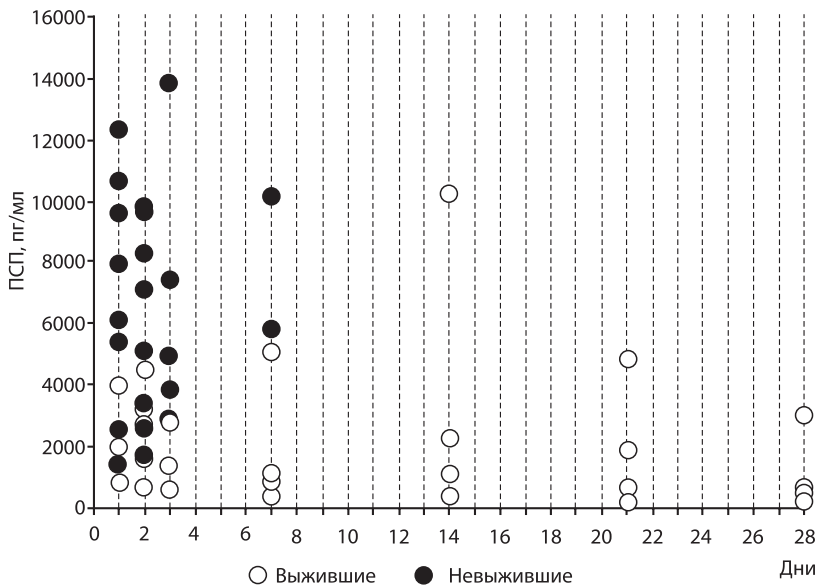


Рис. 14. Кинетика ПСП у выживших и невыживших септических пациентов с лейкопений [72]

Авторы полагают, что "несмотря на лейкопению, плазменные уровни ПСП могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов" [72].

ПСП при неонатальном и педиатрическом сепсисе

Какова эффективность ПСП для диагностики неонатального сепсиса? Как известно, в первые 24–48 ч после рождения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных уровни ПКТ и СРБ повышены и при отсутствии инфекции [73].

При исследовании критических больных недоношенных новорожденных (n = 26, гестационный возраст – 26–36 недель), поступивших в первый день после рождения в отделение интенсивной

неонатальной терапии с различными тяжелыми заболеваниями (без сепсиса), было показано, что уровни ПСП (пг/мл) составляли: средний – 643,1, медиана – 578. Связи между гестационным возрастом (26–36 недель) и уровнями ПСП обнаружено не было. Авторы считают, что "указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель" [74].

В другом исследовании при измерении в пуповинной крови у здоровых новорожденных ($n = 64$) средний уровень ПСП (пг/мл) составлял 953 ± 419 (661–1114). На 3-й день средний уровень ПСП (измеренный в 23 пробах) составил 741 ± 316 (490–937) [75].

При наблюдении новорожденных с сепсисом ($n = 27$) и новорожденных без сепсиса ($n = 18$), но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции, было установлено, что средние уровни ПСП (пг/мл) при сепсисе составляли 1772 ± 1009 , без сепсиса – 556 ± 158 . Авторы полагают, что "измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики сепсиса" [76].

Весьма показательны результаты, полученные при наблюдении новорожденных ($n = 188$), из которых 124 были с сепсисом, 64 – без сепсиса [77]. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые три дня составляли: для ПСП (пг/мл) – 781, для ПКТ (нг/мл) – 0,5, для СРБ (мг/л) – 10. Значения чувствительности и специфичности (показатели AUC ROC) для выявления сепсиса в первые 3 дня составляли:

- в 1-й день: ПСП – 0,97; ПКТ – 0,90; СРБ – 0,68;
- во 2-й день: ПСП – 0,98; ПКТ – 0,92; СРБ – 0,75;
- в 3-й день: ПСП – 0,98; ПКТ – 0,93; СРБ – 0,77.

Авторы полагают, что "ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем ПКТ и СРБ" [77].

В другом исследовании новорожденные ($n = 26$, гестационный возраст 26–41 недель) были разделены на группу А (системная инфекция/сепсис, подтвержденные гемокультурами, $n = 10$) и группу Б (без сепсиса, $n = 16$). ПСП (пг/мл) и СРБ (мг/л) в группе А составляли 2411 и 65, соответственно, в группе Б – 899 и 5,7. Авторы предлагают следующие предварительные референтные уровни ПСП для недоношенных новорожденных: сепсис – 1000–2000, септический шок 2001–5000, полиорганная недостаточность > 5000 [78].

25 марта 2014 г. в рамках XIX Всероссийской научно-практической конференции "Консолидация науки и практики в лабораторной медицине" состоялся симпозиум "Проблемы ранней диагностики и мониторинга сепсиса: пресепсин", на котором были представлены четыре сообщения, посвященные применению ПСП для диагностики неонатального сепсиса.

В исследовании, проведенном в Детской городской клинической больнице № 1 (г. Нижний Новгород), наблюдались доношенные новорожденные с нормально протекавшим периодом адаптации, поступившие в стационар на 2–3-й неделе жизни по экстренным показаниям с подозрением на вирусные или бактериальные инфекции [79]. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены 2 группы пациентов: 1-ая группа ($n = 50$) – с вирусными или локальными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и т.п.); 2-ая группа ($n = 8$) – с бактериальными инфекциями (пиелонефрит, пневмония, у одного ребенка из данной группы был диагностирован поздний неонатальный сепсис). Ни один из детей до поступления в стационар не получал антибактериальной терапии. Взятие крови проводилось в 1-й час после поступления.

Показано, что уровень ПСП (пг/мл, медиана) в 1-й группе составлял 291,00, 5-й процентиль – 152,20, 95-й процентиль – 860,00 пг/мл.

Уровень ПСП во 2-й группе был несколько выше – 359,0; 5-й процентиль – 252,0, 95-й процентиль – 1302,0. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у одного ребенка 2-й группы. Таким образом, в данном исследовании были установлены диапазон варьирования уровней ПСП у доношенных детей, поступивших в стационар в позднем неонатальном периоде по экстренным показаниям, с проявлениями вирусных или бактериальных инфекций [79].

Весьма интересными оказались результаты измерения ПСП в спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Наблюдались новорожденные ($n = 25$, возраст 12 ± 7 суток), которым по показаниям со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции с целью исключения менингита проводилась люмбальная пункция. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось определение уровня ПСП. Обнаружено, что большинство детей ($n = 22$) не имели лабораторных признаков менингита. Количество клеток в 1 мкл СМЖ у новорожденных данной группы зарегистрировано в пределах $9,76 \pm 4,30$, из них $4,38 \pm 1,86$ нейтрофилов в 1 мкл. Уровень общего белка ликвора также не превышал нормальных значений $0,73 \pm 0,33$ г/л. Значения ПСП (пг/мл) в СМЖ оказались следующими: медиана – 139,00, 5-я процентиль – 63,8; 95-я процентиль – 268,75. Так как группа новорожденных была достаточно разнородной по массе тела, гестационному возрасту и возрасту после рождения, было проведено изучение корреляции данных показателей с уровнем ПСП ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У 3-х из 25 детей был диагностирован гнойный менингит.

Ребенок А.: масса тела 3320 г, срок гестации 38 недель, возраст 5 дней, цитоз – 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, ПСП ликвора – 767 пг/мл, ПСП в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок Б.: масса тела 850 г, срок гестации 26 недель, возраст 8 дней, цитоз – 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора – 717, в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В.: масса тела 3050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз – 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора – 649, в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Авторы полагают, что "полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит" [80].

В другом исследовании, проведенном в Областной детской клинической больнице, (г. Иркутск), наблюдали детей ($n = 40$, возраст – от 5 мес. до 16 лет) с признаками ССВО. Пациенты были разделены на 2 группы (контрольная: терапевтические пациенты с разными нозологическими формами заболевания и патологическая: больные с признаками ССВО). Показано, что количество лейкоцитов $> 12 \times 10^9/\text{л}$ определялось у 97,3% пациентов с признаками ССВО, в контрольной группе – у 56,2% пациентов – $< 6 \times 10^9/\text{л}$. В контрольной группе уровни ПСП (пг/мл) составляли 149–365, в группе с ССВО – от 414 до 3134 (в зависимости от тяжести состояния). Во всех случаях была показана корреляция между высокими уровнями ПСП (от 673 до 3105) и положительными гемокультурами. Авторы полагают, что "определение ПСП у больных детей с признаками системного воспалительного процесса имеет раннюю диагностическую и клиническую ценность" [81].

Для определения предоперационных уровней ПСП у кардиохирургических пациентов детского возраста в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва), были обследованы дети ($n = 39$) с врожденными пороками сердца. Все пациенты были поделены на две группы в зависимости от возраста: 1 группа ($n = 20$), средний возраст 5 (3–7) мес., ПСП (пг/мл, средний уровень) – 194 (163–250); 2 группа ($n = 19$), средний возраст 10 (9–11) мес., ПСП – 283 (194–335), эти различия были статистически достоверными. Авторы полагают, что "для детей первого года с врожденными пороками сердца указанные уровни ПСП могут быть использованы как референтные для последующего выявления послеоперационных инфекционных осложнений" [82]. В табл. 3 представлены пред-

варительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

Таблица 3

Уровни ПСП (пг/мл) в крови и в СМЖ у новорожденных и детей

Пациенты	Без сепсиса	Сепсис	Источник
ПСП в крови			
Новорожденные: 1-й день 3-й день	953 ($\pm$ 419) 741 ($\pm$ 316)	н/д* н/д	[75]
Новорожденные	556 $\pm$ 158	1772 $\pm$ 1009	[76]
Новорожденные: 26–41 недель гестации	899	2411	[78]
Критические больные недоношенные новорожденные: 26–36 недель гестации	643,1	н/д	[74]
Новорожденные	н/д	>781 пг/мл	[77]
Доношенные новорожденные: возраст 12,2 $\pm$ 7,1 дней	291,00 (медиана)	н/д	[79]
Дети: возраст 5 мес. – 16 лет	365	673–3015	[81]
Дети с врожденными пороками сердца: возраст 3–7 мес. возраст 9–11 мес.	194 (163–250) 283 (194–335)	н/д н/д	[82]
ПСП в СМЖ	Без менингита	С менингитом	
Доношенные новорожденные: возраст 12 $\pm$ 7 суток	139,00	649–717	[80]
* н/д – нет данных.			

Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне от 300 до 500 может быть характерным для неинфекционного ССВО. Имеет ли клиническое значение ПСП в этом диапазоне?

ПСП и оценка риска преждевременных родов

Принято считать, что длительный конфликт матери и плода (feto-maternal conflict) может приводить к активации воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами. Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне до ~ 500 пг/мл характерно для "неинфекционного" ССВО.

Наблюдались беременные женщины (n = 60, 34 и 37 недели гестации), имевшие признаки риска преждевременных родов, контрольная группа – с нормальной беременностью (n = 61). Признаков системных инфекций в обеих группах зафиксировано не было [83].

При этом медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли

- при нормальной беременности:
 - 10-ая неделя, $n = 25 - 0,273 (0,00-3,230)$;
 - 20–22-ая неделя, $n = 15 - 95,35 (25-128,25)$;
 - 37–41-ая неделя, $n = 12 - 143,50 (106,75-175,8)$.
- при риске преждевременных родов:
 - 24–32-ая неделя, $n = 60 - 454,0 (262,0-569,5)$.

При этом самые высокие уровни ПСП были в тех случаях, когда преждевременные роды имели место в течение 48 ч после измерения ПСП.

В целом, отношения рисков преждевременных родов при повышенном ПСП составляли в течение 48 ч после измерения – 28,7 (9,3–57,8); до 34-й недели – 13,5 (3,3–54,7); до 37-й недели – 4,0 (1,37–11,7).

Уровни AUC ROC для предсказания преждевременных родов при этом составляли: в течение 48 ч – 0,863; до 34-й недели – 0,791; до 37-й недели – 0,788. Другие проверенные маркеры (высокочувствительный СРБ, ИЛ-6 и кальпротектин (MRP 3/14) подобными предиктивными характеристиками не обладали.

В целом, "повышенная концентрация ПСП в сыворотке матери является важным и независимым фактором риска преждевременных родов. При этом пограничный уровень ПСП в сыворотке матери, связанный с преждевременными родами, составляет 623,5 пг/мл".

Особо эффективным оказался метод оценки риска преждевременных родов, включающий измерение уровней ПСП и проведение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. Показано, что при параллельном измерении ПСП и цервикометрии отношения рисков преждевременных родов составляют:

- в течение 48 ч – 50,4 (51–571);
- до 34-й недели – 105 (8,5–1290);
- до 37-й недели – 33,0 (2,3–324).

В целом, "укорочение шейки матки согласно данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии менее чем на 18 мм и повышение ПСП более 623,5 пг/мл свидетельствуют о высоком риске преждевременных родов" [83].

ПСП – маркер инфекционного ревматоидного артрита

Весьма показательны результаты исследований по выяснению диагностической роли ПСП при развитии тяжелых инфекционных осложнений, связанных с заболеваниями различной этиологии.

В исследование были включены пациенты ($n = 25$) с ревматоидным артритом (РА), осложненным бактериальной инфекцией, 34 пациента с тяжелым РА и 34 здоровых индивида. Пациенты с РА, у которых были выявлен патоген, были обозначены как iРА (infection); пациенты с тяжелым РА, но без инфекции, как fРА (flare – гореть ярким пламенем).

Уровни ПСП (пг/мл) составляли при iРА – $2088,4 \pm 4243,7$; при fРА – $319,3 \pm 321,8$ пг/мл; в контроле – $136,0 \pm 57,0$. При iРА ПСП коррелировал с уровнями СРБ, при fРА – не коррелировал. Существенно, что при терапии iРА уровни ПСП и СРБ снижались, а при терапии fРА снижался СРБ, но не уровни ПСП.

Диагностическая эффективность ПСП для диагностики инфекционного РА согласно значениям AUC ROC, составляла 0,817, что указывало "на эффективность измерения уровней ПСП для диагностики инфекционного ревматоидного артрита" [84].

ПСП в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени

Наблюдались пациенты ($n = 25$) с циррозом печени, измерения проводили для выявления бактериальной инфекции при поступлении и для мониторинга терапии через 48, 96 и 144 ч и через 15 дней. У 16 пациентов уровни ПСП (пг/мл, среднее значение) составили 1854 ± 1744 . Через $72 \pm 4,8$ ч микробиологические тесты подтвердили наличие инфекций у всех 16 пациентов. При мониторинге у 5 (31%) пациентов через 24 и 48 ч ПСП оставался неизменными, эти пациенты не реагировали на эмпирическую антибиотикотерапию, после получения результатов антибиотикограммы терапия была изменена. Авторы полагают, что "измерение уровней ПСП имеет 100% специфичность по отношению к гемокультурам и может применяться для выявления инфекционных осложнений цирроза печени и мониторинга его терапии" [85].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – наиболее частое и опасное осложнение у пациентов с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С. Наблюдались пациенты ($n = 30$) с хроническим гепатитом, имевшие асциты, из них 10 (группа I) имели стерильные асциты, 20 (группа II) – СБП. Концентрации ПСП (пг/мл, средние значения) составляли при стерильном асците $148,6 \pm 34,9$; при СБП – $3473,0 \pm 1911,6$; медиана – 4621,5. У пациентов с СБП также измеряли ПСП через 10 дней после начала антибактериальной терапии, при этом уровни ПСП оказались сниженными и составляли средний – $673,4 \pm 245,0$, медиана – $3473 \pm 1911,6$. Смертность в группе с СБП составила 20% (4 случая из 20), у невыживших уровни ПСП составляли средний – 4631, медиана – 3915.

По мнению авторов "ПСП может быть полезным маркером для ранней диагностики спонтанного перитонита у пациентов с циррозом, так как ПСП имеет 100% специфичность для выявления спонтанных перитонитов и у таких пациентов достоверно коррелирует с исходами" [86].

ПСП – маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита

В предварительное исследование были включены пациенты ($n = 18$) с панкреонекрозом. С момента заболевания у всех пациентов измерялись уровни ПСП и ПКТ. У 14 пациентов ПКТ повышался, начиная со 2–5-го дня заболевания. У 8 из этих пациентов было повышение ПСП, именно у этих пациентов в последствие были диагностированы гнойно-септические осложнения – абсцесс поджелудочной железы ($n = 2$), флегмона поджелудочной железы ($n = 2$), забрюшинная флегмона ($n = 1$), пневмония ($n = 4$). Клинические признаки этих осложнений проявлялись на $1,8 \pm 0,3$ дня позже, чем повышение ПСП. У 6 пациентов с повышенным ПКТ и нормальным ПСП отмечались признаки ССВО и интоксикации (APACHE II > 24), но без гнойно-септических осложнений. Полагается, что "ПСП – более чувствительный маркер гнойно-септических осложнений панкреонекроза, чем ПКТ, ПСП повышается раньше клинических проявлений гнойно-септических осложнений" [87].

Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двусторонним движением. Какова диагностическая роль ПСП?

Сепсис – наиболее частая причина развития ОПП. Более того, накапливаются данные, что у пациентов, находящихся в ОИТ по поводу исходно асептического ОПП, с высокой частотой развивается сепсис. Крайне существенно, что между тяжестью исходного сепсиса и тяжестью последующего ОПП и, наоборот, между тяжестью исходного ОПП и тяжестью последующего сепсиса существует прямая зависимость. Чем тяжелее исходный сепсис, тем более высокий риск развития тяжелого ОПП и наоборот [88–91].

Имеет ли ПСП клинические значения для выявления сепсиса при ренальной дисфункции? Не будет ли ПСП в таких клинических ситуациях повышаться в основном за счет снижения почечного клиренса, а не за счет системной инфекции?

