



№ 3-4 (50) декабрь 2014

КЛИНИКО - ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ

НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор:

Эмануэль В. А., д. м. н., проф.

Заместители главного редактора:

Зыбина Н. Н., д. б. н., проф.

Сухоруков В. С., д. м. н., проф.

Зав. редакцией:

Эмануэль Ю. В., к. м. н.

Редактор перевода:

Филиппова Н. А., к. м. н.

Ответственный секретарь:

Джавлах Е. С.

Адрес редакции:

**197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8**

Телефон редакции:

(812) 233 97 26

Эл. почта:

ejvcons@mail.ru

Журнал зарегистрирован

в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)

Свидетельство о регистрации:

ПИ №ФС77-38698 от 22.01.2010

Учредитель:

**ГОУ ВПО «СПб Государственный
медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова
Федерального агентства
по здравоохранению
и социальному развитию»**
(197022, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, д. 6/8)

Журнал издается при поддержке

ООО «АкваТест СПб»

Решением Методического Совета

СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова
от 04.10.2010 журнал является
учебно-методическим пособием
для всех кафедр университета
при реализации циклов повышения
квалификации на ФПО.

Подготовка к печати и печать:

ООО «Издательско-полиграфическая
компания «КОСТА»»,
тел. **(812) 445 10 02**

Санкт-Петербург,

Новочеркасский пр., д. 58

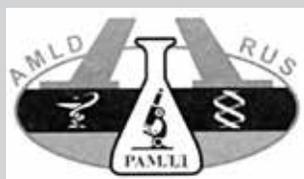
Тираж 2000 экз. Заказ № 341

**Дорогие
читатели!**

**С наступающим
праздником
и
ЗДОРОВОГО
НОВОГО
ГОДА!**

**С наилучшими
пожеланиями,
редакция журнала
«Клинико-лабораторный
консилиум»**

Д. Бонацци «Врачи без границ»



**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ ЖУРНАЛА
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ»**

- | | |
|--|---|
| Айламазян Э.А., академик РАН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ (Санкт-Петербург) | Мазуров В.И., академик РАН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ (Санкт-Петербург) |
| Афанасьев Б.В., д. м. н., профессор, з. д. н. РФ (Санкт-Петербург) | Полушин Ю.С., член-корр. РАМН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| Багненко С.Ф., академик РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Сухоруков В.С., д. м. н., профессор (Москва) |
| Дубина М.В., член-корр. РАН, д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Смирнов А.В., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| Звартау Э.Э., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Шляхто Е.В., академик РАН, д. м. н., профессор, з. д. н. РФ (Санкт-Петербург) |
| Зыбина Н.Н., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Эмануэль В.Л., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| Лиознов Д.А., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Ягмуров О.Д., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| | Яременко А.И., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА
«КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНСИЛИУМ»**

- | | |
|---|--|
| Антонова И.Н., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Карпищенко А.И., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| Бринкманн Т., Университет Рура в Бохуме (Германия) | Ларионова В.И., д. м. н., профессор, ИЭМ (Санкт-Петербург) |
| Вавилова Т.В., д. м. н., профессор, ФГБУ «ФМИЦ им. В. А. Алмазова» МЗ РФ | Петришев Н.Н., д. м. н., профессор, з. д. н. РФ (Санкт-Петербург) |
| Власов Т.Д., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Сапрыгин Д.Б., д. м. н., профессор, РМАПО (Москва) |
| Дидур М.Д., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Соколовский Е.В., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |
| Дюк В.А., д. м. н., профессор, СПб НИИ РАН | Хоровская Л.А., д. м. н. (Санкт-Петербург) |
| Жлоба А.А., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) | Чухловин А.Б., д. м. н., профессор (Санкт-Петербург) |

Содержание

| | |
|---|----|
| ВСТУПИТЕЛЬНОЕ СЛОВО | 1 |
| РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ | 2 |
| <i>В. В. Вельков</i> ПРЕСЕПСИН — РАННИЙ И ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫЙ МАРКЕР СЕПСИСА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ | 4 |
| <i>М. А. Дружилов, В. В. Отмахов, Т. Ю. Кузнецова</i> ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИ ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ | 32 |
| <i>А. В. Соломенников, А. О. Гусев, Т. И. Миннуллин</i> РЕЗИДУАЛЬНЫЕ АНИОНЫ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА | 38 |
| <i>И. С. Скопец, Н. Н. Везикова, И. М. Марусенко, О. Ю. Барышева, А. Н. Малыгин</i> РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНОСЯЩИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ | 45 |
| <i>С. Б. Сулайманов</i> СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН | 52 |
| <i>Г. Штекель</i> ДИАГНОСТИКА ПО МЕСТУ ИССЛЕДОВАНИЯ (РОС) И РОЛЬ ЛАБОРАТОРИИ | 55 |
| <i>Л. А. Хоровская</i> ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ИЗМЕРЕНИЯ ГЛЮКОЗЫ С ПОМОЩЬЮ ПРИБОРОВ ДИАГНОСТИКИ ВОЗЛЕ ПАЦИЕНТА | 59 |
| <i>С. Сокиркин</i> КОМПЛЕКСНОЕ ОСНАЩЕНИЕ ЭКСПРЕСС-ЛАБОРАТОРИИ | 69 |
| <i>О. В. Груздева, Е. Г. Учасова, Е. В. Фанаскова, Т. Ю. Пенская, А. А. Кузьмина, Г. П. Плотников</i> ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ | 72 |
| VII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ И ГЕМОРЕОЛОГИИ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ | 77 |
| ВАДИМ ВЛАДИМИРОВИЧ МЕНЬШИКОВ (1931–2014) | 78 |

ПРЕСЕПСИН — РАННИЙ И ВЫСОКОСПЕЦИФИЧНЫЙ МАРКЕР СЕПСИСА: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

В.В. ВЕЛЬКОВ

ЗАО «ДИАКОН», Московская область, г. Пушкино

Резюме. Обзор, касающийся диагностического потенциала нового биомаркера сепсиса — пресепсина (ПСП). Приводятся и анализируются опубликованные данные, свидетельствующие о том, что:

- ПСП — это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций;
- механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и при его течении отличается от такового, характерного для конвенциональных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ (прокальцитонин) и СРБ (С-реактивный белок), и связан преимущественно с активацией фагоцитоза;
- при развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса, и независимо от их повышения или снижения;
- ПСП со 100% надежностью, подтверждаемой впоследствии гемокультурами,
 - а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начать терапию, и
 - б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров, надежно отражает реальную динамику его тяжести, быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические признаки сепсиса и уровни ПКТ нормализуются.

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

Имеющиеся результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП — весьма эффективный маркер для ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

Ключевые слова: системная инфекция, сепсис, диагностика, маркеры, пресепсин, прокальцитонин.