При наблюдении пациентов ($n = 144$), поступивших ОНТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было связано со слегка повышенным ПСП (пг/мл) до 470, при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м² уровень ПСП составлял 386 пг/мл [92].

В другом исследовании в течение 1 года наблюдались септические пациенты ($n = 20$), перенесшие сердечно-сосудистую хирургию и находившиеся на гемодиализе, контроль ($n = 10$, здоровые индивиды). Уровни ПСП (пг/мл) у пациентов с сепсисом составляли 4368 ± 3088 против $694,1 \pm 239,1$ в контроле. При этом уровни ПСП и ПКТ (нг/мл) после гемодиализа не изменялись. Разницы в уровнях ПСП и ПКТ между выжившими и невыжившими не наблюдалось ПСП – $4184,1 \pm 3039,5$ против $4593,5 \pm 3316,2$; ПКТ – $9,66 \pm 17,55$ против $14,93 \pm 20,54$ [93].

Интересными оказались результаты наблюдения пациентов ($n = 254$), поступивших в ОНТ с подозрением на сепсис и с другими заболеваниями, в частности, с острым повреждением почек (ОПП). Оказалось, что при поступлении уровни ПСП (пг/мл, медиана) и значения AUC ROC составляли:

- без сепсиса и без ОПП ($n = 78$) ПСП – 406 (6–4374);
- сепсис без ОПП ($n = 37$) – 1065 (86–9960). AUC ROC – 0,789;
- ОПП без сепсиса ($n = 14$) – 1607 (454–8516);
- сепсис и ОПП ($n = 27$) – 1523 (293–16764), AUC ROC – 0,593.

Был сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает диагностическую точность ПСП для диагностики сепсиса [94].

Затем, в продолжение предыдущего исследования наблюдались пациенты ($n = 629$), поступившие в ОНТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены две группы – с ОПП и без ОПП. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса для ПСП и ПКТ составляли без ОПП – 0,883 и 0,870, соответственно; с ОПП – 0,669 и 0,804. Однако после нормирования (деления) значений AUC ROC у группы ОПП + сепсис на уровни креатинина, значения AUC ROC стали составлять 0,828 и 0,852, соответственно. Авторы полагают, что "оптимальными пограничным уровнями ПСП и ПКТ для диагностики сепсиса у пациентов с острой ренальной недостаточностью являются для ПСП – 409 пг/мл/креатинин, чувствительность – 66,0%, специфичность – 91,7% и для ПКТ – 1,5 нг/мл/креатинин (чувствительность – 63,5% и специфичность – 95,8%), соответственно [95].

Существенно, что проблемы диагностики сепсиса при ОПП существуют и у ПКТ. Недавно проведенный мета-анализ (201 исследование, $n = 803$, 255 эпизодов бактериальной инфекции) показал, что суммарная чувствительность ПКТ для выявления сепсиса при тяжелой ренальной дисфункции составляет 73% (54–86%), а для СРБ – 78% (52–83%), а суммарная специфичность для ПКТ – 88% (79–83%) и для СРБ – 84% (52–86%). Полагается, что "для диагностики системной инфекции у пациентов с повреждением почек ПКТ и СРБ имеют низкую чувствительность, но приемлемую специфичность. Учитывая низкое отрицательное предиктивное значение этих маркеров, их

пригодность для исключения сепсиса при ОПП остается под вопросом" [96].

Более того, для диагностики сепсиса при ренальной дисфункции нужны также как и при хирургии, более высокие пограничные уровни. Так, при наблюдении пациентов ($n = 276$), перенесших плановую кардиохирургию, у 67 была выявлена инфекция, а у 75 (27%) – ренальная дисфункция. У пациентов с инфекцией ПКТ был повышен, но еще больше повышен он был при инфекции и ренальной дисфункции одновременно. Для пациентов только с инфекцией пограничный уровень ПКТ (нг/мл) составлял 0,80; при инфекции и ренальной дисфункции – 2,57 [97].

В недавнем мета-анализе регистров ($n = 1331$) было установлено, что пограничные уровни ПКТ для выявления сепсиса повышаются со снижением СКФ. Так, средние значения ПКТ (нг/мл) для выявления сепсиса (положительные гемокультуры) составляли:

- при СКФ ≥ 60 мл/мин ($n = 836$) – $1,7 \pm 6,8$, пограничный уровень – 0,37;
- при СКФ $30 - < 60$ ($n = 481$) – $6,6 \pm 17,5$, пограничный уровень – 1,06;
- при СКФ < 30 ($n = 497$) – $12,6 \pm 25,9$, пограничный уровень – 2,50 [98].

Таким образом, учитывая, что у пациентов ОНТ и ОИТ весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо принимать в расчет количественные показатели этих нарушений. К сожалению, четких и согласованных рекомендаций как это делать, пока нет.

Исследования диагностической полезности ПСП для оценки риска развития сепсиса при ренальной дисфункции имеют практическое и научное значение, которое трудно переоценить.

ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации

Развитие ренальной дисфункции – одна из причин необходимости применения методов экстракорпоральной очистки для гемокоррекции у септических пациентов.

Эффективность продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) сильно зависит от своевременной диагностики сепсиса и, в частности, от своевременности показаний к ее началу. Некоторые маркеры сепсиса имеют теоретическую возможность удаления из сосудистого русла через мембрану гемофильтра. В связи с этим на самых ранних этапах интенсивной терапии могут возникнуть затруднения с интерпретацией результата мониторинга течения сепсиса. ЛПС играет важнейшую роль в патогенезе сепсиса и полиорганной

недостаточности, что требует разработки специфических и неспецифических методов его удаления из сосудистого русла, снижения его эндогенной продукции и транслокации эндотоксина. Показания к применению ЛПС-сорбции базируются на высоких значениях липополисахаридемии при эффективности хирургической санации очага или очагов инфекции.

При исследовании, проведенном в Областной клинической больнице им. Н.А.Семашко (г. Нижний Новгород) у 11 пациентов с абдоминальным сепсисом при проведении ЛПС-сорбции измерялись уровни ПСП [99]. Обнаружено, что у всех пациентов высокие уровни ПСП коррелировали с высокими значениями ЛПС грамотрицательных бактерий и с уровнями СРБ; у двух пациентов уровни ПКТ были менее 2 нг/мл. После ЛПС-сорбции уровни ПСП снизились с 2149 до 970 пг/мл, ЛПС – с 318 пг/мл до 117 пг/мл. Однако уровни ПКТ и СРБ за время ЛПС-сорбции не изменились. У 2-х больных в связи с сохраняющейся активностью очага инфекции повторный рост ЛПС сопровождался нарастанием ПСП, что определило показания для продолжения селективной детоксицирующей терапии. Существенно, что снижение уровней ПСП и ЛПС сопровождалось коррекцией гемодинамических, дыхательных и почечных дисфункций со снижением потребности в инотропной стимуляции, инфузионной терапии, ростом дыхательного коэффициента и диуреза. Авторы полагают, что "контроль пресепсина во время селективной ЛПС-сорбции дополнительно обосновывает детоксицирующую тактику и позволяет контролировать ее эффективность" [99].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном этой же группой авторов, в первые послеоперационные сутки у 21-го больного с абдоминальным сепсисом различной этиологии были получены аналогичные результаты [100]. Исходно у всех пациентов были выявлены высокие уровни ПСП, что определяло высокую вероятность летального исхода. В течение первых 12 ч интенсивной терапии при проведении ПВВГФ средние уровни ПСП достоверно снизились. При этом в фильтрате уровень ПСП составлял примерно 10% от его концентрации в крови, притекающей к гемофильтру. Авторы полагают, что "одним из патофизиологических механизмов регресса пресепсинемии при ранней ПВВГФ является восстановление транскапиллярного обмена и соответственно снижение активности транслокационных процессов" [100].

ПСП при пульмонарных инфекционных патологиях

Наблюдались пациенты (n = 359), поступившие в ОНТ с внебольничной пневмонией (ВБП), тяжесть которой наряду с другими показателями оценивали по шкале оценки тяжести внебольничной

пневмонии CURB65. У 214 пациентов была диагностирована тяжелая ВБП – ТВБП.

При ТВБА и ВБА уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: 689,0 (395,5–1225,5) против 400,0 (231,5–691,5).

При этом у неживших и выживших (наблюдение 28 дней) уровни ПСП составляли:

- при ВБП – 588,0 (333,0–891,0) против 361,0 (218,0–589,0);
- при ТВБП – 781,0 (437,0–1427,0) против 520,0 (352,0–1014,5).

Высокие баллы по шкале CURB65 были независимым предиктором острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а высокий ПСП – независимым предиктором ДВС. Комбинация CURB65 + ПСП была более сильным предиктором 28-дневной смертности, ТВБП и развития ДВС, чем CURB65 и уровни ПСП по отдельности. Более того, ПСП был более сильным предиктором ДВС, чем CURB65 и количество лейкоцитов. Авторы полагают, что "ПСП – более ценный маркер для предсказания тяжести и исходов у пациентов ОНТ с ВБП, а комбинация ПСП и CURB65 значительно повышает указанные предиктивные характеристики" [101].

Особого упоминания заслуживает клинический случай наблюдения пациента с муковисцидозом на стадии обострения хронического обструктивного слизисто-гнойного бронхита [102].

Больной Л., 21 год. Диагноз – муковисцидоз, смешанная форма (с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы). Диагноз подтвержден генетически. Находился на постоянной ферментной, противовоспалительной, ингаляционной терапии. При поступлении: хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Интермиттирующая колонизация. Септическое состояние. Гемокультуры *отрицательные*. В мокроте – условно-патогенная полирезистентная микрофлора. Исходная терапия: аминокaproновая кислота, амоксиклав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, раствор Рингера, урсосан. С учетом выраженной инфекционно-воспалительной картины были проведены измерения в крови ПСП и СРБ.

Учитывая значительно повышенные уровни ПСП, срочно проведена замена амоксиклава на тиенам. Результаты мониторинга эффективности терапии с помощью ПСП представлены на рис. 15 [102].

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [102].

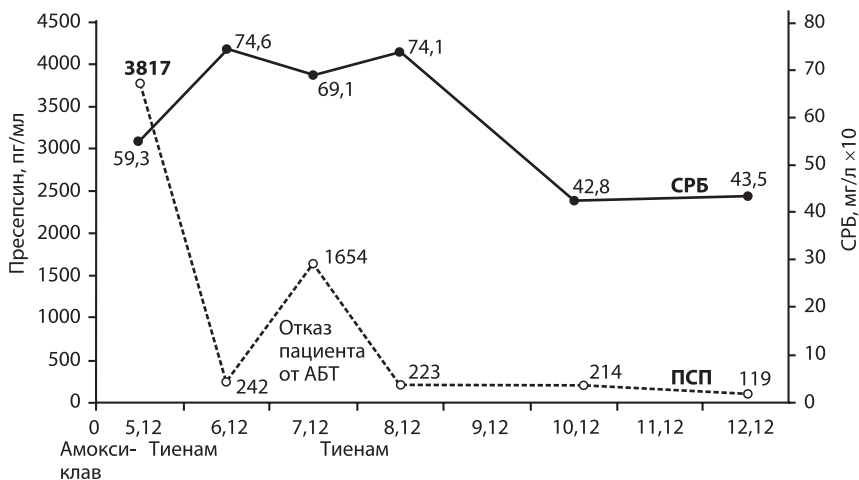


Рис. 15. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнояного бронхита.

Из-за отказа пациента от антибиотикотерапии (АБТ) (06.12.2013 г. в 07 ч 30 мин) очередная доза тиенама была подана (в/в струйно) с задержкой на 4 часа – в 11 ч 30 мин. При адекватной терапии ПСП за 10,5 ч снизился с 3817 до 242 пг/мл; из-за прекращения подачи антибиотика на 4 ч в течение следующих 24 ч имело место транзиторное повышение ПСП до 1654 пг/мл [102]

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [102].

Напомним, что при гнойном менингите новорожденных уровни ПСП в СМЖ были повышены, а в крови – нет, при этом гемокультуры были отрицательными, а результаты микробиологического анализа СМЖ – положительными [80].

Всё это еще раз подчеркивает научную и практическую актуальность исследований механизмов повышения ПСП и их диагностического значения.

ПСП при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме

Воспаление играет главную роль в патогенезе атеросклероза и патофизиологии острых коронарных событий. Недавние исследования показали, что, в частности, экспрессия рецептора TLR4, связанного с циркулирующими моноцитами CD14 + также может играть кардинальную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболева-

ний. Так, активация моноцитов может происходить при ишемии, гипоксии, при расширении левого желудочка. В специальном исследовании наблюдали пациентов ($n = 60$), поступивших в ОНТ с острой сердечной недостаточностью (ОСН), у которых измерялись ПСП и NT-proBNP. Пациенты с инфарктом миокарда или с сепсисом из исследуемой группы были исключены.

При поступлении уровни NT-proBNP варьировали в диапазоне 361–27287 нг/л, за период наблюдения 2 года 24 (41,7%) пациента умерли. У выживших и невыживших исходные уровни ПСП (пг/мл) составляли – 763 (601–1144) против 1141 (1069–1712), ПКТ (нг/мл) – 0,022 (0,02–0,037) против 0,044 (0,02–0,13); СРБ (мг/л) 13,1 (3,8–25,3) против 25,1 (7,28–62,0); NT-proBNP – 5453 (1901–6919) против 6161 (3518–9664)..

Значения AUC ROC для прогнозирования неблагоприятных исходов при ОСН составляли: для ПСП – 0,789, для ПКТ – 0,667, для СРБ – 0,640, для NT-proBNP – 0,607. Авторы отмечают: "неожиданно обнаружено, что ПСП – наилучший прогностический маркер для предсказания смертности у пациентов, поступивших в ОНТ с диагнозом ОСН" [103].

В следующем исследовании наблюдались: здоровые добровольцы ($n = 112$), пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) низкой тяжести ($n = 40$) и пациенты с за грудиной болью и диспноэ ($n = 106$) [104]. При выписке диагнозы составляли: 17 пациентов – нестабильная стенокардия, 29 – ИМ без элевации ST-сегмента (ИМБСТ), 60 – ОСН.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- контроль, 95-ая перцентиль – 258 (237–276),
99-ая перцентиль – 304 (288–320);
- при ХСН – 198 (173–221);
- при нестабильной стенокардии – 435 (321–610);
- при ИМБСТ – 715 (503–1015);
- при ОСН – 1009 (723–1501).

Для нестабильной стенокардии значение AUC ROC составляло 0,992, для ИМБСТ – 0,982. При пограничном уровне ПСП 304 пг/мл чувствительность для диагностики ИМБСТ составляла 100%, специфичность 98,2%. Авторы полагают, что "уровни ПСП имеют сильную связь с тяжестью кардиальных заболеваний и отражают течение воспалительного процесса в патогенезе кардиоваскулярной патологии" [104].

Существенно, что и ПКТ повышается при кардиальных патологиях, притом не только при острых, но и при хронических. Вот некоторые примеры.

При наблюдении в течение 3,6 лет пациентов ($n = 2131$) с заболеваниями коронарных артерий оказалось, что при кардиоваскулярной смертности уровни ПКТ (нг/мл) составляли 0,021 (0,012–0,036) против 0,015 (0,010–0,023) при благоприятных исходах. У пациентов с ОКС ПКТ составлял 0,016 (0,011–0,027) против 0,014 (0,009–0,014) при нестабильной стенокардии [105]. Показательна кинетика ПКТ при поступлении ($n = 60$) с симптомами ОИМ. ПКТ (нг/мл, медиана) при поступлении составлял 1,3; через 12–24 ч – 3,57 (2,89–4,55). При этом ПКТ повышался раньше, чем КК-МБ. Снижение ПКТ до $< 0,5$ нг/мл наблюдалось на 7-й день [106].

Показательны результаты наблюдения кардиологических пациентов ($n = 52$), поступивших в ОИТ. Из них: 4 – с кардиогенным шоком после ИМСТ; 15 – с неосложненным ИМСТ; 24 – с ИМБСТ или с нестабильной стенокардией. Инфекции были исключены у всех пациентов.

Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ (мг/л) составляли:

- при ИМБСТ: ПКТ – 0,04 (0,03–0,05), СРБ – 8,0 (7,0–17,0);
- при ИМСТ: ПКТ – 0,05 (0,04–0,19), СРБ – 20,0 (9,0–139,0);
- при кардиогенном шоке: ПКТ – 6,61 (1,07–35,90), СРБ – 86,5 (28,8–231,0) [107].

Таким образом, при диагностике сепсиса у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями следует учитывать, что тяжесть указанных патологий может быть связана с повышением уровней маркеров сепсиса вне зависимости от наличия системных инфекций.

Заключение

1. ПСП – это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций.

2. Механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и его течении отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ.

3. Механизм продукции ПСП связан преимущественно с активацией фагоцитоза, детали этого механизма и роль ПСП в патогенезе системных инфекций мало изучены.

4. При развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса и независимо от их повышения или снижения.

5. ПСП со 100%-й надежностью, впоследствии подтверждаемой гемокультурами:

а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию и
б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

6. При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров:

а) надежно отражает реальную динамику его тяжести;

б) быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии;

в) прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни ПКТ временно нормализуются.

7. При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

8. ПСП также повышается при инфекционных осложнениях таких патологий, как: пневмония, обструктивный гнойно-слизистый бронхит, при гнойно-септических осложнениях острого панкреатита, при септическом шоке при лейкопении, при ревматоидном артрите, циррозе печени, в частности, вызванном вирусом гепатита С и, вероятно, при некоторых других заболеваниях, связанных с тяжелыми инфекционными осложнениями.

9. Результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП – весьма эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

10. Предварительные результаты позволяют считать, что ПСП весьма перспективный маркер обширных инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Информация для специалистов: [www/presepsintest.ru](http://www.presepsintest.ru)

Литература

1. Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R., Jones S.L., Turner K.L., Bass B.L. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective // Arch Surg. 2010; 145(7): 695–700.

2. Kumar G., Kumar N., Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007) // Chest. 2011; 140(5): 1223–1231.

3. Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007 // Crit. Care Med. 2012; 40(3): 754–761.

4. Namas R., Zamora R., Namas R. et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view // J. Crit. Care. 2012; 27(3): 314. e1–11.

5. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis // Virulence. 2014; 5(1): 4–11.

6. Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department // West J. Emerg. Med. 2014; 15(3): 329–336.

7. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the

United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care Med.* 2001; 29(7): 1303–1310.

8. Kotze C. Surgical sepsis and delays in social services and intervention services account for prolonged hospital length of stay in general and colorectal surgery // *Int. J. Surg.* 2013; 11(8): 620–621.

9. Moore L.J., Moore F.A. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis // *J. Intensive Care Med.* 2013; 28(2): 107–117.

10. Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C. et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14(7): 686–693.

11. Kumar A., Roberts D., Wood K.E. et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock // *Crit. Care Med.* 2006; 34(6): 1589–1596.

12. Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock // *Chest.* 2009; 136(5): 1237–1248.

13. Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis // *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2290–2298.

14. Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review // *Crit. Care.* 2010; 14: R15.

15. Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care // *Shock.* 2013; 40: 358–365.

16. Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin // *Crit. Care Clin.* 2011; 27: 253–263.

17. Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein // *Crit. Care Clin.* 2011; 27: 241–251.

18. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? // *Swiss Med. Wkly.* 2005; 135: 451–460.

19. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1 // *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал.* 2008. № 6 (25). 46–52.

20. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2 // *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал.* 2009. № 1 (26), 34–48.

21. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? // *JICS.* 2013; 14(3): 226–230.

22. Biller K., Fae F., Germann R. et al. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? // *Laboratoriums Medizin.* 2012; 35(6): 1–6.

23. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements // *Ann. Lab. Med.* 2014; 34(4): 263–273.

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

25. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis // *J. Infect. Chemother.* 2005; 11(5): 234–238.

26. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // *JJAAM.* 2012; 23: 27–38.

27. Вельков В.В. Пресеписин – новый высокочувствительный биомаркер сепсиса // *Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал.* 2012; № 2 (42). С. 56–62.

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

29. Faix J.D. Presepsin – The new kid on the sepsis block // *Clin. Biochem.* 2014; 47(7–8): 503–504.

30. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sep-

- sis in the emergency department // Clin. Chem. Lab. Med. 2014, Jun 4 [Epub ahead of print].
31. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker // World J. Emerg. Med. 2014; 5: 16–19.
32. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. 2014; № 1. С. 9–10.
33. Antal-Szalmar P. Evaluation of CD14 in host defense // Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30: 167–179.
34. Savedra R.Jr., Delude R.L., Ingalls R.R. et al. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system // J. Immunol. 1996; 157: 2549–2554.
35. Sellati T.J., Bouis D.A., Kitchens R.L. et al. Treponema pallidum and Borrelia burgdorferi lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide // J. Immunol. 1998; 160: 5455–5464.
36. Dziarski R., Tapping R.I., Tobias P.S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14 // J. Biol. Chem. 1998; 273: 8680–8690.
37. Klein B.S. Role of cell surface molecules of Blastomyces dermatidis in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis // Semin. Respir. Infect. 1997; 12: 198–205.
38. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14 // J. Exp. Med. 1994; 179: 269–276.
39. Fan X., Stelter F., Menzel R. Structures in Bacillus subtilis are recognized by CD14 in a lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction // Infect. Immun. 1999; 67(6): 2964–2968.
40. Hasebe A., Mu H.H., Washburn L.R. Inflammatory lipoproteins purified from a toxigenic and arthritogenic strain of Mycoplasma arthritidis are dependent on Toll-like receptor 2 and CD14 // Infect. Immun. 2007; 75(4): 1820–1826.
41. Grunwald U., Krüger C., Westermann J. et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids // J. Immunol. Methods. 1992; 155(2): 225–232.
42. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models // Critical. Care. 2010; 14(Suppl 2): P19.
43. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79(6): 1605–1608.
44. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study // J. Infect. Chemother. 2013; 18(6): 891–897.
45. Fukui Y., Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia // Critical. Care. 2013; 17(Suppl 4): P58.
46. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // J. Infect. Chemother. 2011; 17(6): 764–769.
47. Liu B., Chen Y.X., Yin Q. et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department // Crit. Care. 2013; 17(5): R244.
48. Kojika M., Takahashi G., Matsumoto N. et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores // Med. Postgrad. 2010; 48: 46–50.
49. Spanuth E., Ebelt H., Ivandic B. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011. Poster 0333.
50. Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. et al. Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room. 1st Central and Eastern European Sepsis Forum SepsEast Budapest. September 19–23, 2012.

51. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study // *Crit. Care.* 2013; 17(4): R168.
52. Romualdo L.G., Torrella P.E., González M.V. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department // *Clin. Biochem.* 2014; 47(7–8): 505–508.
53. Cebreiros-Lopez I., Noguera-Velasco J.A., Martinez-Ruiz A. et al. Correlation of Presepsin (SCD14-ST) with PCT in critically ill patients: Diagnostics usefulness in Sepsis // *Euro Med. Lab.* 2013 – poster M097.
54. Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M. et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? // *Clin. Chim. Acta.* 2014; 427: 34–36.
55. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care.* 2014, Jan 7; 18(1): R6.
56. Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens // *European Patent Application EP 2 711 710 A1.*
57. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M. et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014, May 15 [Epub ahead of print].
58. Spanuth E., Giannitsis E. Diagnosis of sepsis and monitoring of weaning from mechanical ventilation in critical ill patients by PATHFAST Presepsin. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 19–23 May 2013 – Milano, Italy, T022.
59. Vodnik T., Kljevec G., Tadicet T. et al. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(10): 2053–2062. 1–10.
60. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study // *Transplant. Proc.* 2013; 45(7): 2750–2753.
61. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и др. Пресепсин в диагностике гнойных осложнений у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой при критических состояниях / Материалы XV сессии МНОАР, 28 марта 2014 г. С. 16–17.
62. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* 2013. № 3. С. 30–55.
63. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подоксенов Ю.К. и др. Использование пресепсина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца // *Лаборатория.* 2014. № 2. С. 56.
64. Полякова И.Н., Андреева М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресепсина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных условиях искусственного кровообращения / VII научно-практическая конференция "Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ" // Москва, 14 мая 2014. Тезисы.
65. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K., Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature // *Crit. Care.* 2006; 10: R145.
66. Aouifi A., Piriou V., Blanc P. et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations // *Br. J. Anaesth.* 1999; 83(4): 602–607.
67. Cakir Madenci O., Yakupoğlu S., Benzonana N. et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis // *Burns.* 2013; 40(4): 664–669.
68. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M. et al. Promoting Global Research Excellence

in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry // *Infection*. 2009; 37: 222–232.

69. Gando S., Iba T., Eguchi Y. et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria // *Crit. Care Med*. 2006; 34: 625–631.

70. Ishikura H., Nishida T., Murai A. et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study // *Crit. Care*. 2014; 18(1): R19.

71. Urbonas V., Eidukaite A., Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia // *Cytokine*. 2013; 62: 34–37.

72. Makarova P., Galstyan G., Krechetova A. et al. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts) / *Abstr. 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014*, Barcelona, Spain, 27 September–1 October 2014 // *Crit. Care*. 2014; Oct, in press.

73. Chiesa C., Natale F., Pascone R. et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period // *Clinica Chimica Acta*. 2011; 412: 1053–1059.

74. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P. et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // *J. Matern Fetal. Neonatal. Med*. 2012; 25 (Suppl. 5): 51–53.

75. Casani A., Cocca F., Coletta C. et al. Presepsin values in health mature and near term neonates using new immunoassay: a preliminary study // *Abstract. J. Pediat. Neonat. Individualized. Med*. 2012; 1(1): 56.

76. Kwiatkowska-Gruca M., Behrendt J., Sonsala A. et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków // *Pediatría Polska*. 2013; 88(5): 392–397.

77. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers / *Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research*. July 15–17, 2013.

78. Puxeddu E., Noto A., Mussap M. et al. Is soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin and early biomarker of neonatal sepsis? Yes it is // *Abstract. Pediat. Neonat. Individualized. Med*. 2012; 1(1): 56.

79. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М. и др. Уровень пресепсина крови у новорожденных детей // *Лаборатория*. 2014. № 2. С. 31.

80. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М. и др. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей // *Лаборатория*. 2014. № 2. С. 3.

81. Агапова Е.Д., Тетьева И.В., Гвак Г.В. Мониторирование уровня пресепсина у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии детского стационара // *Лаборатория*. 2014. № 2. С. 3.

82. Плющ М.Г., Рогольская Е.А., Самсонова Н.Н. и др. Информативность уровней пресепсина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах // *Лаборатория*. 2014. № 2. С. 49.

83. Malíčková K., Koucký M., Pařízek A. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin in Preterm Deliveries // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med*. 2014, Jul. 8: 1–26.

84. Tsuji S., Ohshima S., Yura A. et al. Serum presepsin (soluble CD14-subtype) as a novel useful biomarker for infection in patients with rheumatoid arthritis (RA) // *Ann. Rheum. Dis*. 2013; 72(Suppl3): 314.

85. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Diagnostic value of presepsin in cirrhotic patients // *J. Hepatol*. 2013; 58, Supplement 1: S95–S96.

86. Okasha H., Elgohary A., Abd E.I., Moety A. et al. Diagnostic and prognostic value of serum presepsin in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis / *Abstracts of 24th ECCMID Congress*, Barcelona, May 10–13, 2014.

87. Смирнов Г.В., Красносельский М.Я., Фролков В.В. и др. Пресепсин – эффектив-

- ный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита // Эфферентная терапия. 2014. № 20 (1). С. 30.
88. *Bagshaw S.M., George C., Bellomo R.* Early acute kidney injury and sepsis: a multi-centre evaluation // *Crit. Care.* 2008; 12: R47.
 89. *Matejovic M., Chvojka J., Radej J.* et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional // *Contrib Nephrol.* 2011; 174: 78–88.
 90. *Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B.* et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease // *Intensive Care Med.* 2011; 37: 241–248.
 91. *Lai T.S., Wang C.Y., Pan S.C.* et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study // *Crit. Care.* 2013; 17(5): R231.
 92. *Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T.* et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury // *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 88–96.
 93. *Maravic-Stojkovic V., Lausevic-Vuk L., Jovic M.* et al. Levels of Presepsin and Mid-region-Proadrenomedullin in Septic Patients with End-Stage Renal Disease after Cardiovascular Surgery: 1-Year Follow Up Study // *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2014; 5: 5.
 94. *Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T.* et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in acute kidney injury patients // *Critical. Care.* 2013; 17(Suppl 2): P36.
 95. *Nakamura Y., Ishikura H., Ichiki R.* et al. Usefulness of presepsin and procalcitonin levels in the diagnosis of sepsis in patients with acute kidney injury // *Critical. Care.* 2014; 18(Suppl 1): P213.
 96. *Lu XL, Xiao Z.H., Yang M.Y.* et al. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(1): 122–129.
 97. *Amour J., Birenbaum A., Langeron O.* et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery // *Crit. Care. Med.* 2008; 36: 1147–1154.
 98. *Hattori T., Nishiyama H., Kato H.* et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection // *Am. J. Clin. Pathol.* 2014; 141(1): 43–51.
 99. Яковлев А.Ю., Абрамов А.Б., Серолян М.Ю. и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции // *Лаборатория.* 2014. № 2. С. 69.
 100. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Ниязатов А.А. и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации // *Медицинский альманах.* 2013. № 3. С. 148–149.
 101. *Liu B., Yin Q., Chen Y.X.* et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department // *Respir. Med.* 2014, Jun 2 [Epub ahead of print].
 102. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н.А. и др. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Клинический случай // *Лаборатория,* 2014. № 2. С. 25.
 103. *Spanuth E., Hess G., Giannitsis E.* et al. Comparison of sCD14-ST (Presepsin) with Eight Biomarkers for Mortality Prediction in Patients Admitted with Acute Heart Failure. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-331.
 104. *Spanuth E., Thomae R., Giannitsis E.* Presepsin (sCD14-ST) in Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. 2014, AACC Annual Meeting Abstracts. B-343.
 105. *Sinning C.R., Sinning J.M., Schulz A.* et al. Association of Serum Procalcitonin With Cardiovascular Prognosis in Coronary Artery Disease // *Circ. J.* 2011; 75(5): 1184–1191.
 106. *Kaffas N., Venetsanou K., Patsilinos S.* et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction // *Acute Card Care.* 2008; 10(1): 30–36.
 107. *Picariello C., Lazzeri C., Chiofalo M.* et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndromes and cardiogenic shock submitted to percutaneous coronary intervention // *Intern. Emerg. Med.* 2009; 4(5): 403–408.

ГЛАВА 3

ДИАГНОСТИКА СЕПТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА

Нарушения гемостаза при сепсисе характеризуются активацией свертывания, снижением активности системы естественных антикоагулянтов и подавлением системы фибринолиза. Возникающий при этом ДВС-синдром – весьма частое осложнение сепсиса, которое ведет к появлению тромбов в микрососудистом русле и, как следствие, к нарушению работы отдельных органов и систем, развитию ПОН (см. гл. I, раздел "ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом").

Важная роль, которую играют нарушения в системе гемостаза при сепсисе, делает необходимым мониторинг ее показателей. Клиническая картина септического ДВС-синдрома нередко замаскирована другими осложнениями сепсиса. Одновременно с ДВС-синдромом могут наблюдаться нарушения функции отдельных органов, например острая почечная дисфункция, острая респираторная недостаточность, низкое перфузионное давление, повышенная сосудистая проницаемость, септическая миокардиальная дисфункция, пневмония и др. [1, 2].

Какова же частота ДВС-синдрома при сепсисе? Ответ во многом зависит от того, как диагностируется "септический" ДВС-синдром. Согласно критериям Международного общества тромбоза и гемостаза (International Society of Thrombosis and Hemostasis — ISTH) для диагностики ДВС-синдрома используется балльная система оценки [3]. В зависимости от степени отклонения от нормы показателям присваивается определенное число баллов. Диагноз "явного" ДВС-синдрома устанавливается при сумме баллов 5 и более (табл. 1), от 3 до 5 баллов диагностируется латентный ДВС-синдром [3]. Показано, что у больных с "явным" ДВС-синдромом чаще развивается септический шок и при сепсисе летальность почти в 2,5 раза выше, чем у пациентов с латентным ДВС-синдромом. Более того, хотя согласно критериям ISTH, ДВС-синдром выявляется только у 30% септических пациентов, почти у 95% таких больных повышен уровень Д-димеров и растворимых комплексов фибрин-мономеров, т.е. *почти у всех больных с сепсисом имеются признаки повышенного тромбообразования* [4].

Д-димер при сепсисе: диагностическое и прогностическое значение

Повышенный уровень Д-димера обнаруживается при многочисленных состояниях, связанных с активацией коагуляции, таких как ДВС-синдром, тромбоз глубоких вен, лёгочная тромбоэмболия, массивные повреждения тканей или хирургические операции, сердечная недостаточность, инфекции, воспаления, неопластические состояния.

Как показало специальное исследование, при поступлении 684 септических пациентов в ОНТ показатели их тяжести по шкале АРАСНЕ II составляли 10 баллов (6–15), по шкале SOFA – 2 балла (1–4), медианные уровни СРБ составляли 96 (35–204) мг/л, ПКТ – 0,36 (0,1–3,7) нг/мл.

Уровни Д-димера при этом составляли 1612 (986–2801) нг/мл. Существенно, что у выживших пациентов уровни Д-димера (медиана) составляли 1475 (995–2657) нг/мл против 2489 (1698–4573) нг/мл у невыживших. Значения AUC ROC для выявления риска летальности составляли: для Д-димера – 0,68, для СРБ – 0,55 и для ПКТ – 0,59. Статистически достоверной разницы в уровнях СРБ и ПКТ для выживших и невыживших пациентов найдено не было. После многофакторного анализа выяснилось, что *только уровни Д-димера линейно связаны с повышением риска 28-дневной смертности*. Риск летальности составлял при Д-димере 1180–2409 нг/мл – 2,07, а при > 2409 нг/мл – 3,3 [5].

В проспективном исследовании 134 пациентов, поступивших с подозрением на сепсис, было обнаружено, что повышенный Д-димер (количественный микролатексный аглютинационный тест с референтным пограничным уровнем 0,4 мг/дл) прогнозировал неблагоприятные исходы. Так, повышенный Д-димер: 1) для прогнозирования развития дисфункции органов в течение нахождения в ОНТ имел чувствительность 94%, 2) для прогнозирования развития ПОН в течение 48 ч после измерения – 93%, 3) для оценки риска перевода пациента в ОИТ – 93% и 4) имел 100% чувствительность по отношению к риску 3-дневной смертности. Авторы полагают, что "нормальные уровни Д-димера у септических пациентов могут исключать развитие ПОН, риск перевода в ОИТ и летальный исход" [6].

Д-димер: диагностическое и прогностическое значение при пневмонии

В специальном исследовании показано, что у 66 пациентов, поступивших с внебольничной пневмонией (ВБП), исходные уровни Д-димера были положительно связаны: 1) с показателями состояния

пациентов по шкалам PORT (Pneumonia Patient Outcome Research Team – PORT) и APACHE II; 2) с длительностью последующего пребывания в госпитале; 3) с тяжестью ПОН; 4) с риском внутрибольничной смертности. Уровни Д-димера у пациентов, которым согласно показателям по шкале PORT рекомендовалась госпитализация, составляли $1,47 \pm 1,05$ мкг/мл против $0,71 \pm 0,79$ мкг/мл у пациентов, которым госпитализация не рекомендовалась. Авторы полагают, что "уровни Д-димера при поступлении могут предсказывать тяжесть внебольничной пневмонии" [7].

В другом исследовании у 147 пациентов, поступивших с ВБП, Д-димер при поступлении с тяжелой ВБП составлял 2166 ± 1258 против 1630 ± 1197 мкг/л – с нетяжелой. У невыживших пациентов уровни Д-димера составляли 3025 ± 2105 против 1680 ± 1128 мкг/л у выживших [8].

Результат другого исследования, включавшего наблюдение 314 пациентов, поступивших в ОНТ с ВБП, показал, что 23,9% пациентов имели исходный Д-димер < 500 нг/мл, при этом 81,3% из них согласно значениям Pneumonia Severity Index, относились к классам от I до III. Авторы полагают, что "у пациентов с ВБП исходные уровни Д-димера < 500 нг/мл связаны с низкой смертностью" [9].

Д-димер при инфекционном эндокардите

В специальном исследовании наблюдались 157 пациентов, поступивших с инфекционным эндокардитом. Внутрибольничная смертность составила 40 (26%) пациентов. Исходные уровни составляли: 1) Д-димер у невыживших – $5,1 \pm 1,7$ против $1,9 \pm 0,8$ мг/л у выживших, 2) СРБ – 45 (13–98) против 12 (5–28) мг/л, соответственно. Для предсказания риска смертности при инфекционном эндокардите исходные уровни Д-димера $\geq 4,2$ мг/л имели чувствительность 86% и специфичность 85%, уровни СРБ $\geq 13,6$ мг/л – 72% и 69%, соответственно. Авторы полагают, что "уровни Д-димера при поступлении с инфекционным эндокардитом могут быть простым, доступным и значимым биомаркером, который позволяет идентифицировать пациентов с высоким риском внутрибольничной смертности" [10].

Д-димер при тяжелом остром панкреатите

На ранних стадиях тяжелых острых панкреатитов (ТОП) часто происходят нарушения системы коагуляции. Наблюдались 45 пациентов с ТОП, у которых при серийных измерениях были зафиксированы повышенные уровни Д-димера, при этом максимальный уровень составлял 910 (590–1490) мкг/л, а средний – 680 (440–

1210) мкг/л. У 25 пациентов развились пульмонарные нарушения, у 7 – сердечно-сосудистые, у 7 – ренальные. Самые высокие исходные уровни Д-димера были у пациентов с ПОН, панкреонекрозом, вторичными инфекциями и положительными гемокультурами. При серийных измерениях самые высокие максимальные уровни Д-димера были у пациентов, которым были назначены: 1) хирургическое вмешательство (некрэктомия), 2) терапия вазоактивными препаратами с целью поддержания гемодинамического статуса, 3) подключение к ИВЛ. Полагается, что при ТОП повышение уровней Д-димера связано с развитием ПОН. При этом пограничные уровни Д-димера, составляющие 975 мкг/л (максимальный) и 762 мкг/л (средний) имеют высокую точность для предсказания панкреонекротической инфекции. Авторы заключают, что "измерение Д-димера – это полезный, простой и недорогой ранний прогностический маркер для мониторинга течения тяжелого острого панкреатита и его осложнений" [11].

Диагностическое значение Д-димера при поступлении в ОНТ

Тест на Д-димер считается обязательным для пациентов, поступающих в ОНТ.

В большом ретроспективном исследовании, проведенном в Лаборатории клинической химии и гематологии и в ОНТ академического госпиталя г. Парма, Италия, наблюдались 1818 пациентов, которым при поступлении измеряли Д-димер для исключения тромбозов вен [12]. Наиболее частыми диагнозами при повышенных уровнях Д-димера были: 1) *инфекция* – 15,6%; 2) *тромбоз вен* – 12,1%; 3) *кардиогенные обмороки* – 9,4%; 4) *травмы* – 8,2%; 5) *рак* – 5,8%. Самый высокий Д-димер (по сравнению с другими диагнозами) был при тромбозе вен: 2541 нг/мл против 1030 нг/мл, соответственно. Частота диагнозов тромбозов вен плавно повышалась при уровнях Д-димера от менее 1000 нг/мл до более 3000 нг/мл и составляла 4,1% против 26,7%, соответственно. По сравнению с уровнем Д-димера < 1000 нг/мл риск развития тромбозов вен при Д-димере > 3000 нг/мл составлял 8,5. Авторы полагают, что "для пациентов, поступающих в ОНТ, Д-димер имеет сниженную специфичность для диагностики тромбозов вен, особенно у пожилых пациентов, поступивших со значительными осложнениями. Действительно, была обнаружена положительная корреляция между Д-димером и возрастом. Для пожилых пациентов повышенные уровни Д-димера (> 1000 нг/мл) более часто были связаны с тромбозом вен, поэтому для таких пациентов может быть более полезным использование более высоких пограничных уровней Д-димера" [12].

Весьма интересными оказались результаты недавнего исследования, в котором наблюдали пациентов ОИТ с сепсисом ($n = 37$) и с ССВО ($n = 35$), контрольная группа ($n = 15$). Уровни Д-димера составляли: 1) в норме – $0,29 \pm 0,1$ мкг/мл, 2) при ССВО – $2,2 \pm 0,9$, 3) при сепсисе – $7,2 \pm 4,4$ мкг/мл. Авторы полагают, что "уровни Д-димера, измеренные при поступлении в ОИТ, могут дифференцировать пациентов с сепсисом от пациентов без такового" [13].

Таким образом, уровни Д-димера, измеренные при поступлении пациентов с признаками сепсиса, оценивают степень их тяжести и прогнозируют неблагоприятные исходы.

См. также гл. 2, раздел "ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС синдрома, индуцированного сепсисом".

Литература

1. Dellinger R.P. Inflammation and coagulation: implications for the septic patient // Clin. Infect. Dis. 2003; 36(10): 1259–1265.
2. Schouten M.I., Wiersinga W.J., Levi M. et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis // J. Leukoc. Biol. 2008; 83(3): 536–545.
3. Taylor F.B.Jr, Toh C.H., Hoots W.K. et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation // Thromb. Haemost. 2001; 86: 1327–1330.
4. Voves C., Wuillemin W.A., Zeerleder S. International Society on Thrombosis and Haemostasis score for overt disseminated intravascular coagulation predicts organ dysfunction and fatality in sepsis patients // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2006; 17(6): 445–451.
5. Rodelo J.R., De la Rosa G., Valencia M.L. et al. D-dimer is a significant prognostic factor in patients with suspected infection and sepsis // Am. J. Emerg. Med. 2012; 30(9): 1991–1999.
6. Goebel P.J., Williams J.B., Gerhardt R.T. A Pilot Study of the Performance Characteristics of the D-dimer in Presumed Sepsis // West. J. Emerg. Med. 2010; 11(2): 173–179.
7. Shilon Y., Shitrit A.B., Rudensky B. et al. A rapid quantitative D-dimer assay at admission correlates with the severity of community acquired pneumonia // Blood. Coagul. Fibrinolysis. 2003; 14(8): 745–748.
8. Snijders D., Schoorl M., Bartels P.C. et al. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial // Eur. J. Intern. Med. 2012; 23(5): 436–441.
9. Chalmers J.D., Singanayagam A., Scally C. et al. Admission D-dimer can identify low-risk patients with community-acquired pneumonia // Ann. Emerg. Med. 2009; 53(5): 633–638.
10. Turak O., Canpolat U., Ozcan F. et al. D-dimer level predicts in-hospital mortality in patients with infective endocarditis: A prospective single-centre study. Thromb Res. 2014, Jun 21 [Epub ahead of print].
11. Ke L., Ni H.B., Tong Z.H. et al. D-dimer as a marker of severity in patients with severe acute pancreatitis // J. Hepatobiliary Pancreat. Sci. 2012; 19(3): 259–265.
12. Lippi G., Bonfanti L., Saccenti C. et al. Causes of elevated D-dimer in patients admitted to a large urban emergency department // Eur. J. Intern. Med. 2014; 25(1): 45–48.
13. Toh J.M., Ken-Dror G., Downey C. et al. The clinical utility of fibrin-related biomarkers in sepsis // Blood Coagul. Fibrinolysis. 2013; 24(8): 839–843.

ГЛАВА 4

ДИАГНОСТИКА РЕНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У СЕПТИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Сепсис и острое повреждение почек: актуальность ранней диагностики и мониторинга

Как уже отмечалось (см. гл. 1, раздел "Сепсис и острое повреждение почек – дорога с двусторонним движением: какова диагностическая роль ПСП?") развитие сепсиса связано с развитием ОПП, а развитие ОПП – с развитием сепсиса. ОПП обычно развивается у 36% у критических пациентов, находящихся в ОИТ [1]. Наиболее частые причины поступления пациентов с ОПП в ОИТ – сепсис и септический шок [2]. С другой стороны, от 11% до 60% септических пациентов имеют сопутствующее ОПП (в зависимости от использованных диагностических критериев ОПП) [2]. Количество случаев ОПП возрастает с тяжестью сепсиса, при сепсисе ОПП развивается у 19% пациентов, при тяжелом сепсисе – у 23%, при септическом шоке – у 51–64% пациентов [3]. У пациентов, перенесших связанное с сепсисом ОПП, после выписки с улучшением ренальных функций риск смертности в течение двух лет повышен в 3,2 раза [4]. Весьма часто осложнением исходно асептического ОПП бывает именно сепсис [5].

Вряд ли нужно доказывать, что раннее выявление ренальной дисфункции у пациентов, поступающих в ОНТ и ОИТ, позволяет оценивать риск развития сепсиса, а раннее выявление сепсиса у пациентов с тяжелыми ренальными нарушениями может самым решающим образом повысить эффективность терапии обеих патологий.

К сожалению, при диагностике у пациентов ОНТ и ОИТ ренальной дисфункции с помощью сывороточного креатинина, его уровни течение 24–48 ч после действительного развития ОПП, как правило, практически не изменяются [1, 3].

Какие же ренальные маркеры наиболее пригодны для применения в ОНТ и ОИТ?

Цистатин С – ранний маркер гломерулярной и тубулярной дисфункции

Цистатин С – это белок, с молекулярной массой 13,4 кДа, который: 1) с постоянной скоростью синтезируется всеми клетками, содержащими ядра, 2) свободно фильтруется через клубочковую мембрану, 3) метаболизируется в почках, 4) полностью поглощается проксимальными почечными канальцами и в мочу не секретируется.

Сывороточные уровни цистатина обуславливают:

- постоянная скорость его синтеза, практически не зависящая от возраста, пола, веса;
- постоянная скорость его выведения из организма, которая зависит главным образом от ренальных функций;
- повышение его уровня из-за ренальной патологии;
- повышение его синтеза при сердечной недостаточности и острых коронарных синдромах.

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже s-цистатин С (s – сывороточный) фильтруется в почках и тем выше его уровень в крови. Однократное измерение уровня цистатина С в крови позволяет с помощью формул вычислить СКФ.

Как маркер СКФ сывороточный цистатин С значительно превосходит сывороточный креатинин и клиренс креатинина, так как способен:

- диагностировать самые ранние изменения СКФ (гиперфильтрацию при гипертензии и диабетической нефропатии и ранние стадии гипофильтрации);
- отслеживать быстрые изменения СКФ при развитии ОПН;
- точно оценивать ренальные функции у педиатрических пациентов и гериатрических пациентов;
- прогнозировать сердечно-сосудистые и другие осложнения функции почек.

В целом, цистатин С в сыворотке и в плазме – маркер гломерулярной дисфункции [6–10].

В норме в значимых количествах u-цистатин С (u – urinary) в моче не обнаруживается. Однако при нарушении тубулярной функции концентрации u-цистатина С в моче могут возрастать до 200 раз, особенно при ОПП.

Согласно многочисленным исследованиям: повышенный уровень u-цистатина С – показатель нарушения эффективности реабсорбции в проксимальных канальцах; верхний референтный предел для u-цистатина С не зависит от пола, возраста; это измерение является точным. В целом, цистатин С в моче – маркер тубулярной дисфункцию.

Цистатин С в ОНТ

Насколько точно уровни цистатина С оценивают почечные функции у пациентов, поступающих в ОНТ и ОИТ?

Ранние исследования показали, что при поступлении в ОНТ s-цистатин С диагностирует ОПП, связанные с гломерулярными, а u-цистатин С – ОПП, связанные с тубулярными заболеваниями. Утверждается, что "измерение u-цистатина С может быть элегантным и точным методом для диагностики и мониторинга тубулярной дисфункции, даже в случаях гломерулярно-тубулярных заболеваний". "Поскольку измерение u-цистатина С можно проводить на автоматических биохимических анализаторах, его определение можно легко применять в комплексе со стандартными панелями, которые используются для выявления почечных патологий, даже в неотложных ситуациях" [11].

Более того, "измерение уровней цистатина С в сыворотке и в моче позволит врачу провести быстрый скрининг почечных функций, так как измерение цистатина С в сыворотке с большой чувствительностью и специфичностью отражает СКФ, а измерение цистатина С в моче – это хорошее отражение тубулярных функций. Все это позволяет врачу назначать измерение цистатина С в моче в неотложных ситуациях, когда сбор суточной мочи невозможен из-за необходимости срочного получения результатов" [12].

Весьма показательным является недавнее наблюдение 47 пациентов ОИТ (тяжесть согласно SOFA – 5). Значения СКФ, определенные с помощью s-креатинина и s-цистатина С сравнивали с таковыми, определенными с помощью клиренса экзогенного маркера иогекола. Как оказалось, среднее значение клиренса по иогеколу составляло 96 ± 54 мл/мин/1,73 м² и у 28% критических пациентов было менее 60 мл/мин/1,73 м², при этом средний уровень s-цистатина С составлял $1,26 \pm 0,61$ мг/л, а s-креатинина – $0,70 \pm 0,33$ мг/дл. Показатели AUC ROC для выявления значений СКФ ≤ 60 мл/мин/1,73 м² составляли: для s-креатинина – 0,799, для s-цистатина С – 0,942. Авторы полагают, что "s-цистатин С как маркер для выявления нарушений СКФ у критических пациентов значительно превосходит креатинин" [13]. Однако наиболее эффективным маркером ОПП при сепсисе является u-цистатин С.

u-Цистатин С диагностирует септическое ОПП и прогнозирует исходы

Весьма принципиальны результаты двухцентрового проспективного наблюдения 444 пациентов, поступивших в ОИТ с различными диагнозами. Уровни цистатина С при поступлении измерялись в

плазме (р-цистатин С) и в моче (и-цистатин С), а уровни креатинина – в плазме. У 81 (18%) пациента был диагностирован сепсис, у 198 (45%) – ОПП, 64 (14%) пациента умерли в течение 30 дней [14].

Уровни (мг/л, медиана) маркеров составляли:

Сепсис без ОПП

- р-цистатин С при сепсисе – 0,98 (0,78–1,41);
без сепсиса – 0,81 (0,65–1,22);
- и-цистатин С при сепсисе – 2,45 (0,26–10,7);
без сепсиса – 0,08 (0,03–0,23).

Для выявления пациентов с сепсисом и без ОПП пограничный уровень и-цистатина С составлял 0,24 мг/л.

После необходимых поправок было установлено, что уровни и-цистатина С независимо от других факторов связаны с сепсисом. При этом, при повышенном и-цистатине С отношение рисков сепсиса составляло 3,43. У пациентов с и-цистатином С > 0,24 мг/л вероятность сепсиса повышена в 8 раз.

При этом уровни р-цистатина С не являются независимо связанными с сепсисом.

ОПП без сепсиса

- и-цистатин С при ОПП – 0,45 (0,09–2,54);
без ОПП – 0,07 (0,03–0,28);
- р-цистатин С при ОПП – 1,26 (0,88–1,81);
без ОПП – 0,76 (0,62–1,02).

Для выявления пациентов с ОПП без сепсиса пограничный уровень и-цистатина С составлял 0,12 мг/л, AUC ROC – 0,70.

После поправок на другие переменные у пациентов без сепсиса уровни и-цистатина С оставались связанными с ОПП независимо от других факторов. У пациентов с и-цистатином С > 0,12 мг/л риск ОПП повышен в два раза.

Сепсис и ОПП

• и-цистатин С – 5,48 (0,85–13,05) мг/л, что в 4 раза выше, чем у пациентов с сепсисом и без ОПП – 1,38 (0,08–9,98) мг/л и в 20–30 раз, чем у пациентов без сепсиса и без ОПП.

Риск смертности в течение 30 дней.

При поступлении уровни и-цистатина С у пациентов без сепсиса предсказывали 30 дневную смертность и составляли 0,15 (0,07–1,01) мг/л у невыживших против 0,07 (0,03–0,20) у выживших. Авторы полагают, что "у пациентов ОИТ и-цистатин С является: 1) диагностическим для ОПП; 2) является независимым диагностическим маркером сепсиса; 3) при наличии сепсиса предсказывает разви-

тие ОПП и 4) предсказывает летальность". Авторы заключают: "поскольку метод измерения и-цистатина является быстрым, точным, простым и готовым к использованию в лабораториях клинической химии, и-цистатин, имеет значительный потенциал применения как биомаркер" [14].