PRESEPSIN — THE EARLY AND HIGHLY SPECIFIC MARKER OF SEPSIS: THE NEW OPPORTUNITIES

V.V. VELKOV

ZAO DIAKON, Pushchino, Moscow Region, Russia

Summary. The review of the diagnostic potential of new biomarker of sepsis — presepsin (PSP). The corresponding published data are described and discussed. The main data dealing with PCP are the following:

- PSP is the principally new biomarker of bacterial and fungi systemic infections;
- the mechanism of PSP production during sepsis induction and development is differing form that of such conventional markers of sepsis as TNF-alpha, IL-6, IL-10, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) the mechanism of PSP production and is associated mainly with activation of phagocytosis;
- PSP is diagnosing sepsis before its clinical manifestation with 100% reliability (confirmed later with hemocultures) and provide the opportunity to initiate a therapy of sepsis before its clinical manifestation and predicts the outcomes;
- during the monitoring of sepsis PSP (in contrast to other markers) reflects reliably its real dynamics and rapidly changes dependently of an efficiency of therapy and predict relapses of sepsis after its remission when clinical symptoms and values of PCT are normalizing;
- PSP is not increasing in the absence of infectious complications in surgery, burns and traumas.

The results of international and Russian studies demonstrated that PSP is highly efficient marker for early diagnostics and monitoring of systemic infections.

Key words: systemic infection, sepsis, diagnostics, markers, presepsin, procalcitonin.

Данные для корреспонденции:

Вельков Василий Васильевич, к. б. н., директор по науке ЗАО «ДИАКОН»,
142290, Московская обл., г. Пушкино, пр. Науки, 5,
тел.: (905) 501-82-05, e-mail: vvv@diakonlab.ru

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 с 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414 280, в 2003 — 711 763 (рост на 71%). Общие затраты на лечение сепсиса — в 2003 г. — 15,4 млрд долл., в 2007 — 24,3 млрд долл. (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 г.) — 372 844 465 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 до 24,2 млн), при этом инфекции были выявлены у 26% пациентов ОНТ [6]. Каждый четвертый септический пациент ОНТ погибает. Смертность от септического шока ~ 50% [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 возрастом от 0 до 19 лет) в семи американских штатах за 1995, 2000 и 2005 гг. показал следующее. С 1995 г. до 2000 г. количество тяжелого педиатрического сепсиса повысилось на 81%, а с 2000 до 2005 — на 45%. Между 1995 и 2005 гг. количество случаев тяжелого сепсиса у новорожденных удвоилось от 4,5 до 9,7 случаев на 1000 рождений [10].

Экономика терапии сепсиса. В США ежегодные затраты на терапию сепсиса — 14 млрд долл. [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-я перцентиль, 2,0–15,0) ч. В США только 50% пациентов с септическим шоком получают эффективную антибио-

тикотерапию 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 в 80,1% случаев, 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 — >30%» [9].

Проблемы диагностики сепсиса: если быстро, то не специфично, 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 [обзоры 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, и 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 — < 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 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 (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 ее 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].

1) Дальнейшие международные исследования, в том числе и многоцентровые, показали, что: механизм повышения уровней пресепсина принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как фактор некроза опухолей альфа (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;

3) уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHEII, SOFA, MEDS;

4) 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 [обзоры 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 нею 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]. mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, специальный липополисахарид-связывающий 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 заблаговременно «усиливает» сигнал для активации воспалительного ответа [38]. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки:

- а) грамположительных бактерий — липотехойевые кислоты, пептидогликаны [36, 39];
- б) микобактерий — липопроотеины, липоманнаны [34];
- в) микоплазм — липопептиды [40];
- г) спирохет — гликолипиды и липопроотеины [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 т.н. 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 др. 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).

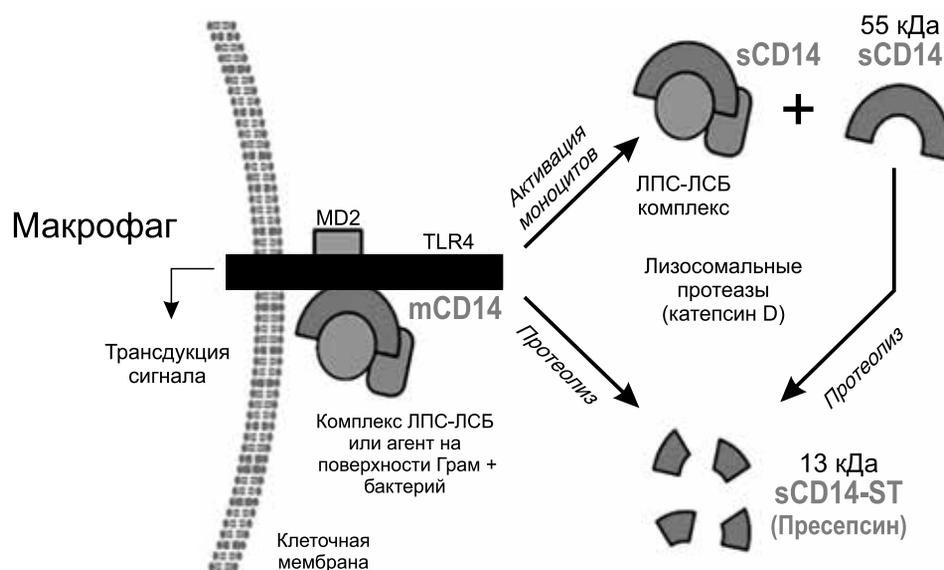


Рис. 1. Схема образования пресепсина [32]. Подробности в тексте

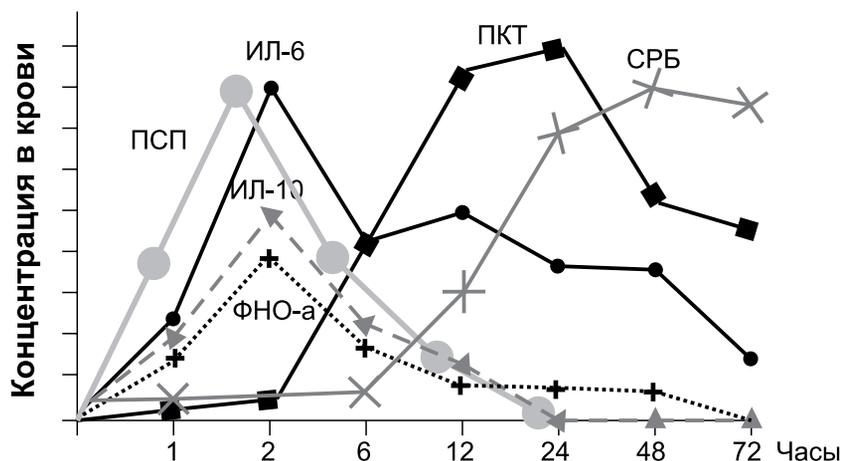


Рис. 2. Кинетика концентраций ПСП, ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-6, ПКТ и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления [42]

Таким образом, образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают: а) факт активации фагоцитоза и б) 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 повышает уровни ПСП. Это свидетельствует о том, что активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП не достаточна, 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 уровень ПСП резко возрастет до повышения концентраций ФНО-альфа, провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и С-реактивного белка (СРБ) [42] (рис. 2).