Цистатин С и сепсис у новорожденных

Мета-анализ результатов 10 исследований уровней s-цистатина С у здоровых новорожденных показал, что концентрации s-цистатина С: а) не зависят от уровней материнского цистатина С, б) являются самыми высокими в первый день рождения и составляют 1–2 мг/л, в) затем плавно снижаются в течение года и г) остаются относительно стабильными. При этом уровни s-цистатина С сходны у мальчиков и девочек и не зависят от гестационного возраста [15].

s-Цистатин С. При наблюдении 32 новорожденных поступивших в ОИТ в течение первых 14 дней жизни, было установлено, что 9 имели неонатальный сепсис, 14 – тяжелый сепсис и 9 – септический шок. При поступлении средние уровни s-цистатина С составляли 1,35 (1,20–1,49) мг/л. Неожиданно было обнаружено, что уровни s-цистатина С при сепсисе составляли 1,51 (1,18–1,84) мг/л; при тяжелом сепсисе – 1,38 (1,13–1,63) мг/л и при септическом шоке 1,13 (0,91–1,34) мг/л [16].

и-Цистатин С. В специальном исследовании при наблюдении 111 критических больных новорожденных с признаками сепсиса, из которых 26 были с инфекциями, 57 – без инфекций и 28 – с неустановленным диагнозом было показано, что сепсис не влияет на уровни и-цистатина С у новорожденных.

Таким образом, для диагностики септического ОПП наиболее целесообразным может быть измерение уровней и-цистатина С.

NGAL: диагностика септического ОПП

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL – *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*) – ранний маркер острого повреждения почек. Этот белок (мол. масса 22 кДа) синтезируется в разных органах и выходит в циркуляцию. Функции NGAL: 1) стимулирование пролиферации поврежденных клеток, в особенности, эпителиальных и 2) противодействие бактериальным инфекциям (является бактериостатиком). В норме NGAL стимулирует дифференцировку и структурную реорганизацию ренальных эпители-

альных клеток. При развитии ренальных заболеваний уровни NGAL в сыворотке постепенно возрастают и коррелируют с тяжестью патологии.

При развитии ОПП:

- повышается синтез NGAL в печени, легких, нейтрофилах, макрофагах и других клетках иммунной системы;
- в сыворотке повышаются уровни sNGAL (s – сывороточный);
- повышенные уровни NGAL поступают в почки и реабсорбируются в проксимальных канальцах.

Функция повышенного при ОПП сывороточного NGAL – ограничение и/или уменьшение тяжести повреждений в проксимальных канальцах.

В почках, в дистальных частях нефрона в течение нескольких часов после их повреждения, происходит локальный массовый синтез NGAL *de novo*.

Функции uNGAL (u – мочевой), синтезированного в почках при ОПП:

- антиинфекционное бактериостатическое действие на дистальный уrogenитальный тракт,
- стимулирование выживания и пролиферации клеток в дистальном сегменте, обычно подвергающемуся апоптозу при ишемическом ОПП [18–21].

Таким образом, *sNGAL uNGAL – ранние маркеры развития ОПП при разных типах ренальных повреждений*. Четко и многократно показано: *при повреждении ренальных канальцев происходит повышение уровня sNGAL в 7–16 раз, uNGAL в 25–1000 раз!* Комплексное измерение sNGAL и uNGAL дает весьма ценную, специфичную и, самое главное, прогностическую информацию о развитии острого повреждения почек [19–21].

pNGAL при сепсисе

Весьма информативным оказалось многоцентровое исследование, проведенное в 10 академических медицинских центрах. Наблюдался 661 пациент, поступивший в ОНТ с двумя и более признаками ССВО. У 24 (3,6%) пациентов в течение 72 ч развилось ОПП. У пациентов с ОПП плазменный pNGAL составлял 456 (266–727) нг/мл, без ОПП – 134 (57–277). Пограничный уровень pNGAL для выявления септического ОПП был > 150 нг/мл, чувствительность – 96% и специфичность – 51%, аналогичные характеристики для креатинина при пограничном уровне 0,7 мг/дл: специфичность – 17%. Авторы пола-

гают, что "повышенные уровни pNGAL при поступлении в ОНТ пациентов с подозреваемым сепсисом связаны с развитием ОПП" [22].

В недавнем исследовании наблюдались 663 пациента, поступивших в ОИТ. У 80 (12%) развился сепсис, ОПП развилось у 66% пациентов с сепсисом и у 22% пациентов без сепсиса. Показано, что уровни pNGAL у пациентов с сепсисом и без ОПП были выше, чем у пациентов без сепсиса и без ОПП. Эффективность диагностики ОПП с помощью pNGAL была практически одинаковой как при сепсисе, так и без него, при этом значения AUC ROC составляли 0,76 при сепсисе против 0,72 без такового. Авторы полагают, что "хотя сепсис и повышает уровни pNGAL безотносительно к наличию ОПП, тем не менее, диагностическая точность pNGAL для выявления ОПП при сепсисе не изменяется, для диагностики ОПП при сепсисе нужны более высокие пограничные значения pNGAL" [23].

В другом исследовании при наблюдении 138 критических пациентов также было установлено, что при сепсисе pNGAL может повышаться независимо от острой ренальной дисфункции. Пограничный уровень pNGAL составлявший 98 нг/мл, дискриминировал сепсис от ССВО с чувствительностью 0,77 и специфичностью 0,79. Авторы полагают, что "pNGAL может помочь клиницисту при выявлении инфекции у критических пациентов" [24].

В следующем недавнем исследовании анализировались 231 образец, полученный от пациентов с подозреваемым сепсисом. При септическом ОПП уровни pNGAL составляли 416,5 нг/мл против 181,0 нг/мл у септических пациентов без ОПП. Авторы считают, что "pNGAL является высокочувствительным и объективным предиктором ОПП при сепсисе. pNGAL может быть включен в диагностику ренальной недостаточности при сепсисе и в определения стадий ее развития" [25].

uNGAL в диагностике септического ОПП

Наблюдали 150 критически больных пациентов, 66 с сепсисом и без ОПП, 63 с сепсисом и с ОПП, 22 – контрольная группа.

Уровни uNGAL (нг/мл) составляли:

- без сепсиса и без ОПП – $17,5 \pm 24,4$,
- сепсис без ОПП – $25,9 \pm 20,9$ (повышение в 1,5 раза);
- сепсис и ОПП – $56,4 \pm 28,1$ (повышение в 3,2 раза).

Уровни pNGAL составляли:

- без сепсиса и без ОПП – $60,3 \pm 37,9$,
- сепсис без ОПП – $63,1 \pm 39,2$ (повышение в 1,02 раза),
- сепсис и ОПП – $72,5 \pm 33,1$ (повышение в 1,2 раза).

Эффективность uNGAL для диагностики септического ОПП при пограничном уровне 29,5 нг/мл составила: чувствительность – 88%, специфичность – 73% [26].

NGAL при неонатальном сепсисе

В специальном исследовании уровни sNGAL и uNGAL определялись у 73 новорожденных (возраст – до 1 мес.), поступивших в ОИТ (51 – с сепсисом, 22 – с тяжелым сепсисом), контрольная группа – 29 здоровых новорожденных. У детей с сепсисом и в большей мере у детей с тяжелым сепсисом уровни sNGAL и uNGAL были повышены *безотносительно к наличию или отсутствию ОПП*.

Уровни sNGAL (нг/мл) составляли:

- контроль – 69,7 (39,6–119,4),
- сепсис – 153,5 (71,4–267,8), повышение в 2,2 раза,
- тяжелый сепсис – 228,6 (72,6–508,6), повышение в 3,2 раза.

Уровни uNGAL (нг/мл) составляли:

- контроль – 20,6 (10,2–37,1),
- сепсис – 59 (30,5–198,7), повышение в 2,8 раза;
- тяжелый сепсис – 131 (29,9–457,0), повышение в 6,3 раза.

Авторы полагают, что "у септических новорожденных NGAL отражает тяжесть воспалительного процесса" [27].

NGAL при педиатрическом сепсисе

sNGAL и uNGAL измеряли у 11 критически больных детей в течение 48 ч после поступления в ОИТ, контрольная группа – 10 здоровых. uNGAL был значительно повышен при сепсисе и ОПП по сравнению с сепсисом без ОПП, однако уровни sNGAL у детей с сепсисом и ОПП и с сепсисом без ОПП достоверно не различались. Уровни s-креатинина у детей с ОПП и без ОПП не различались [28].

В раннем исследовании, в котором наблюдались 143 критически больных ребенка с ССВО или с септическим шоком, уровни sNGAL (нг/мл, медиана) составляли:

- контроль – 80 (55,5–85,5),
- ССВО – 107,5 (89–178,5),
- септический шок – 302 (151–570).

ОПП развилось у 22 (15,4%) детей, уровни sNGAL у них составляли:

- при сепсисе без ОПП – 186 (98–365) нг/мл,
- при сепсисе и ОПП – 355 (166–1322).

Авторы заключают, что "sNGAL – это высокочувствительный, но не специфический предиктор ОПП у критически больных детей с септическим шоком" [29].

Таким образом, при ССВО и сепсисе цистатин С и NGAL являются маркерами "двойного назначения":

- измерение уровней цистатина С и NGAL в крови может быть эффективным для диагностики сепсиса и определения его тяжести. Весьма полезными были бы данные о том, улучшается ли ранняя диагностика при измерении сывороточных уровней цистатина С и NGAL в комплексе с другими маркерами сепсиса;

- измерение уровней цистатина С и NGAL в моче может быть эффективным для диагностики и мониторинга развития септического ОПП.

В данный момент для диагностики развития септического ОПП у взрослых пациентов рекомендуется измерение уровней uNGAL [30]. Алгоритм таких измерений приведен на рис. 16. Аналогичный алгоритм возможно применять и при измерении u-цистатина С.

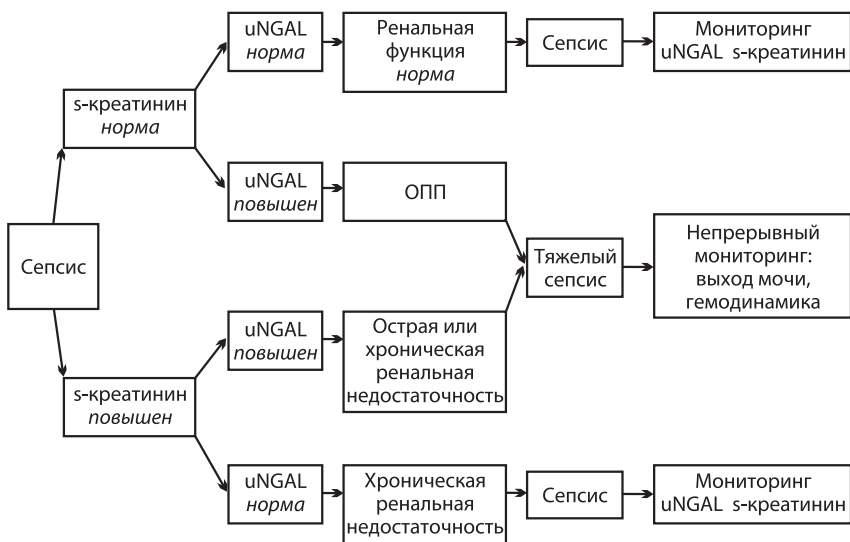


Рис. 16. Алгоритм диагностики развития острой ренальной дисфункции при сепсисе [30]

Литература

1. Ostermann M., Chang R.W. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE // Grit. Gare Med. 2007; 35: 1837–1843.
2. Parmar A., Langenberg C., Wan L. et al. Epidemiology of septic acute kidney injury // Curr. Drug. Targets. 2009; 10: 1169–1178.

3. *Bagshaw S.M., Lapinsky S., Dial S. et al.* Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy // *Intensive Care Med.* 2009; 35: 871–881.

4. *da Costa A.* Long-term risk of mortality after acute kidney injury in patients with sepsis: a contemporary analysis // *BMC Nephrol.* 2010; 11: 9.

5. *Reynvoet E., Vandijck D.M., Blot S.I. et al.* Epidemiology of infection in critically ill patients with acute renal failure // *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2203–2209.

6. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2010. № 5 (36). С. 23–31.

7. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011. № 1 (37). С. 27–38.

8. *Вельков В.В.* Цистатин С: новые возможности и новые задачи для лабораторной диагностики. Часть 3 // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011. № 2 (38). С. 31–39.

9. *Inker L.A., Okparavero A.* Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20(6): 631–639.

10. *Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A.* Update on cystatin C: incorporation into clinical practice // *Am. J. Kidney. Dis.* 2013; 62(3): 595–603.

11. *Conti M., Moutereau S., Esmilaire L. et al.* Should kidney tubular markers be adjusted for urine creatinine? The example of urinary cystatin C // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009; 47(12): 1553–1556.

12. *Conti M., Moutereau S., Zater M. et al.* Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006; 44(3): 288–291.

13. *Delanaye P., Cavalier E., Morel J. et al.* Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinine // *BMC Nephrol.* 2014; 15(1): 9.

14. *Nejat M., Pickering J.W., Walker R.J. et al.* Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit // *Crit. Care.* 2010; 14(3): R85.

15. *Kandasamy Y., Smith R., Wright I.M.* Measuring cystatin C to determine renal function in neonates // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14(3): 318–322.

16. *Maruniak-Chudek I., Owsianka-Podlesny T., Wroblewska J. et al.* Is Cystatin C Truly the Better Marker of Kidney Function than Serum Creatinin in Septic Newborns? // *Pediatr. Res.* 2011; 70: 676–679.

17. *Li Y., Li X., Zhou X. et al.* Impact of sepsis on the urinary level of interleukin-18 and cystatin C in critically ill neonates // *Pediatr. Nephrol.* 2013; 28(1): 135–144.

18. *Haase M., Bellomo R., Devarajan P. et al.* Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in Diagnosis and Prognosis in Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Meta-analysis // *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54(6): 1012–1024.

19. *Вельков В.В.* NGAL – "ренальный тропонин" – ранний маркер острого повреждения почек: актуальность для нефрологии и кардиохирургии // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011. № 4 (40). С. 24–43.

20. *Hjortrup P.B., Haase N., Wetterslev M. et al.* Clinical review: Predictive value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury in intensive care patients // *Crit. Care.* 2013, Apr 24; 17(2): 211.

21. *Makris K., Rizos D., Kafkas N. et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50(9): 1519–1532.

22. *Shapiro N.I., Trzeciak S., Hollander J.E. et al.* The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis // *Ann. Emerg. Med.* 2010; 56(1): 52–59.

23. *de Geus H.R., Betjes M.G., Schaick R.V.* et al. Plasma NGAL similarly predicts acute kidney injury in sepsis and nonsepsis // *Biomark. Med.* 2013; 7(3): 415–421.
24. *Mårtensson J., Bell M., Xu S.* et al. Association of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) with sepsis and acute kidney dysfunction // *Biomarkers.* 2013; 18(4): 349–356.
25. *Kim H., Hur M., Cruz D.N.* et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker for acute kidney injury in critically ill patients with suspected sepsis // *Clin. Biochem.* 2013; 46 (15): 1414–1418.
26. *Aydoğdu M., Gürsel G., Sancak B.* et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients // *Dis. Markers.* 2013; 34(4): 237–246.
27. *Smertka M., Wroblewska J., Suchojad A.* et al. Serum and urinary NGAL in septic newborns // *Biomed. Res. Int.* 2014: Article ID 717318, 8 pages.
28. *Di Nardo M., Ficarella A., Ricci Z.* Impact of severe sepsis on serum and urinary biomarkers of acute kidney injury in critically ill children: an observational study // *Blood. Purif.* 2013; 35(1–3): 172–176.
29. *Wheeler D.S., Devarajan P., Ma Q.* et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock // *Crit. Care. Med.* 2008; 36(4): 1297–1303.
30. *Huber W., Sauge B., Schmid R.M.* Early detection of acute kidney injury in sepsis: how about NGAL? // *Clin. Lab. Intern.* 2012. № 36. C. 10–13.

ГЛАВА 5

NT-proBNP ПРИ СЕПСИСЕ – ИНДИКАТОР СЕПТИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА И ПРЕДИКТОР НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ИСХОДОВ

При сильном воспалении нарушается гомеостаз всей сердечно-сосудистой системы, связанный с образованием большого количества провоспалительных факторов, имеющих высокую кардиотоксичность. Существенно, что развитие вентрикулярной дисфункции происходит на ранних стадиях септического шока. В итоге именно сердечная недостаточность – это наиболее сильная клиническая манифестация септического шока, а повреждение миокарда – одна из самых ранних характеристик септического шока. Все это ведет к гипоксии периферических тканей и к летальному исходу [1].

Ранние исследования показали повышение уровней BNP и NT-proBNP при септическом шоке, особенно у пациентов с вентрикулярной контрактильной недостаточностью [2].

Действительно, при сепсисе уровни BNP отрицательно коррелируют с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ). Так, при проспективном исследовании 93 пациентов с септическим шоком всех больных разделили на группы с нормальной вентрикулярной функцией (фракция выброса ЛЖ > 50%) и с нарушенной (фракция выброса ЛЖ < 50%). Показано, что при серийных измерениях уровни BNP – это надежный маркер для выявления пациентов с развивающейся дисфункцией миокарда. На пятый день после поступления уровни BNP – это прогностический маркер повышенного риска неблагоприятного исхода [3].

Что повышает уровни BNP и NT-proBNP, непосредственно развитие воспаления, или сепсис приводит к сердечной недостаточности, а уж она к повышению натрийуретических пептидов?

Механизмы повышения BNP и NT-proBNP при сепсисе

Распространенная в настоящее время точка зрения – высокие уровни BNP и NT-proBNP при сепсисе вызываются сердечной недостаточностью, вторичной по отношению к сепсису [4–5].