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

Первый вопрос — на какие именно типы инфекций отвечает пресепсин?

Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибки, но не вирусы

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% (табл. 1). Авторы заключили, что «пресепсин применим для диагностики сепсиса и его диагностические характеристики превосходят таковые

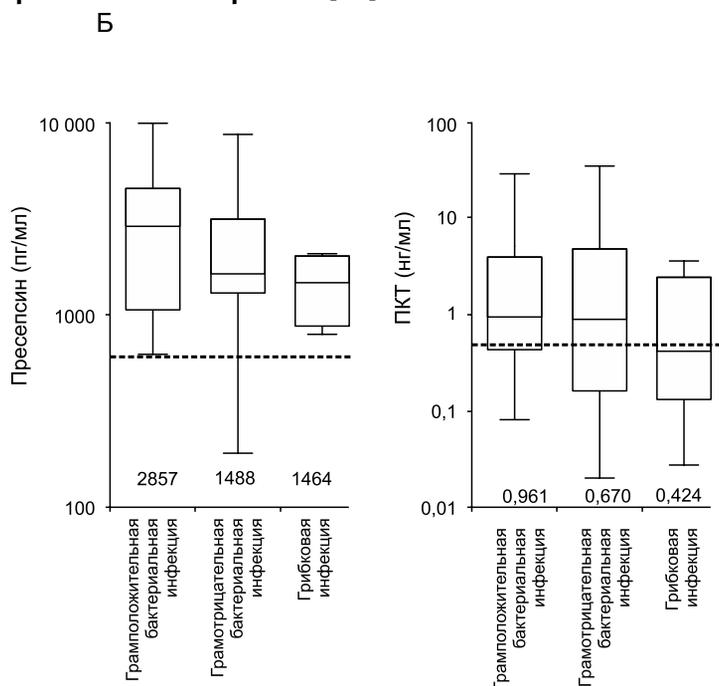
Таблица 1. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции

| Тип инфекции | ПСП, 600 пг/мл | | ПКТ, 0,5 нг/мл | | ИЛ-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 | 2881 ± 4374 | | | 2641 ± 3709 | | |
| Чувствительность ПСП, % | 95,5% | | | 77,8% | | |

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

Таблица 2. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

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



В таблице указаны; А –% совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами; Б – степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции [45].

для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур» [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 таблицы 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. 2А). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены в таблице 2Б.

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

Чем тяжелее сепсис – тем выше ПСП

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. 3).

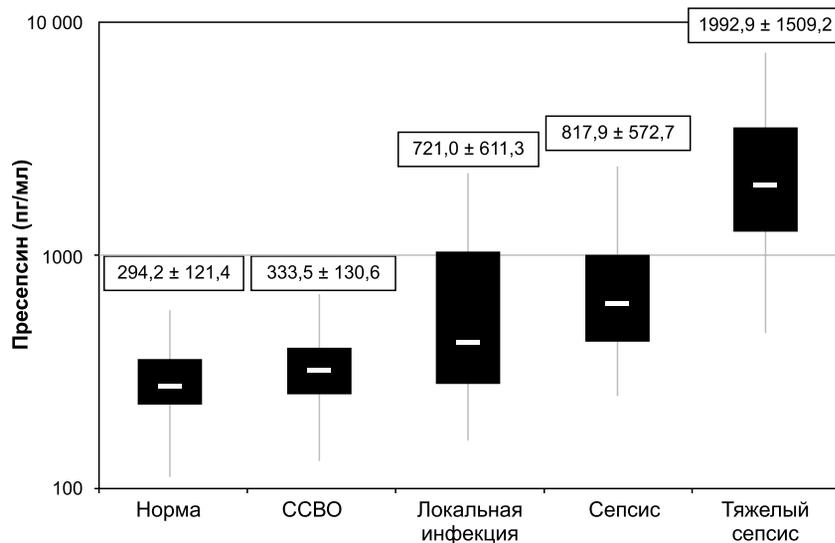


Рис. 3. Уровни ПСП в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46]

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 — 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 (рис. 4).

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 — 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%;
- 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 дина-

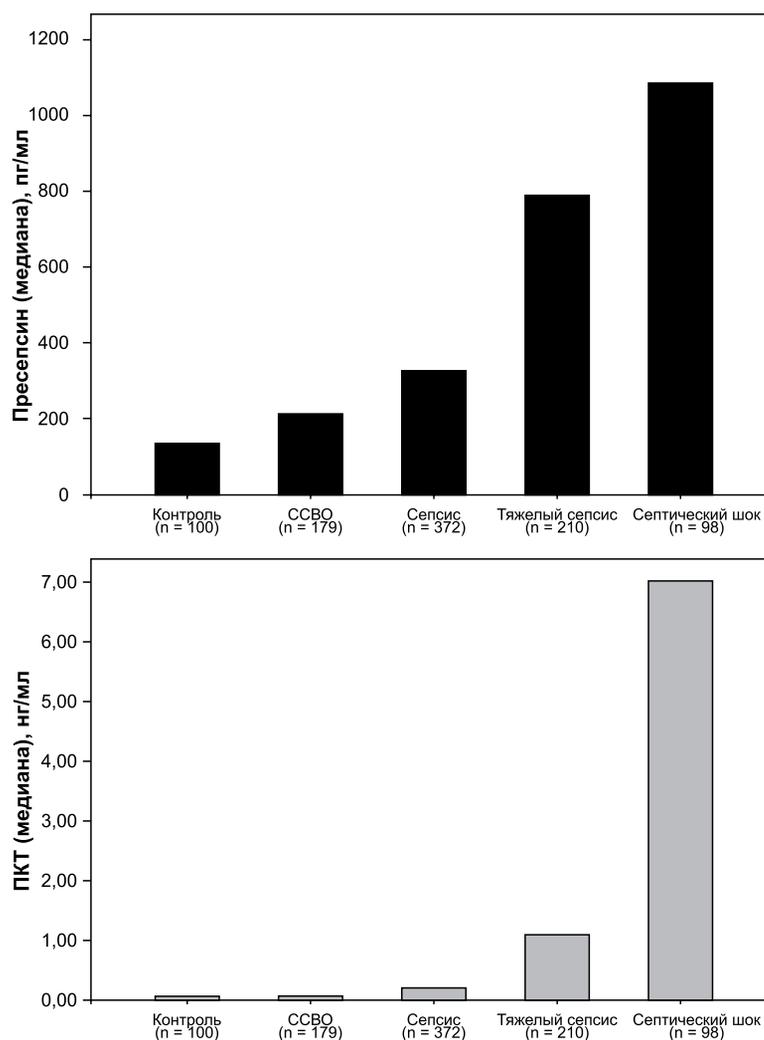


Рис. 4. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47]