Действительно, в специальном исследовании показано, что бактериальная эндотоксемия и связанные с ней системная инфекция и воспаление прямым образом приводят к значительному повышению уровней NT-proBNP. Десяти здоровым добровольцам с нормальной функцией миокарда вводили эндотоксин (ЛПС) *Escherichia coli*. В течение первых 6 ч ежечасно измерялись уровни NT-proBNP и СРБ. Пиковые значения NT-proBNP наблюдались через 6 ч и достигали $40,7 \pm 7,9$ пг/мл против $16,1 \pm 3,2$ пг в контрольной группе (плацебо). Повышение уровней NT-proBNP коррелировало с повышением температуры тела и с повышением уровней СРБ [6].

Более того, как оказалось, ЛПС индуцирует в опытах *in vitro* (на кардиомиоцитах крысы) экспрессию гена, кодирующего BNP, при этом очень быстро – в течение 1 ч [7].

Действительно, у септических пациентов BNP может повышаться и при отсутствии сердечной недостаточности, при этом раньше, чем уровни СРБ и по причине развития воспаления, а не из-за дисфункции ЛЖ. Так, у 21 пациента с сепсисом или септическим шоком проводили эхокардиографию и измерение целого комплекса биомаркеров. Средние уровни BNP коррелировали с уровнями СРБ, ИЛ-1 и ИЛ-6 при поступлении, а также в течение госпитализации и при выписке и были самыми высокими у невыживших пациентов. Принципиально, что как при поступлении, так и при выписке систолическая дисфункция ЛЖ отсутствовала (среднее значение фракции выброса (%) при поступлении составляло $55,1 \pm 21,7$ против $61,3 \pm 8,6$ при выписке. Более того, провоспалительные цитокины могут прямым образом стимулировать секрецию BNP миокардом. В опытах *in vitro* показано, что при сепсисе уровень ИЛ-1-бета повышает синтез BNP клетками миокарда. Крайне принципиально, что при сепсисе уровень ИЛ-6 повышается в 100 раз сильнее, чем при сердечной недостаточности как таковой. Таким образом, повышение тяжести воспаления и повышение уровней провоспалительных цитокинов прямым образом связаны с повышением BNP при сепсисе и септическом шоке [8].

Наблюдалось 24 пациента с тяжелым сепсисом и 51 пациент с острой сердечной недостаточностью. При поступлении уровни (нг/л) маркеров составляли: 1) BNP: при сепсисе – 572 (13–1300), при сердечной недостаточности – 581 (6–1300); 2) NT-proBNP: при сепсисе – 6526 (198–70000), при сердечной недостаточности – 4300 (126–70000). Таким образом, несмотря на значительные отличия в гемодинамических показателях между пациентами с сепсисом и пациентами с сердечной недостаточностью их уровни BNP и NT-proBNP были сильно повышены и притом сходным образом [9].

В целом, повышение уровней BNP и NT-proBNP при тяжелом сепсисе и септическом шоке может быть вызвано синергическим действием эндотоксинов и провоспалительных цитокинов. Согласно мно-

гочисленным исследованиям BNP и NT-proBNP могут применяться и как индикаторы сердечной недостаточности, вторичной по отношению к сепсису, и как прогностические показатели неблагоприятных исходов.

Систолическая и диастолическая дисфункция при сепсисе

В сравнительно недавнем исследовании при наблюдении 18 септических пациентов, находящихся в ОИТ, было обнаружено, что уровни NT-proBNP у них были значительно повышены, а показатели систолической функции понижены. Авторы полагают, что "повышенные при сепсисе уровни NT-proBNP являются маркером повышенной систолической дисфункции" [10].

В другом, более раннем исследовании наблюдалось 10 детей, поступивших в ОИТ с сепсисом или с дисфункцией ЛЖ (согласно эхокардиографии). Уровни NT-proBNP (медиана, пг/мл) составляли: при сепсисе – 6064 (495–60417), при дисфункции ЛЖ – 65630 (15125–288000) – повышение в 10 раз (!). Значение AUC ROC для диагностики острой дисфункции ЛЖ с помощью NT-proBNP составляло 0,9. При этом уровни NT-proBNP у детей с сепсисом и нарушенной систолической функцией не отличались от таковых у детей с сепсисом и нормальной систолической функцией [11].

При наблюдении 51 онкологического пациента с септическим шоком смертность в течение 1 года составила 51% (26 больных). При трансторакальной эхокардиографии было выявлено, что у 17 пациентов имеется дисфункция ПЖ, у 18 – диастолическая дисфункция ЛЖ, у 11 кардиальной дисфункции не обнаружено.

В течение первых трех дней пребывания в ОИТ уровни NT-proBNP у пациентов с кардиальной дисфункцией были значительно выше, чем у пациентов без таковой. Многофакторный анализ показал, что в первые 24 ч после постановки диагноза септического шока уровни NT-proBNP > 6624 пг/мл предсказывали смертность в ОИТ с чувствительностью 86% и специфичностью 77%, положительным предиктивным значением 79%, отрицательным предиктивным значением 85% и точностью 81%.

Авторы полагают, что "у онкологических пациентов уровни NT-proBNP в первые 24 ч после диагностирования септического шока могут применяться для выявления больных с высоким риском неблагоприятных исходов" [12].

В проспективном исследовании при наблюдении 262 пациентов ОИТ с сепсисом или септическим шоком на ранних стадиях заболевания проводилась эхокардиография. Повышенный риск смертности составлял: 1) при систолической дисфункции – 2,9; 2) при диастолической дисфункции – 6,0 и 3) при комбинированной систолической

и диастолической дисфункции – 6,2. Медианные уровни NT-proBNP у таких пациентов составляли 5762 (1001–15962) пг/мл. Главным предиктором смертности при сепсисе и септическом шоке являлась диастолическая дисфункция. Авторы полагают, что "пациенты с сепсисом и септическим шоком часто страдают от диастолической дисфункции и что диастолическая дисфункция – самый сильный и независимый предиктор ранней смертности даже после поправок на показатели шкалы APACHE II" [13].

Клиническое значение измерения уровней BNP и NT-proBNP при сепсисе

Основная цель измерения уровней BNP и NT-proBNP при сепсисе – оценка риска неблагоприятных исходов. О целесообразности таких измерений говорят результаты многочисленных исследований. Так, при определении уровней BNP у 252 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, повышенные уровни BNP (> 100 пг/мл) были обнаружены при поступлении у 42% пациентов и у 69% через 24 ч.

Более того, BNP > 210 пг/мл, измеренный через 24 ч после поступления – это наиболее сильный и независимый предиктор повышенной смертности с чувствительностью 79% и специфичностью 59%.

В целом, с повышением BNP повышается и риск смерти. Полагается, что при сепсисе "измерение BNP – это полезное дополнение для раннего выявления, стратификации, назначения терапии и прогнозирования состояния пациентов с высоким риском неблагоприятным исходом" [14].

В раннем исследовании 17 септических пациентов было показано, что при поступлении уровни NT-proBNP составляли: у невыживших – 3439 пмоль/л; у выживших – 1009 пмоль/л, в контрольной группе – 200 пмоль/л [15].

При наблюдении 57 септических пациентов было установлено, что при уровнях NT-proBNP > 1400 пмоль/л риск смертности возрастал в 3,9 раза [16].

Весьма показательны данные о связи уровней BNP с тяжестью сепсиса и неблагоприятным прогнозом независимо от застойной сердечной недостаточности. Наблюдались 13 пациентов с септическим шоком, 18 – с ранними стадиями сепсиса, контрольная группа составляла 18 индивидов. Ни у кого из наблюдаемых лиц не было ни застойной сердечной недостаточности, ни почечной. При поступлении с септическим шоком уровни BNP были самыми высокими, коррелировали с показателями по шкале SOFA и прогнозировали выживаемость [17].

При наблюдении 22 пациентов с септическим шоком и 11 с тяжелым сепсисом уровни BNP во второй день после поступления составляли 987 ± 160 пг/мл, в контрольной группе – $7 \pm 0,3$ пг/мл. Оптимальный пограничный уровень для предсказания смертности был равен 650 пг/мл на второй день после поступления с чувствительностью 92% и специфичностью 80% [18].

В более масштабном исследовании при наблюдении 233 септических пациентов (без предшествовавших ССЗ) оказалось, что уровни NT-proBNP у всех больных были повышены и положительно коррелировали с уровнями воспалительных цитокинов. При этом у невыживших уровни NT-proBNP были значительно выше, чем у выживших. Полагается, что "уровни NT-proBNP у септических пациентов – это предиктор исхода, независимый от других показателей" [19].

В многоцентровом проспективном обсервационном исследовании 254 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком, поступивших в 24 различных ОИТ Финляндии (FINNSEPSIS study) было показано, что исходные уровни NT-proBNP у невыживших составляли 7908 пг/мл против 3479 пг/мл у выживших. Такая разница сохранялась в течение 72 ч. Авторы полагают, что "на 3-й день после поступления пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком в ОИТ уровни NT-proBNP являются прогностическими маркерами смертности" [20].

В относительно недавнем исследовании оценивалась прогностическая эффективность уровней NT-proBNP в комбинациях с показателями по шкале SOFA. Наблюдалось 49 пациентов, поступивших в ОИТ с острым повреждением легких/острым респираторным дистресс-синдромом (acute lung injury – ALI/acute respiratory distress syndrome – ARDS), сопутствующим септическим шоком и находящихся на ИВЛ.

Медианные уровни NT-proBNP (пг/мл) составляли:

- при поступлении – 3999 у выживших против 2819 у невыживших;
- в первый день – 4495 у выживших против 5397 у невыживших;
- во второй день – 2325 у выживших против 14173 у невыживших.

Таким образом, NT-proBNP достоверно повышался по сравнению с исходными уровнями только у невыживших пациентов. Степень повышения NT-proBNP на второй день была линейно связана с повышением риска 28-дневной смертности. Значения AUC ROC для прогнозирования смертности во второй на день составляли: для SOFA – 0,74 и для SOFA + степень повышения NT-proBNP (согласно % повышения) – 0,85.

Авторы полагают, что "у пациентов с острым повреждением легких/острым респираторным дистресс-синдромом и сопутствующим

щим септическим шоком тенденция повышения NT-proBNP (в %) имеет большее прогностическое значение, чем абсолютные значения концентрации этого маркера. Комбинация степени повышения NT-proBNP (в %) и показателей SOFA обеспечивает большую точность прогнозирования, чем оба показателя по отдельности" [21].

В специальном исследовании уровни BNP и NT-proBNP измерялись у 96 новорожденных с септицемией, которые были разделены на группы с миокардиальными нарушениями и без таковых. Показано, что на второй день после поступления уровни BNP и NT-proBNP были повышены у новорожденных с септицемией и миокардиальными нарушениями, особенно сильно – у недоношенных. На пятый день уровни NT-proBNP составляли $315,5 \pm 69,7$ пмоль/л в группе с повреждениями миокарда против $179,3 \pm 27,5$ в группе без повреждений миокарда; а уровни BNP составляли $215,5 \pm 69,6$ против $119,3 \pm 37,4$ соответственно. Авторы полагают, что "у новорожденных с септицемией NT-proBNP может быть полезным показателем для диагностики миокардиальных повреждений и должен широко использоваться в неонатальном ОИТ" [22].

Клиническое значение BNP и NT-proBNP при сепсисе: мета-анализ

Проанализированы результаты 12 исследований, включавших 1865 септических пациентов. Установлено, что повышенные уровни натрийуретических пептидов действительно достоверно связаны с повышением риска смертности, при этом отношение рисков составляет 8,65. В частности, повышенные уровни BNP связаны с отношением рисков смертности, составляющим 10,44, а повышенные уровни NT-proBNP с отношением рисков, составляющим 6,2. Авторы делают вывод, что "повышенные уровни BNP или NT-proBNP являются сильным предиктором смертности септических пациентов" [23].

Итак, уровни BNP и NT-proBNP сильно повышены на ранней стадии септического шока, связаны с развитием систолической и диастолической дисфункции миокарда и являются прогностическими по отношению к неблагоприятным исходам.

Литература

1. Court O., Kumar A., Parrillo J. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock // Crit. Care 6. 2000. 500–508.
2. Witthaut R., Busch C., Fraunberger P. Plasma atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide are increased in septic shock: Impact of interleukin-6 and sepsis as associated left ventricular dysfunction // Intensive Care Med. 2003; 29: 1696–1702.
3. Post F., Weilemann L.S., Messow C.M. B type natriuretic peptide as a marker for sep-

sis induced myocardial depression in intensive care patients // *Crit. Care. Med.* 2008; 36(11): 3030–3037.

4. Roch A. What does high NT-proBNP mean in septic shock patients? A part of the puzzle // *Crit. Care.* 2007; 11(2): 122.

5. Li N., Zhang Y., Fan S. et al. BNP and NT-proBNP levels in patients with sepsis. *Front Biosci* (Landmark Ed). 2013; 18: 1237–1243.

6. Vila G., Resl M., Stelzeneder D. et al. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men // *J. Appl. Physiol.* 2008; 105(6): 1741–1745.

7. Tomaru K.I., Arai M., Yokoyama T. et al. Transcriptional activation of the BNP gene by lipopolysaccharide is mediated through GATA elements in neonatal rat cardiac myocytes // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2002; 34(6): 649–659.

8. Shor R., Rozenman Y., Bolhinsky A. et al. BNP in septic patients without systolic myocardial dysfunction // *Eur. J. Intern. Med.* 2006; 17: 536–540.

9. Rudiger A., Gasser S., Fischler M. et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure // *Crit. Care. Med.* 2006; 34(8): 2140–2144.

10. Hartemink K.J., Twisk J.W., Groeneveld A.B. et al. High circulating N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with greater systolic cardiac dysfunction and nonresponsiveness to fluids in septic vs nonseptic critically ill patients // *J. Crit. Care.* 2011; 26(1): 108. e1–8.

11. Fried I., Bar-Oz B., Algur N. et al. Comparison of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in critically ill children with sepsis versus acute left ventricular dysfunction // *Pediatrics.* 2006; 118(4): e1165–1168.

12. Mokart D., Sannini A., Brun J.P. et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide as an early prognostic factor in cancer patients developing septic shock // *Crit. Care.* 2007; 11(2): R37.

13. Landesberg G., Gilon D., Meroz Y. et al. Diastolic dysfunction and mortality in severe sepsis and septic shock // *Eur. Heart. J.* 2012; 33(7): 895–903.

14. Rivers E.P., McCord J., Otero R. Clinical utility of B-type natriuretic peptide in early severe sepsis and septic shock // *J. Intensive Care Med.* 2007; 22 (6): 363–373.

15. Hoffmann U., Brueckmann M., Bertsch T. et al. Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients // *Clin. Lab.* 2005; 51(7–8): 373–379.

16. Hoffmann U., Brueckmann M. A new language of natriuretic peptides in sepsis? // *Crit. Care Med.* 2008; 36(9): 2686–2687.

17. Kandil E., Burack J., Sawas A. et al. B-type natriuretic peptide. A Biomarker for the Diagnosis and Risk Stratification of Patients With Septic Shock // *Arch. Surg.* 2008; 143(3): 242–246.

18. Ueda S., Nishio K., Akai Y. et al. Prognostic value of increased plasma levels of brain natriuretic peptide in patients with septic shock // *Shock.* 2006; 26 (2): 134–139.

19. Kotanidou A., Karsaliakos P. Prognostic importance of increased plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in a large noncardiac, general intensive care unit population // *Shock.* 2009; 31(4): 342–347.

20. Varpula M., Pulkki K., Karlsson S. Predictive value of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* 2007; 35(5): 1277–1283.

21. Park B.H., Park M.S., Kim Y.S. et al. Prognostic utility of changes in N-terminal pro-brain natriuretic Peptide combined with sequential organ failure assessment scores in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome concomitant with septic shock // *Shock.* 2011, Aug; 36(2): 109–114.

22. Dong X.Y., Hui Y.C., Shen Y. Diagnostic value of plasma brain natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in myocardial injury of neonatal septicemia // (*Abstarct*) *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2009; 47(6): 462–465.

23. Wang F., Wu Y., Tang L., Zhu W. et al. Brain natriuretic peptide for prediction of mortality in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* 2012; 16(3): R74.

ГЛАВА 6

ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ ТРОПОНИН ПРИ СЕПСИСЕ – МАРКЕР КАРДИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Что такое высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов

Измерение кардиальных тропонинов – классический тест для диагностики инфарктов миокарда (ИМ) у пациентов, поступающих с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). Внедренные в последние несколько лет в мировую практику методы высокочувствительного измерения тропонинов привели к резкому повышению эффективности выявления как острых, так и хронических дисфункций миокарда [1–3]. Высокочувствительные hs-тесты (hs – high sensitive – высокочувствительный) измеряют *наноколичества* циркулирующих тропонинов, при этом, даже у практически здоровых лиц выявляют нормальные уровни тропонинов, которые составляют 1–5 нг/л [1]. Многочисленные международные исследования показали, что измерение динамики повышения высокочувствительных тропонинов в течение двух–трех часов после поступления с признаками ОКС выявляет значительно большее количество случаев ИМ без элевации ST сегмента (ИМБСТ), чем обычные тропониновые тесты. В целом, высокочувствительные тропонины реклассифицируют большое количество случаев, ранее неправомочно считавшихся нестабильной стенокардией, в диагноз ИМБСТ. Это, свою очередь, при проведении адекватного вмешательства, снижает количество неблагоприятных исходов (повторные ИМ, летальность) практически в два раза [1]. Общепризнанная высокая диагностическая эффективность высокочувствительных тропонинов привела к тому, что 24 августа 2012 года было принято Третье Всеобщее Определение Инфаркта Миокарда, которое рекомендуют в качестве основного лабораторного теста применение именно высокочувствительного измерения кардиальных тропонинов [2].