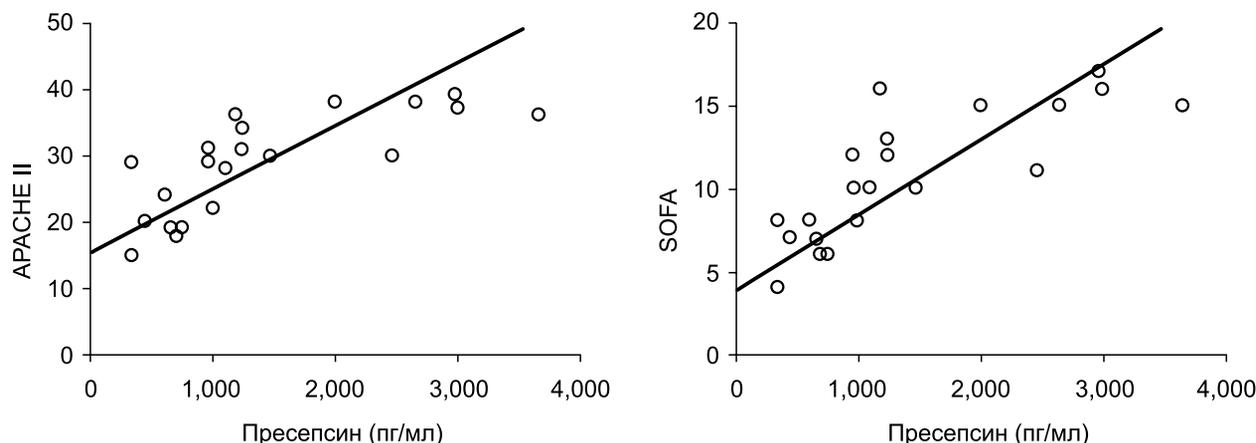


Рис. 5. Связь уровней ПСП и показателей тяжести критических пациентов согласно шкалам [48]

мику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исход» [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] (рис. 5).

Затем было подтверждено [49], что степень повышения 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, определяемыми по различным клиническим шкалам. В частности,

- уровень ПСП 728 – характеризовал сепсис и был связан с 14 баллами по APACHE II, 4 баллами по SOFA, с 8 баллами по MEDS;
- уровень ПСП 1407 – характеризовал тяжелый сепсис, 23 балла по APACHE II, 6 баллов по SOFA и 11 баллов по MEDS;
- уровень ПСП 823 – характеризовал выживших, 16 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 8 баллов по MEDS;
- уровень ПСП 2124 – характеризовал не выживших, 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 уровней ПСП значительно улучшает диагностику тяжелого сепсиса по сравнению с тем, как 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].

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

ПСП при поступлении в ОНТ

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 системными инфекциями ПСП был максимальным при поступлении (в 0 ч) и снижался через 24 и 48 ч; а максимальный ПКТ наблюдался через 24 и 48 ч.

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 коморбидности 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 750 пг/мл (95-я перцентиль): у мужчин – (пг/мл, медиана) – 443 (343–563), у женщин 430 (337–561) [54]. У пациентов старше 70 лет по сравнению с пациентами моложе этого возраста уров-

ни ПСП были повышены и составляли (пг/мл, медиана) 470 (380–602 против 300 (201–457)). Также уровни ПСП были слегка повышены у пациентов со сниженной СКФ [54].

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

Прогностическое значение ПСП

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 пациента был сепсис – 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%. При этом 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 АРАСНЕП – 0,835; для ПСП – 0,833; для ПКТ – 0,568;
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: для АРАСНЕП – 0,923; для ПСП – 0,796; для ПКТ – 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдения пациентов (n = 106), поступивших в ОНТ 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 ОНТ 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 APACHEII + ПСП против APACHEII – 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 APACHEII – 0,868.

Комбинации MEDS + ПСП и APACHEII + 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 APACHEII – 0,722;
- для MEDS + ПСП – 0,731;
- для APACHEII + 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].

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

ПСП в мониторинге терапии сепсиса

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. 6) [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 ОНТ, были разделены на группы (сепсис, тяжелый сепсис и септический шок) [44]. Затем на основе показателей шкал SOFA и APACHEII все пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ измерялись в 1, 3, 5 и 7 день (рис. 7).

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

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.

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

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

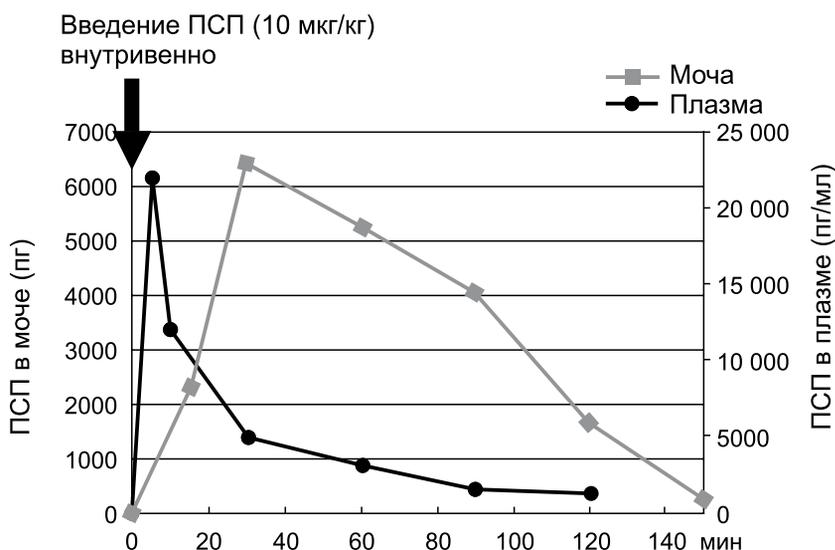


Рис. 6. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56]

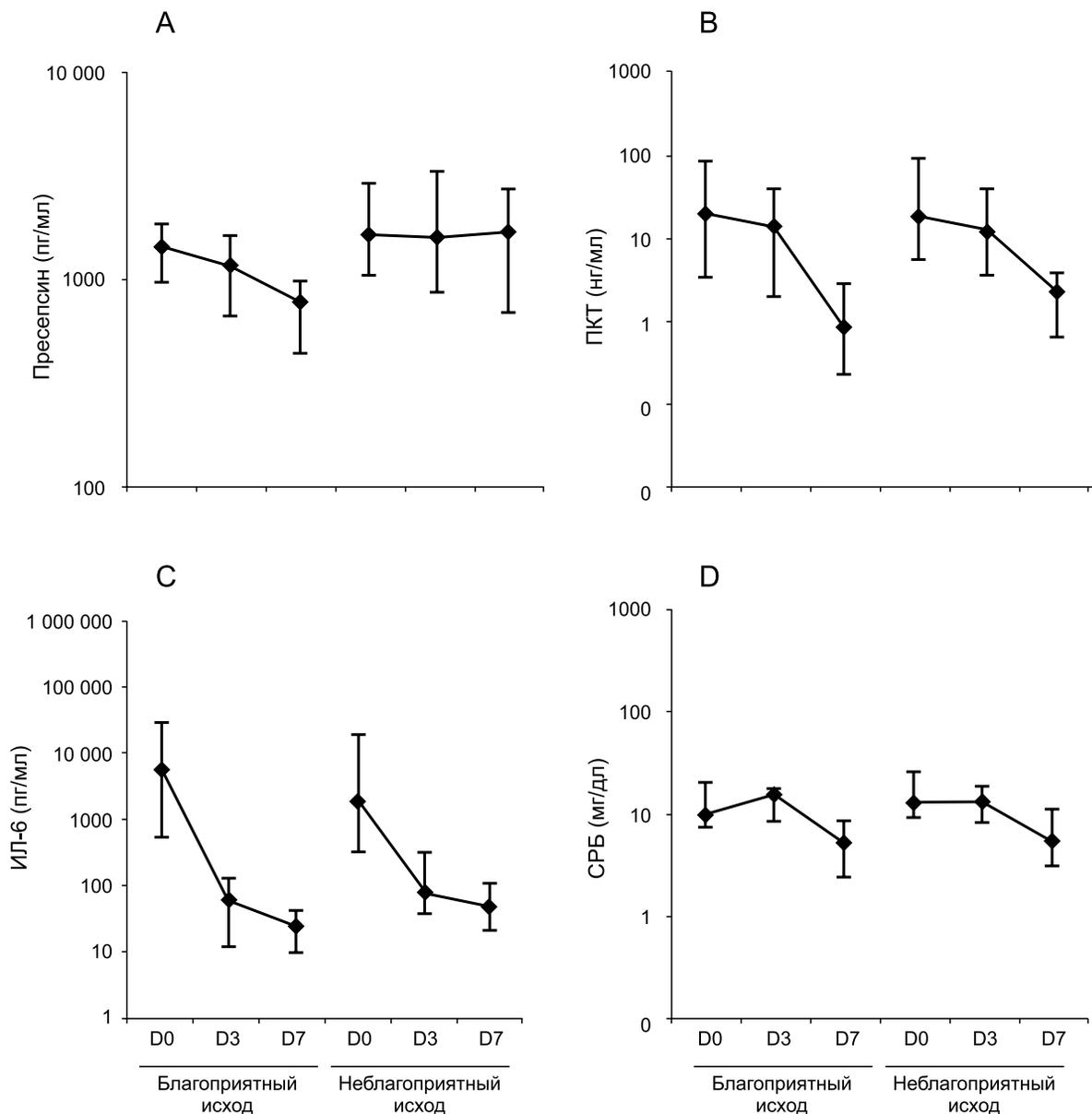


Рис. 7. Кинетика уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом сепсиса согласно шкале SOFA; А – ПСП, В – ПКТ, С – ИЛ-6, D – СРБ, измерения при поступлении, на 3-й и 7-й день [44]

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

Чем же вызвано то, что при мониторинге сепсиса ПСП объективно отражал его динамику, а остальные маркеры – нет? Как указывалось, 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 (rather) отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа» [44].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и

50 не выживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1-й, 2-й и 7-й день после поступления в ОИТ. Исходы регистрировались через 28 и 90 дней.

В день поступления у выживших:

- уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли у выживших – 1184 (875–2113), у не выживших – 2269 (1171–4300) и достоверно различались,
- уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли: у выживших – 10,8 (2,7–41,9), у не выживших – 18,5 (3,4–45,2) и достоверно не различались.

Весьма показательна кинетика ПСП и ПКТ у выживших и не выживших. У выживших ПСП снижлся, у не выживших не снижлся. ПКТ снижлся и у тех

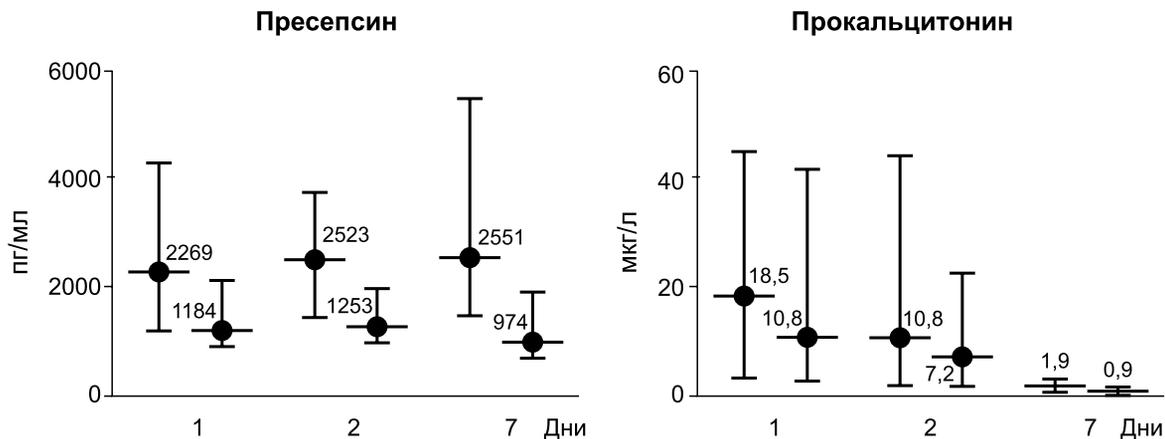


Рис. 8. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока. Черные круги – выжившие пациенты, серые – не выжившие [55]

и у других (рис. 8). 28-дневную смертность прогнозировали только уровни ПСП, но не ПКТ.

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. 9) [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. 9).