Высокочувствительное измерение тропонинов рекомендуется:

- 1) для раннего выявления ИМ при поступлении с симптомами ОКС;
- 2) для диагностики периоперационных ИМ (ПОИМ), связанных как с кардиохирургией, так и с некардиальной хирургией [2].

Согласно международным согласованным рекомендациям [3] для ранней диагностики ИМБСТ рекомендуется следующий алгоритм высокочувствительного измерения тропонинов:

- 1) в момент поступления пациентов с признаками ОКС и при отсутствии четких признаков элевации ST-сегмента на ЭКГ и
- 2) через 3 ч после первого измерения.

ИМБСТ диагностируется *при положительной динамике* уровней высокочувствительного тропонина, критерии которой установлены международными рекомендациями [3], рис. 17.

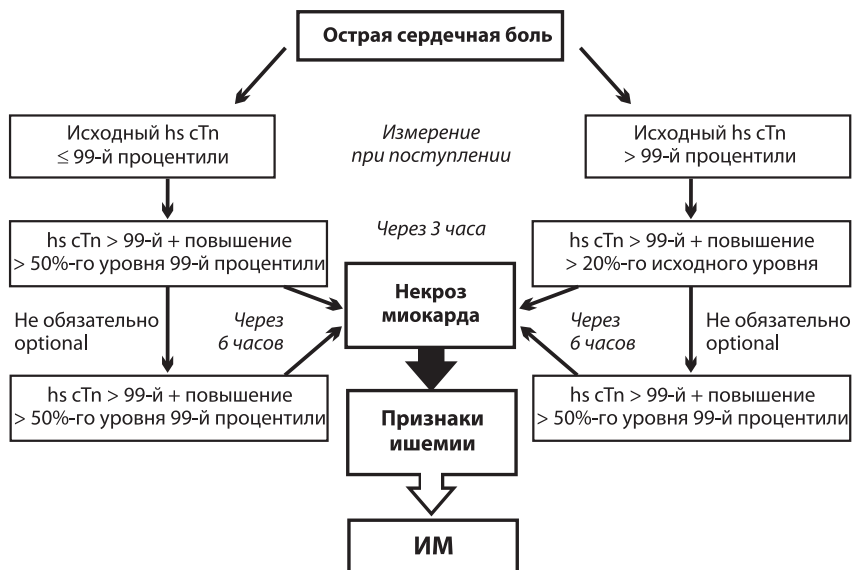


Рис. 17. Алгоритм диагностики ИМ при поступлении с симптомами ОКС [3]

При кардиальной и некардиальной хирургии применение высокочувствительных тропонинов выявляет пациентов с высоким предоперационным риском развития ПОИМ и диагностирует значительно большее количество случаев ПОИМ, чем стандартные тропониновые тесты [4].

Неишемически повышенные высокочувствительные тропонины – показатель чрезвычайно опасного структурного повреждения миокарда

Большая часть пациентов, поступающих с подозрением на ОКС, имеет повышенные уровни тропонинов, вызванные неишемичес-

кими причинами, связанными со структурными повреждениями миокарда различной этиологии. Примерно 75% лиц, поступающих с подозрением на ОКС, вообще не имеют повышенных уровней тропонинов. Из оставшихся 25% лиц с повышенными высокочувствительными тропонинами примерно половина имеют ишемическое повышение тропонинов, а другая половина – неишемическое. Более того, при равной степени повышения высокочувствительных тропонинов риск летальности у пациентов с неишемически повышенными тропонинами почти в два раза выше, чем при их ишемическом повышении [5].

Таким образом, кроме раннего выявления большего количества пациентов с ИМБСТ, высокочувствительные тропонины выявляют еще большее количество лиц с неишемическими структурными повреждениями миокарда, имеющими риск летальности в два раза превышающий таковой у лиц с ишемическими повышенными высокочувствительными тропонинами.

Существующие международные рекомендации позволяют проводить надежную дифференциальную диагностику ишемического и неишемического повышения высокочувствительных тропонинов. При серийных измерениях после поступления пациента с признаками ОКС:

- 1) положительная динамика высокочувствительных тропонинов свидетельствует об ишемической этиологии,
- 2) постоянство или снижение их повышенных уровней – о неишемической [3].

Какими бы не были причины повышенных высокочувствительных тропонинов – это плохой прогноз и прямое указание на необходимость проведения адекватных мероприятий.

Высокочувствительные тропонины при сепсисе и септическом шоке

У 30–80% пациентов с ССВО, сепсисом и септическим шоком повышаются креатининкиназа МБ и кардиальные тропонины. При этом у большинства таких пациентов предшествовавших заболеваний коронарных артерий не наблюдалось. Полагается, что развитие миокардиальной дисфункции при ССВО, сепсисе и септическом шоке является широко распространенным осложнением этих патологий, связанным с повышением риска неблагоприятных исходов [6].

Что касается механизмов, которые могут приводить к септической кардиальной дисфункции, то, как полагается, что они могут следующими [6]:

- нарушение баланса поступления/потребления кислорода – ишемия; при сепсисе резко повышаются метаболические потребности для обеспечения кардиальной функции, а развитие гипотензии, связанной с сепсисом, приводит к снижению коронарного перфузионного давления, что снижает поток крови к кардиомиоцитам и ведет к выходу тропонинов в кровоток;

- выход из миоцитов цитозольного пула тропонинов; кардиальные тропонины существуют в двух пулах: 1) структурном, связанном с миофибриллами и 2) в цитозольном, в котором находятся в не связанном с миофибриллами состоянии. Количество тропонинов в цитозоле в 35 раз меньше, чем в миофибриллах. Полагается, что при стрессовом состоянии, связанном с сепсисом, цитозольные тропонины выходят из миоцитов даже при отсутствии повреждений миофибрилл;

- миокардиты; бактериальные миокардиты, как полагается, могут приводить к выходу тропонинов в циркуляцию при отсутствии повреждений коронарных артерий. При грамотицидабельной бактериемии и сепсисе повышение уровней цитокинов и эндотоксинов может приводить к снижению функции миокарда и вентрикулярной дилатации;

- свободные радикалы и активные формы кислорода, образуемые из-за активации при сепсисе митохондриальных функций, могут повреждать клетки миокарда и приводить к их апоптозу с последующим высвобождением тропонинов в кровоток [6].

Мета-анализ результатов 13 исследований, включавших 1227 септических пациентов, показал, что у 61% таких больных были повышенные уровни тропонинов (стандартные, не высокочувствительные тесты). Наличие у пациентов повышенных тропонинов повышало риск общей смертности в 1,91 раза [7].

А что покажут высокочувствительные тропонины при сепсисе?

Наблюдали 28 пациентов с острыми инфекциями, а именно: 17 с пневмонией, 7 с инфекциями мочевого тракта, 2 с рожистым воспалением, 1 с септическим артритом и 1 с инфекционным холециститом, контрольная группа – 36 пациентов, поступивших с подозрением на ОКС и без признаков острых инфекций.

Медианные уровни высокочувствительного тропонина I (hscTnI) составляли 12,3 (4,7–39,3) нг/л против 4,1 (3,2–9,7) нг/л в контрольной группе. При этом количество пациентов с уровнями hscTnI, превышавшими 99-ую перцентиль составило: при инфекциях – 29% и в контрольной группе – 3%. Авторы полагают, что "среди пациентов с острыми инфекциями hscTnI выявляет больных с повреждением миокарда и имеющих повышенный риск неблагоприятных осложнений" [8].

В сравнительно раннем исследовании было показано, что стандартные тропонины были положительными у 60% септических пациентов, а высокочувствительные – у 100%. При этом, у неживших пациентов уровни hscTnT были выше, чем у выживших. Самые высокие исходные уровни hscTnT были у пациентов с септическим шоком. Авторы полагают, что "высокие уровни hscTnT могут быть ранним маркером септического шока" [9]. В другом исследовании, среди 313 септических пациентов, поступивших в ОИТ, у 197 (62,9%) был повышен hscTnT, при этом более высокое повышение hscTnT было положительно связано с тяжелым сепсисом и септическим шоком, с высокими баллами по шкале APACHE II и со снижением выживаемости [10].

Весьма показательны результаты проспективного наблюдения 49 пациентов ОИТ с ССВО и септическим шоком, при котором проводилось измерение уровней hscTnT и диагностика кардиальных функций с помощью трансторакальной эхокардиографии и тканевой доплерографии. Единственными параметрами, которые стратифицировали пациентов на выживших и неживших, были уровни hscTnT – 60 (17,0–99,5) против 168 (89,8–358) нг/л, соответственно, и показатели по шкалам APACHE II и SOFA. Многофакторный анализ показал, что "только уровни hscTnT являются предиктором смертности пациентов с септическим шоком в течение 1 года" [11].

В другом исследовании при наблюдении 106 пациентов, поступивших с сепсисом и септическим шоком, проводились измерение hscTnT и эхокардиография. Как оказалось, с повышенными уровнями hscTnT коррелировали: 1) диастолическая дисфункция левого желудочка, 2) дилатация правого желудочка, 3) показатели по шкале APACHE II, 4) низкие значения СКФ. Внутрибольничная смертность составила 39% (41 пациент) и она была связана высокими уровнями hscTnT. Авторы полагают, что "повышение уровней hscTnT связано с диастолической дисфункцией ЛЖ и дилатацией правого желудочка что, похоже, объясняет связь hscTnT со смертностью при септическом шоке и сепсисе" [12].

Весьма показательно специальное проспективное исследование пациентов, поступивших ОИТ с сепсисом. У неживших (n = 23) уровни hscTnT (медиана) составили 57 (25–90) нг/л против 15 (7–28) нг/л у выживших (n = 269). При этом у пациентов с hscTnT в нижней четверти была самая высокая выживаемость. Риск смертности (по сравнению с таковым во второй четверти) составлял: при hscTnT в третьей четверти – 2,2, при hscTnT в четвертой четверти – 5,8, отрицательное предиктивное значение – 99%. Авторы делают вывод, что "у пациентов ОИТ с подозреваемой инфекцией рутинно измеряемый биомаркер hscTnT является независимым предиктором внутрибольничной смертности, имеющим отличную дискриминирующую точность" [13].

Таким образом, высокочувствительный тропонин – весьма эффективный маркер кардиальной дисфункции у септических пациентов, отражающий ее тяжесть, прогнозирующий исходы и крайне полезный для мониторинга кардиальной дисфункции при терапии сепсиса.

Литература

1. Вельков В.В. Революция в кардиологии; высокочувствительное измерение кардиальных тропонинов: "тропонин-отрицательных больше нет" // Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2011. № 4 (40). С. 24–43.
2. Вельков В.В. Третье всеобщее определение инфаркта миокарда: решающее значение высокочувствительных тропонинов // Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2013. № 4. С. 66–78.
3. Thygesen K., Mair J., Giannitsis E. et al. How to Use High-Sensitivity Cardiac Troponins in Acute Cardiac Care // Eur. Heart. J. 2012; 33(18): 2252–2257.
4. Вельков В.В. Периоперационные инфаркты миокарда при некардиальной хирургии: диагностическое значение высокочувствительных тропонинов и натрийуретических пептидов // Клинико-лабораторный консилиум. 2014. № 1 (48). С. 30–45.
5. Вельков В.В. Ишемическое и неишемическое повышение высокочувствительных тропонинов: интерпретация, оценка рисков, терапия // Клинико-лабораторный консилиум. 2013. № 2–3(46). С. 20–38.
6. Hussain N. Elevated cardiac troponins in setting of systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock // ISRN Cardiol. 2013; 723435.
7. Bessière F., Khenifer S., Dubourg J. et al. Prognostic value of troponins in sepsis: a meta-analysis // Intensive Care Med. 2013; 39(7): 1181–1189.
8. Lippi G., Margapoti R., Aloe R. et al. Highly-sensitive troponin I in patients admitted to the emergency room with acute infections // Eur. J. Intern. Med. 2013; 24(5): e57–58.
9. Røsjø H., Varpula M., Hagve T.A. et al. Circulating high sensitivity troponin T in severe sepsis and septic shock: distribution, associated factors, and relation to outcome // Intensive Care Med. 2011; 37(1): 77–85.
10. Wilhelm J., Hettwer S., Schuermann M. et al. Elevated troponin in septic patients in the emergency department: frequency, causes, and prognostic implications // Clin. Res. Cardiol. 2014, Feb 18.
11. Bergenzaun L., Ohlin H., Gudmundsson P. et al. High-sensitive cardiac Troponin T is superior to echocardiography in predicting 1-year mortality in patients with SIRS and shock in intensive care // BMC Anesthesiol. 2012; 12: 25.
12. Landesberg G., Jaffe A.S., Gilon D. et al. Troponin Elevation in Severe Sepsis and Septic Shock: The Role of Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Right Ventricular Dilatation // Crit. Care. Med. 2013, Dec. 20.
13. de Groot B., Verdoorn R.C., Lameijer J. et al. High-sensitivity cardiac troponin T is an independent predictor of in-hospital mortality in emergency department patients with suspected infection: a prospective observational derivation study // Emerg. Med. J. 2013, Aug. 21.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

1. ***C-реактивный белок*** – неспецифический маркер воспаления, повышается как при ССВО, так и при сепсисе, полезен для оценки тяжести воспалительного процесса безотносительно к его этиологии.

2. ***Прокальцитонин*** – маркер сепсиса, на ранних стадиях развития воспаления (24–48 ч) может повышаться вне зависимости от его этиологии; мониторинг прокальцитонина может не отражать действительную тяжесть сепсиса и не прогнозировать его рецидивы.

3. ***Пресепсин*** – ранний маркер развития сепсиса, со 100% надежностью, подтверждаемой гемокультурами, диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов; прогнозирует исходы; 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 временно нормализуются.

4. ***Д-димер*** – при поступлении с признаками сепсиса, оценивает его тяжесть и прогнозирует исходы; при совместном измерении с протеином С оценивает риск развития ДВС синдрома.

5. ***Цистатин С*** – при измерении в крови отражает тяжесть сепсиса, при измерении в моче маркер развития септического ОПП.

6. ***NGAL*** – при измерении в крови отражает тяжесть сепсиса, при измерении в моче – эффективный маркер диагностики и мониторинга септического ОПП.

7. ***NT-proBNP*** – маркер систолической и диастолической дисфункции миокарда при тяжелом сепсисе и септическом шоке, прогнозирует неблагоприятные исходы.

8. ***Высокочувствительный тропонин*** – эффективный маркер септического повреждения миокарда.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ НАБОРЫ И ПРИНАДЛЕЖНОСТИ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ МАРКЕРОВ СЕПСИСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

1. Измерение СРБ

Иммунотурбидиметрические наборы и контрольные материалы для определения СРБ

"DiaSys", Германия

Кат. №	Название набора, характеристика	Фасовка
1 7002 99 10 935	С-реактивный белок (CRP FS) Метод количественный иммунотурбидиметрический Конечная точка БИРЕАКТИВ Эффект прозоны не наблюдается до 2000 мг/л Линейность до 250 мг/л 340 нм, Hg 334 нм	48 мл (2×20 мл + 1×8 мл)
1 7000 33 00 888	TruCal CRP Калибратор С-реактивного белка <i>уровень 1</i>	1×1 мл
1 7000 34 00 888	TruCal CRP Калибратор С-реактивного белка <i>уровень 2</i>	1×1 мл
1 7000 35 00 888	TruCal CRP Калибратор С-реактивного белка <i>уровень 3</i>	1×1 мл
1 7000 36 00 888	TruCal CRP Калибратор С-реактивного белка <i>уровень 4</i>	1×1 мл
1 7000 37 00 888	TruCal CRP Калибратор С-реактивного белка <i>уровень 5</i>	1×1 мл
5 9500 99 10 046	TruLab Protein Level 1* Контрольная сыворотка специфических белков <i>уровень 1</i>	1×1 мл
5 9510 99 10 046	TruLab Protein Level 2 Контрольная сыворотка специфических белков <i>уровень 2</i>	1×1 мл
5 9600 99 10 045	TruLab CRP Level 1 Контрольная сыворотка С-реактивного белка <i>уровень 1</i>	1×2 мл
5 9610 99 10 045	TruLab CRP Level 2 Контрольная сыворотка С-реактивного белка <i>уровень 2</i>	1×2 мл

* Сыворотка TruLab Protein рекомендуется при измерении нескольких специфических белков одновременно, например: СРБ, РФ, АСО, иммуноглобулины и др. Для контроля качества измерений только СРБ рекомендуются сыворотки TruLab CRP (уровень 1 и уровень 2).

Кат. №	Название набора, характеристика	Фасовка
1 7045 99 10 930	С-реактивный белок универсальный/высокочувствительный (CRP U-hs FS) (U-hs: universal and high sensitive) Метод количественный иммунотурбидиметрический, усиленный частицами БИРЕАКТИВ Диапазон измерения универсальный 0,3–350 мг/л Высокочувствительный диапазон 0,05–20 мг/л Эффект прозоны не наблюдается до 800 мг/л 800/505 нм (бихроматический метод)	120 мл (3×20 мл + 3×20 мл)
1 7040 99 10 059	TruCal CRP U Калибратор С-реактивного белка универсальный (5 уровней)	5×1 мл
1 7080 99 10 059	TruCal CRP hs Калибратор С-реактивного белка высокочувствительный (5 уровней)	5×1 мл
5 9730 99 10 046	TruLab CRP hs Level 1 Контрольная сыворотка высокочувствительного С-реактивного белка <i>уровень 1</i>	1×1 мл
5 9740 99 10 046	TruLab CRP hs Level 2 Контрольная сыворотка высокочувствительного С-реактивного белка <i>уровень 2</i>	1×1 мл
5 9600 99 10 045	TruLab CRP Level 1 Контрольная сыворотка С-реактивного белка <i>уровень 1</i>	1×2 мл
5 9610 99 10 045	TruLab CRP Level 2 Контрольная сыворотка С-реактивного белка <i>уровень 2</i>	1×2 мл

Иммунохроматографические экспресс-тесты

"VEDALAB", Франция

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
34001	СРБ тест (CRP Test (CRP-Check-1))	Полуколичественный бесприборный экспресс-тест для определения СРБ в пробах сыворотки, плазмы или цельной крови. Интервалы измерения: ниже 5; 5–10 и выше 10 мг/л. Время анализа 5–10 мин. Референтная норма: ниже 5 мг/л	20
34091-3L	СРБ Тест для экспресс-анализатора (CRP-Check-1 For reader use only)	Приборный количественный экспресс-тест для количественного определения СРБ в сыворотке, плазме и цельной крови. Линейный диапазон определения 2,5–400 мкг/мл. Время анализа 15 мин. Cut-off уровень для исключения острого воспаления – 5 мг/л. Предназначен для экспресс-анализатора "Easy Reader" ("VEDALAB", Франция)	20

Латексные экспресс-тесты

"VEDALAB", Франция

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
L-99050	СРБ прямой латексный тест (CRP Direct Latex)	Бесприборный полуколичественный тест для определения С-реактивного белка в сыворотке и плазме крови. Чувствительность от 6 мкг/мл. Контроли положительный и отрицательный, подложка, мешалки. Время анализа не более 3 мин. Cut-off уровень для исключения острого воспаления – 6 мг/л	100

2. Измерение ПКТ

Иммунохроматографические экспресс-тесты

"BRAHMS", Германия

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
106.025	Прокальцитонин Экспресс-Тест РСТ-Q	Полуколичественный бесприборный экспресс-тест для определения прокальцитонина в сыворотке, плазме или цельной крови. Интервалы измерения: менее 0,5 нг/мл; 0,5–<2 нг/мл; 2 < 10 нг/мл; более 10 нг/мл. Клиническая чувствительность 90–92%, клиническая специфичность 92–98%. Время анализа 30 мин. Cut-off уровень для исключения острого воспаления – менее 0,5 нг/мл	25

3. Измерение ПСП

Иммунохемилюминесцентный тест

"LSI Medience Corporation", Япония

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
PF1201-K	Тест-система для определения Пресепсина PATHFAST (PATHFAST Presepsin)	Для количественного определения пресепсина в плазме и цельной крови. Диапазон определения 20–20 000 пг/мл. Время анализа 17 мин. Референтный уровень 320 пг/мл (233–363) (95-я перцентиль, n = 119). Предварительный cut-off для исключения сепсиса – 600 пг/мл. Для иммунохемилюминесцентного анализатора "PATHFAST" ("LSI Medience Corporation", Япония)	60

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
PF0201C	Пресепсин контроль PATHFAST (PATHFAST Presepsin Control)	Леофилизованный контрольный материал 2-х уровней	4 фл.

4. Измерение Д-димера

Иммунохемилюминесцентный тест

"LSI Medience Corporation", Япония

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
PF1051-K	Тест-система для определения Д-димера PATHFAST (PATHFAST D-Dimer)	Для количественного определения Д-димера в плазме и цельной крови. Диапазон определения 0,005–5 мкг/мл ФЭЕ. Время анализа 17 мин. Референтный уровень 0,036–0,708 мкг/мл ФЭЕ (97,5 процентиль, n = 73). Предварительный cut off уровень для исключения тромбоэмболии – 0,5 мкг/мл ФЭЕ (пациенты с легочной эмболией, n = 60). Для иммунохемилюминесцентного анализатора "PATHFAST" ("LSI Medience Corporation", Япония)	60

Иммунохроматографические экспресс-тесты

"VEDALAB", Франция

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
72051	Д-Димер тест (D-Dimer Test (D-Dimer-Check-1))	Качественный бесприборный экспресс-тест для определения Д-димера в сыворотке, плазме или цельной крови. Пороговая чувствительность 400 нг/мл ФЭЕ. Время анализа 10–15 мин	20
72091	Д-Димер Тест для экспресс-анализатора (D-Dimer-Check-1 For reader use only)	Приборный количественный экспресс-тест для определения Д-димера в сыворотке, плазме и цельной крови. Линейный диапазон определения 250–5000 нг/мл ФЭЕ. Время анализа 15 мин. Пороговое значение (cut-off) для исключения тромбозов – 400 нг/мл ФЭЕ. Для экспресс-анализатора "Easy Reader" ("VEDALAB", Франция)	20

Иммунотурбидиметрический тест и контрольные материалы для определения Д-димера для биохимических анализаторов

"DiaSys", Германия

Кат. №	Название набора, характеристика	Фасовка
1 7268 99 10 935	Д-димер (D-Dimer FS) Метод количественный иммунотурбидиметрический с латексным усилением БИРЕАКТИВ Линейность 0,2–8,7 мкг FEU/мл Пороговое значение (cut-off) для исключения тромбозов – 0,5 FEU/мл Эффект прозоны не наблюдается до 50 мкг FEU/мл 570 нм	32 мл (2×12 мл + 1×8 мл)
1 7260 99 10 047	TruCal D-Dimer Калибратор Д-димера	1×1 мл
5 9810 99 10 073	TruLab D-Dimer Level 1 Контрольная сыворотка Д-димера <i>уровень 1</i>	2×0,5 мл + + 2,5 мл разбавитель
5 9820 99 10 073	TruLab D-Dimer Level 2 Контрольная сыворотка Д-димера <i>уровень 2</i>	2×0,5 мл + + 2,5 мл разбавитель

Тесты для определения Д-димера ручным методом и на коагулометрах

"Helena Biosciences Europe", Великобритания

Кат. №	Название реагента	Характеристика	Количество определений
5250	Д-Димер, ручной метод (Manual D-Dimer)	1×1,7 мл Д-Димер латексный реагент (ж) 1×1,0 мл Д-Димер Позитивный контроль (л) 1×1,0 мл Д-Димер Негативный контроль (л) 2×8,0 мл Буфер (ж) 16×6 Тест-карты 50 Палочки для перемешивания	80–85
5250H	Д-Димер, ручной метод (Manual D-Dimer)	1×0,85 мл Д-Димер латексный реагент (ж) 1×1,0 мл Д-Димер Позитивный контроль (л) 1×1,0 мл Д-Димер Негативный контроль (л) 1×8,0 мл Буфер (ж) 8×6 Тест-карты 25 Палочки для перемешивания	40–42

Кат. №	Название реагента	Характеристика	Количество определений
5551	Тест-система “Авто Синий Д-димер 400” (Auto Blue D-Dimer 400) Набор предназначен для количественного определения Д-димера на коагулометрах с оптическими каналами диапазона 350–450 нм	1×3,0 мл D-Димер латексный реагент (ж) 1×7,0 мл D-Димер реакционный буфер (ж) 1×7,0 мл D-Димер дилуэнт (ж) 1×1,0 мл D-Димер калибратор (ж)	60–71
5554	Тест-система “Авто Синий Д-димер 400” (Auto Blue D-Dimer 400) Набор предназначен для количественного определения Д-димера на коагулометрах с оптическими каналами диапазона 350–450 нм	4×3,0 мл D-Димер латексный реагент (ж) 4×7,0 мл D-Димер реакционный буфер (ж) 2×7,0 мл D-Димер дилуэнт (ж) 2×1,0 мл D-Димер калибратор (ж)	240–286
5601	Тест-система “Авто Красный Д-димер 700” (Auto Red D-Dimer 700) Набор предназначен для количественного определения Д-димера на коагулометрах с оптическими каналами диапазона 600–900 нм	2×4,0 мл D-Димер латексный реагент (ж) 2×7,0 мл D-Димер реакционный буфер (ж) 1×7,0 мл D-Димер дилуэнт (ж) 1×1,0 мл D-Димер калибратор (ж)	100
5501	Тест-система “Авто Красный Д-димер 700” (Auto Red D-Dimer 700) Набор предназначен для количественного определения Д-димера на коагулометрах с оптическими каналами диапазона 600–900 нм	4×4,0 мл D-Димер латексный реагент (ж) 4×7,0 мл D-Димер реакционный буфер (ж) 2×7,0 мл D-Димер дилуэнт (ж) 2×1,0 мл D-Димер калибратор (ж)	200

5. Измерение цистатина С

Иммунотурбидиметрический тест и контрольные материалы для определения цистатина С

"DiaSys", Германия

Кат. №	Название реагента, характеристика	Фасовка
1 7158 99 10 930	Цистатин С (Cystatin C FS) Метод количественный иммунотурбидиметрический с латексным усилением Кинетика фиксированного времени БИРЕАКТИВ Линейность до 8,0 мг/л Эффект прозоны не наблюдается до 30 мг/л 505 нм	64 мл (4×12 мл + 2×8 мл)
1 7150 99 10 059	TruCal Cystatin C Калибратор цистатина С (5 уровней)	5×1 мл
5 9870 99 10 046	TruLab Cystatin C Level 1 Контрольная сыворотка цистатина С <i>уровень 1</i>	1×1 мл
5 9880 99 10 046	TruLab Cystatin C Level 2 Контрольная сыворотка цистатина С <i>уровень 2</i>	1×1 мл

6. Измерение протеина С

Протеин С – это витамин К зависимый белок, который играет важную роль в противосвертывающей системе. Он ингибирует активированные фV и фVIII или, будучи сам активирован, стимулирует фибринолиз. В активированное состояние он переходит под действием тромбина (в присутствии тромбомодулина). Недостаточность ПрС (наследственная или приобретенная) является серьезным фактором риска в развитии венозных тромбозов.

Кат. №	Название реагента, характеристика	Фасовка
5543	Хромогенный протеин С (Protein C (Chromogenic)) Принцип метода основан на активации эндогенного Протеина С и последующего определения его функционального уровня с помощью хромогенного субстрата. На 250 определений	Протеин С Субстрат (л) (6×2,0 мл); Протеин С Активатор (л) (6×2,0 мл); Протеин С Дилуент (ж) (3×5,0 мл)

7. Измерение NGAL

Иммунотурбидиметрический тест и контрольные материалы для определения цистатина С

"BioPorto", Дания

Кат. №	Наименование	Объем рабочего раствора/фасовка
ST001CA	Набор реагентов NGAL Тест (NGAL Test Reagent Kit) Количественный иммунотурбидиметрический метод Конечная точка БИРЕАКТИВ Линейность: 25–5000 нг/мл Эффект прозоны: > 40000 нг/мл Образец: моча или плазма Проба/контроль: предварительного разведения не требуется При 570/800	42 мл (1×35 мл + 1×7 мл)
ST002CA	Набор калибраторов NGAL Тест (NGAL Test Calibrator Kit) Калибраторы (5 уровней) Жидкие стабильные	5×1 мл
ST003CA	Набор контролей NGAL Тест NGAL Test Control Kit) Контроль низкого уровня (Control L) Контроль высокого уровня (Control H) Жидкие стабильные	2 × (3×1 мл)

8. Измерение NT-proBNP

Иммунохемилюминесцентный тест

"LSI Medience Corporation", Япония

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
PF1011-K	Тест-система для определения NTproBNP PATHFAST (PATHFAST NTproBNP)	Для количественного определения NTproBNP в плазме и цельной крови. Картриджи с реагентами. Диапазон определения 15–30 000 пг/мл. Время анализа 17 мин. Пограничный уровень для исключения хронической вентрикулярной дисфункции < 125 пг/мл; для исключения острой сердечной недостаточности рекомендован уровень < 300 пг/мл (возрастные пограничные уровни 450, 900 и 1800 пг/мл для групп моложе 50, 50–75 и старше 75 лет, соответственно). Для иммунохемилюминесцентного анализатора "PATHFAST" ("LSI Medience Corporation", Япония)	60

9. Измерение высокочувствительного тропонина I

Иммунохемилюминесцентный тест

"LSI Medience Corporation", Япония

Кат. №	Наименование	Характеристика	Упаковка, кол-во тестов
PF1011-K	Тест-система для определения высокочувствительного Тропонина I PATHFAST (PATHFAST cTnl)	Для количественного определения Тропонина I в плазме и цельной крови. Диапазон определения 0,001–50 нг/мл. Время анализа 17 мин. Верхний референтный предел для здорового населения – 0,02 нг/мл (99-я процентиль). Для иммунохемилюминесцентного анализатора "PATHFAST" ("LSI Medience Corporation", Япония)	60

10. Микробиологические среды для гемокультур

Кат. №	Название		Фасовка	Назначение
3005	Бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Brain Heart Infusion Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	8 фл.×20 мл	Выделение <i>аэробных</i> микроорганизмов
3004	Бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Brain Heart Infusion Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×50 мл	Выделение <i>аэробных</i> микроорганизмов
3002	Бульон с сердечно-мозговым экстрактом с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Brain Heart Infusion Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×100 мл	Выделение <i>аэробных</i> микроорганизмов
3105	Бульон тиогликолевый жидкий с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Fluid Thioglycollate Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×50 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов
3104	Бульон тиогликолевый жидкий с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Fluid Thioglycollate Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×100 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов
3001	Бульон триптиказеино-соевый с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Trypticasein Soy Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×50 мл	Выделение <i>аэробных</i> микроорганизмов
3000	Бульон триптиказеино-соевый с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Trypticasein Soy Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.×100 мл	Выделение <i>аэробных</i> микроорганизмов
3006	Бульон Шадлера с 0,025% SPS, CO₂ и вакуумом	Schaedler Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	8 фл.×20 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов

Кат. №	Название		Фасовка	Назначение
3107	Бульон Шадлера с 0,025% SPS, CO ₂ и вакуумом	Schaedler Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.х50 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов
3106	Бульон Шадлера с 0,025% SPS, CO ₂ и вакуумом	Schaedler Broth 0,025% of SPS, CO ₂ and Vacuum	12 фл.х100 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов
3109	Бульон Шадлера с витамином К ₃ , 0,025% SPS, CO ₂ , H ₂ , N ₂ и вакуумом	Schaedler Broth Reduced w/Vit. K ₃ 0,025% of SPS, CO ₂ , H ₂ , N ₂ and Vacuum	12 фл.х50 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов
3108	Бульон Шадлера с витамином К ₃ , 0,025% SPS, CO ₂ , H ₂ , N ₂ и вакуумом	Schaedler Broth Reduced w/Vit. K ₃ 0,025% of SPS, CO ₂ , H ₂ , N ₂ and Vacuum	12 фл.х100 мл	Выделение <i>анаэробных</i> микроорганизмов

ПРИБОРЫ ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ МАРКЕРОВ СЕПСИСА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

Наименование	Характеристика	Фирма-производитель
"Pathfast" Автоматический иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор 	Автоматический многоканальный иммунохемилюминесцентный настольный экспресс-анализатор. Коэффициент вариации результатов <10%. Произвольный доступ (Random Access) для 6 независимых каналов. Максимальная загрузка до 6 картриджей одновременно. Автоматическое дозирование пробы. Идентификация пробы по ID с помощью сканера штрих-кодов и введение данных пациента с контактного дисплея. 24-часовой режим работы. Время анализа 17 мин. Производительность до 18 анализов в час. Автономная работа, встраиваемость в информационные системы. Память не менее 1000 результатов тестирования. Вывод результатов на печать и дисплей. Картриджная система	"LSI Medience Corporation", Япония
"Easy Reader" Иммунохроматографический экспресс-анализатор 	Портативный ридер для иммунохроматографических кассет с меткой коллоидным золотом. Принцип измерения – отражательная фотометрия. Определение основных кардио- и онкомаркеров, гормонов и других параметров. Калибровка с помощью калибровочной и бланк-кассеты. Время измерения выдерживается автоматически или вручную. Память: 28 результатов. Производительность до 30 т/ч. Встроенный термопринтер; жидкокристаллический дисплей 2'24 знака. Клавиатура встроенная и внешняя. 24-часовой режим работы	"VEDALAB", Франция

Наименование	Характеристика	Фирма-производитель
"Helena C-1" Одноканальный полуавтоматический коагулометр 	Одноканальный полуавтоматический коагулометр предназначен для высокоточного тестирования образования сгустка и определения Д-димера (Авто Синий Д-димер). Принцип измерения: турбидиметрический, иммунохимический, хромогенный. Открытая система. Малый расход реагентов и, как следствие, их экономичное использование	"Helena Biosciences Europe", Великобритания
"CoaLAB 1000" Автоматический коагулометр 	Автоматический коагулометр открытого типа, предназначен для определения в плазме крови основных параметров гемостаза различными методами: клоттинговые, иммунологические, хромогенные, определение Д-димера (Авто Красный Д-димер) Анализатор имеет 2 измерительных канала. Оптический метод детекции на трех длинах волн: 405, 570 и 740 нм. Производительность – 100 тестов/час по ПВ и 50 тестов/час по АЧТВ. Минимальный расход реагентов 50 мкл	"LabiTec", Германия

Научные обзоры и практические рекомендации,
касающиеся современных методов лабораторной диагностики,
а также новости мировой лабораторной медицины
можно найти
в Интернете на сайте **www.diakonlab.ru**
в разделе "Научная информация"

По всем вопросам,
связанным с приобретением диагностических реагентов
и оборудования для лабораторной клинической диагностики,
обращаться:



Центральный офис:

142290, г. Пущино, Моск. обл., ул. Грузовая, 1а
Тел.: (495) 980-63-39; 980-63-38 (многоканальные)
Факс: (495) 980-66-79
E-mail: sale@diakonlab.ru

Телефон горячей линии: 8-800-200-63-39