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

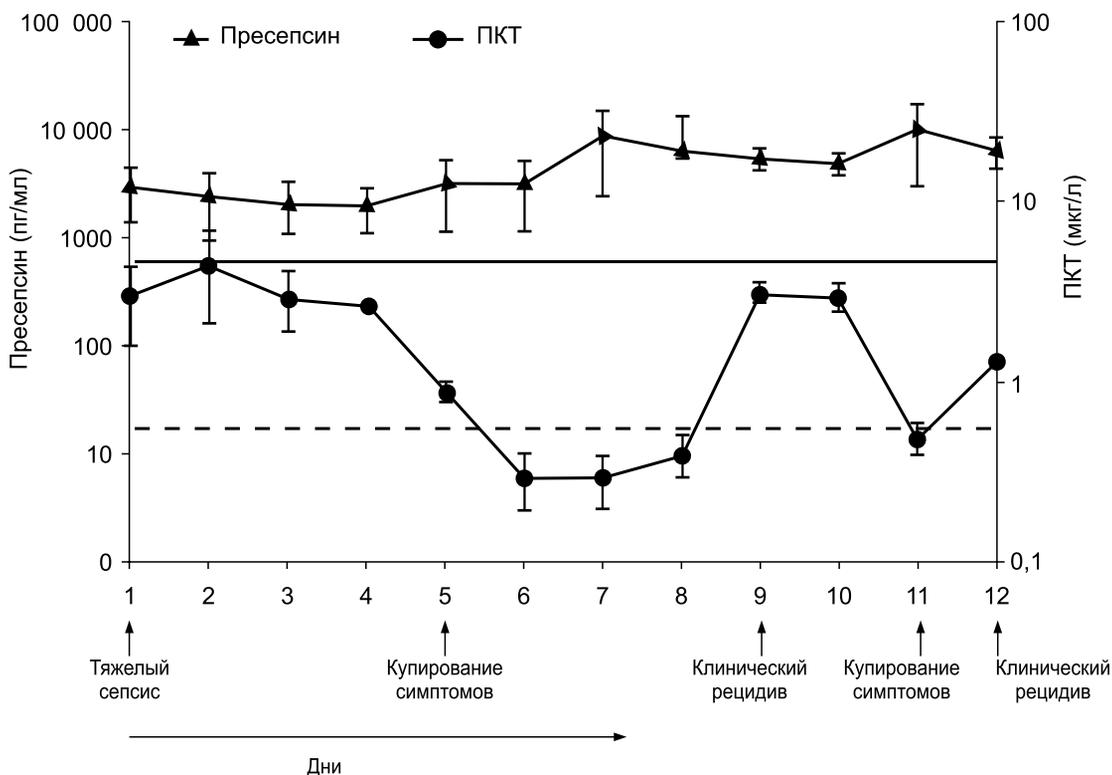


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57]

сепсиса и высоким ПСП в период клинической ремиссии в пробах ректального содержимого в больших количествах обнаруживалась мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

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

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

ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ

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 не выживших пациентов представлена на рисунке 10. 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 указаны на рисунке 10. При отсутствии развития сепсиса ПСП оставался ниже 1600 пг/мл [58].

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

ПСП при хирургических вмешательствах

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 APACHEII: 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, перенесших: 35 – кадаверную трансплантацию, 35 – абдоминальную хирургию. Средние уровни ПСП

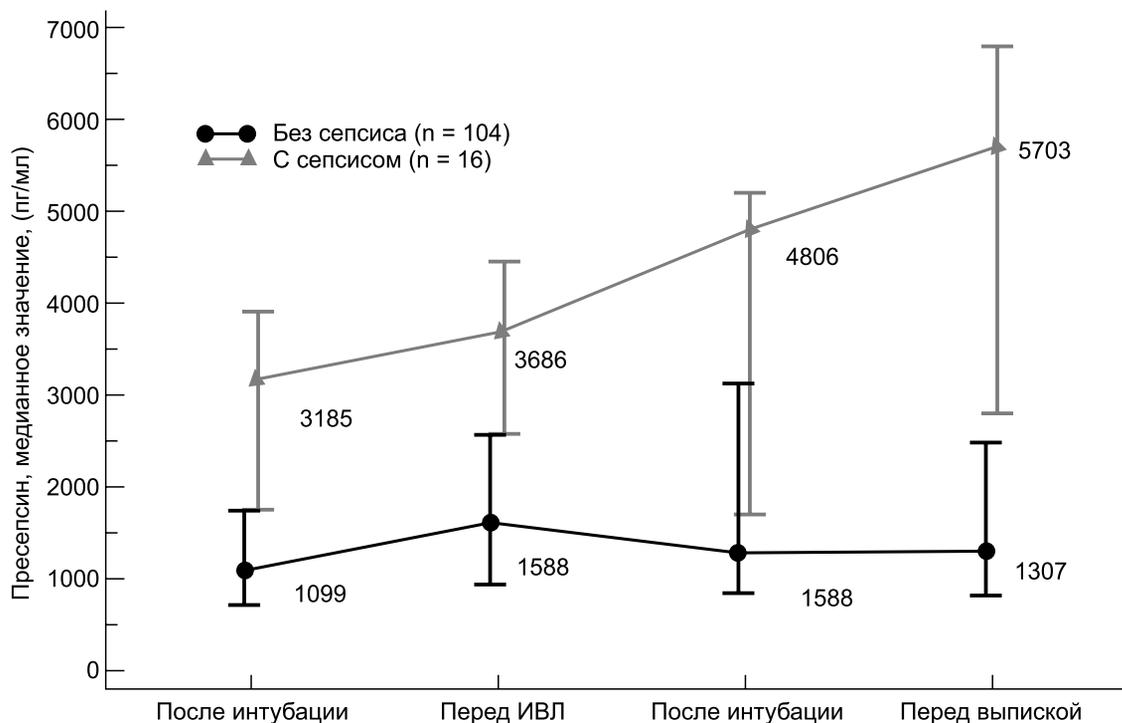


Рис. 10. Кинетика ПСП при ИВЛ [58]

(пг/мл) у 50 пациентов с впоследствии положительными гемокультурами составляли 3957,45 (225–20000).

У пациентов после трансплантации уровни ПСП составляли $3034,43 \pm 2280,791$. 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. Согласование между высоким ПСП и положительными гемокультурами – 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 – 100%.

Авторы сделали вывод, что «ПСП – это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия крови 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 институте 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 ПСП $590,75 \pm 541,74$.

У умерших пациентов ПСП повышался до $3827,5 \pm 6042,44$ с эпизодами подъема до 20 000 и выше (!). Наиболее высокие уровни ПСП обнаруживались у пациентов с сепсисом, оперированных по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости. У пациентов с благоприятным исходом отмечены снижение и нормализация уровня ПСП.

Пациенты с ССВО ($n = 11$) при поступлении в ОИТ имели уровни ПСП от 400 до 4516 (при альвеококкозе – 10 207). 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 маркеры 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 (11,8%) из 51 пациента 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 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 АРАСНЕ 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 АРАСНЕ 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 признаки развития инфекционного ССВО, были выделены: 1-я группа ($n = 23$) – с неосложненным течением ССВО; 2-я группа ($n = 12$) с осложненным течением ССВО; 3-я группа ($n = 7$) – с сепсисом. На 3–5 сутки

после операции у пациентов 1-й группы ПСП (пг/мл) составил $407,6 \pm 175,3$; 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 реваскуляризации 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 трехкратным 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 десятикратное повышение ПСП (с 88,5 до 905), нехарактерное для остальных 16 па-

циентов. 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 шестой день в гемокультуре обнаружен стафилококк. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 представлена на рисунке 11. Видно, что в течение первых двух суток

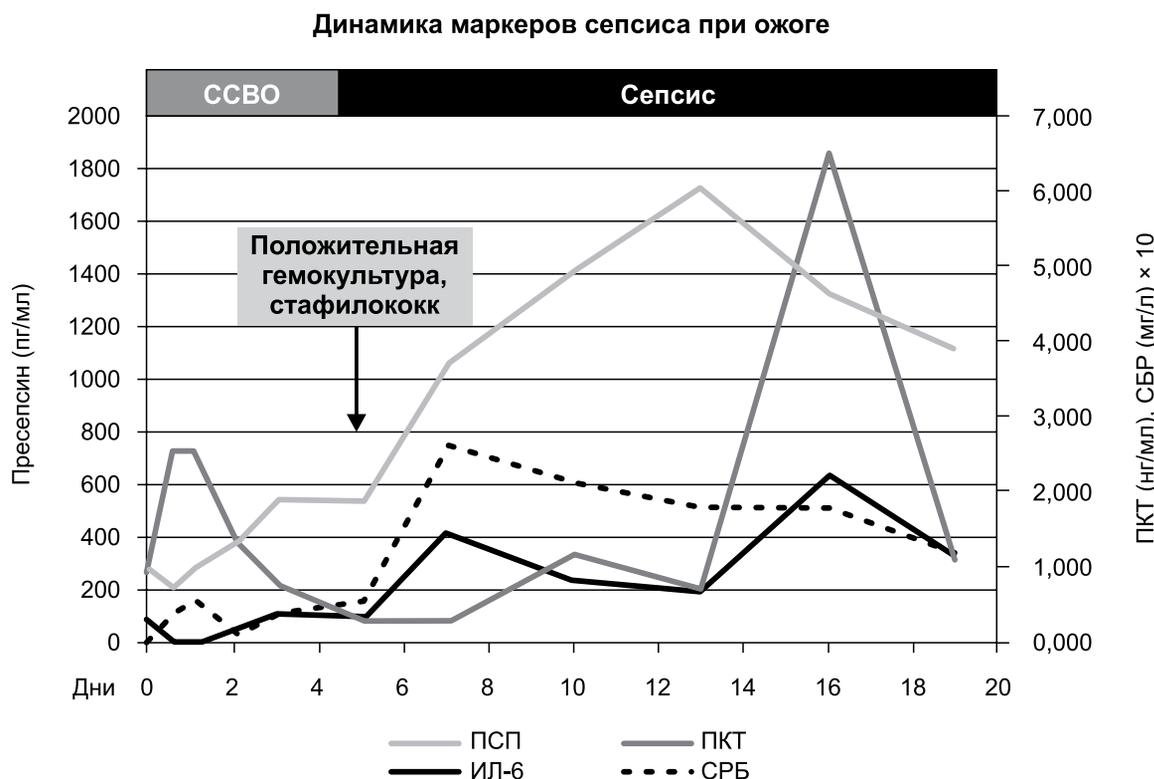


Рис. 11. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге, клинический случай [46]

наблюдалось транзиторное, неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ и СРБ (начиная с третьих-четвертых суток). Подъем ПСП (до ~500 пг/мл), характерный для ССВО, происходил в течение трех суток. Резкий подъем ПСП, связанный с инфекцией, начался на пятые сутки, а резкий подъем ПКТ — на четырнадцатые.

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 и не септических 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 не выживших и выживших:

- 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 — 447 (97–874);
- в день манифестации — 650 (148–2100);

Уровни ПКТ (нг/мл) составляли:

- за три 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) (рис. 12).

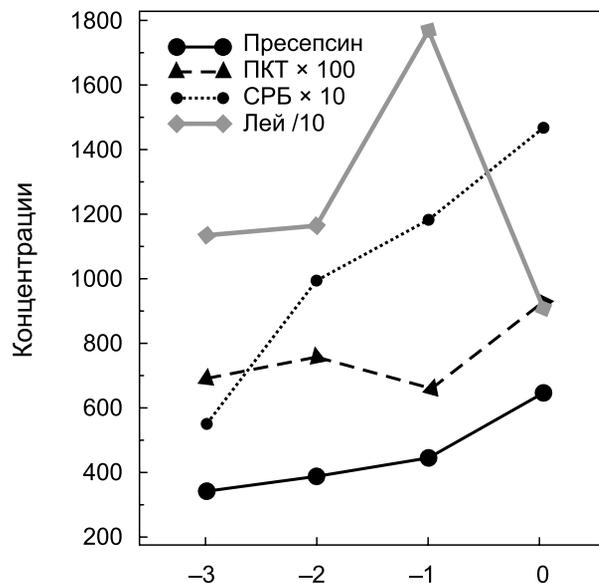


Рис. 12. Мониторинг ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов у ожоговых пациентов. Внизу — дни манифестации сепсиса согласно положительным гемокультурам [67]

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, они возрастали у не выживших 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].

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

ПСП и протеин С — оценка риска развития ДВС, индуцированного сепсисом

При наблюдении септических пациентов (n = 82), поступивших в ОНТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, Д-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%;

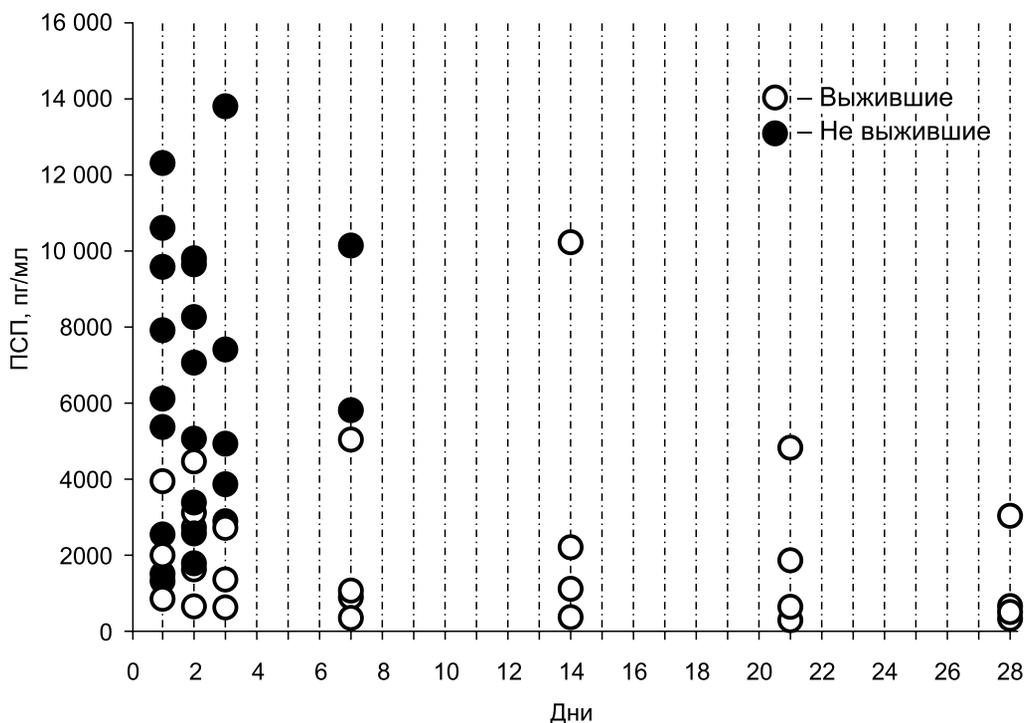


Рис. 13. Кинетика ПСП у выживших и не выживших септических пациентов с лейкопенией [72]

— для сепсиса + 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 > 90, протеин С < 45%;
- мягкий (mild): ПСП < 650, протеин С > 45% или 650 < ПСП < 900, протеин С > 55%;
- умеренный: уровни ПСП и протеина С в диапазоне между тяжелым и мягким.

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].

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

ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией

Как указывалось, ПСП образуется путем специфического протеолиза рецептора макрофагов CD14. Может ли ПСП быть маркером сепсиса у пациентов, находя-

щихся 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 × 10⁹/л) было обнаружено, что у пациентов с сепсисом (положительные гемокультуры) по сравнению с пациентами с лихорадочной неясной 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, когда в Гематологическом научном центре, Москва, наблюдались взрослые онкогематологические пациенты (n = 27) с лейкопенией (лейкоциты < 0,5 × 10⁹/л) [72]. Из них 15 пациентов были с септическим шоком, 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 не выживших пациентов не различались. Однако на 2, 3 и 7 день у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у не выживших и составляли (пг/мл, медиана): на 2-й день — 2208 против 4790, на 3-й — 2085 против 4920 и на седьмой день — 993 против 7972 (рис. 13). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитром-

бина III в плазме, длительностью ХIIа зависимого фибринолиза и с показателями по шкалам SOFA и APACHEII, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

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 третий 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 три 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 неделя) 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 4 сообщения, посвященные применению ПСП для диагностики неонатального сепсиса.

В исследовании, проведенном в Детской городской клинической больнице № 1, Нижний Новгород, наблюдались доношенные новорожденные с нормально протекавшим периодом адаптации, поступившие в стационар на второй-третьей неделе жизни по экстренным показаниям, связанным с подозрением на вирусные или бактериальные инфекции [79]. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены две группы пациентов: 1-я группа ($n = 50$) — с вирусными или локальными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и т.п.); 2-я 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 первый час после поступления.

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

Уровень ПСП во 2-й группе был несколько выше: 359,0; 5-й перцентиль — 252,0, 95-й перцентиль — 1302,0. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у одного ребенка второй группы. Таким образом, в данном исследовании был установлен 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. 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-й перцентиль — 63,8; 95-й перцентиль — 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 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, 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 $> 12 \times 10^9$ /л определялось у 97,3% пациентов с признаками ССВО, в контрольной группе — у 56,2% пациентов — $< 6 \times 10^9$ /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-я группа ($n = 20$), средний возраст 5 (3–7) мес. — ПСП (пг/мл, средний уровень) — 194 (163–250); 2-я группа ($n = 19$), средний возраст 10 (9–11) мес. — ПСП — 283

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 (± 419) 741 (± 316) | НД* НД | (75) |
| Новорожденные | 556 \pm 158 | 1772 \pm 1009 | (76) |
| Новорожденные (26–41 неделя гестации) | 899 | 2411 | (78) |
| Критические больные недоношенные новорожденные (26–36 недель гестации) | 643,1 | НД | (74) |
| Новорожденные | НД | >781 пг/мл | (77) |
| Доношенные новорожденные (возраст 12,2 \pm 7,1 дня) | 291,00 (медиана) | НД | (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) | НД НД | (82) |
| ПСП в СМЖ | Без менингита | С менингитом | (80) |
| Доношенные новорожденные (возраст 12 \pm 7 суток) | 139,00 | 649–717 | |

* НД — нет данных.

(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 таблице 3 представлены предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

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

ПСП и оценка риска преждевременных родов

Принято считать, что длительный фето-материнский конфликт (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-я и 37-я 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-я неделя, n = 25 — 0,273 (0,00–3,230);
 - 20–22 неделя, n = 15 — 95,35 (25–128,25);
 - 37–41 неделя, n = 12 — 143,50 (106,75–175,8);
- при риске преждевременных родов,
 - 24–32 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: 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].

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

ПСП — маркер инфекционного ревматоидного артрита

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 был идентифицирован 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 ± 4243,7; при fРА — 319,3 ± 321,8 пг/мл; в контроле — 136,0 ± 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 ± 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 неизменным, 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 ПСП измеряли также 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 не выживших 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 впоследствии 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 в ОИТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было связано со слегка повышенным ПСП (пг/мл) до 470, при СКФ ≥ 60 мм и 1,73 м² уровень ПСП составлял 386 [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 не выжившими 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 ОИТ 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 ОИТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены на 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) значения AUC ROC у группы ОПП+ сепсис на уровни креатинина значения AUC ROC стали составлять 0,828 и 0,852 соответственно. Авторы полагают, что «оптимальными пограничными 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. Недавний 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 повреждениями 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, так же, 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.

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

ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации

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, 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 грам-отрицательных 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 больных в связи с сохраняющейся активностью очага инфекции повторный рост ЛПС сопровождался нарастанием ПСП, что определило показания для продолжения селективной детоксикационной 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 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 (ВБА), тяжесть которой, наряду с другими показателями, оценивали

по шкале оценки тяжести внебольничной пневмонии CURB65. У 214 пациентов была диагностирована тяжелая ВБА – ТВБА.

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 не выживших и выживших (наблюдение 28 дней) уровни ПСП составляли:

- при ВБА – 588,0 (333,0–891,0) против 361,0 (218,0–589,0);
- при ТВБА – 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 ВБА, 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, амоксилав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, р-р 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 рисунке 14 [102].

Динамика пресепсина и СРБ при терапии муковисцидоза

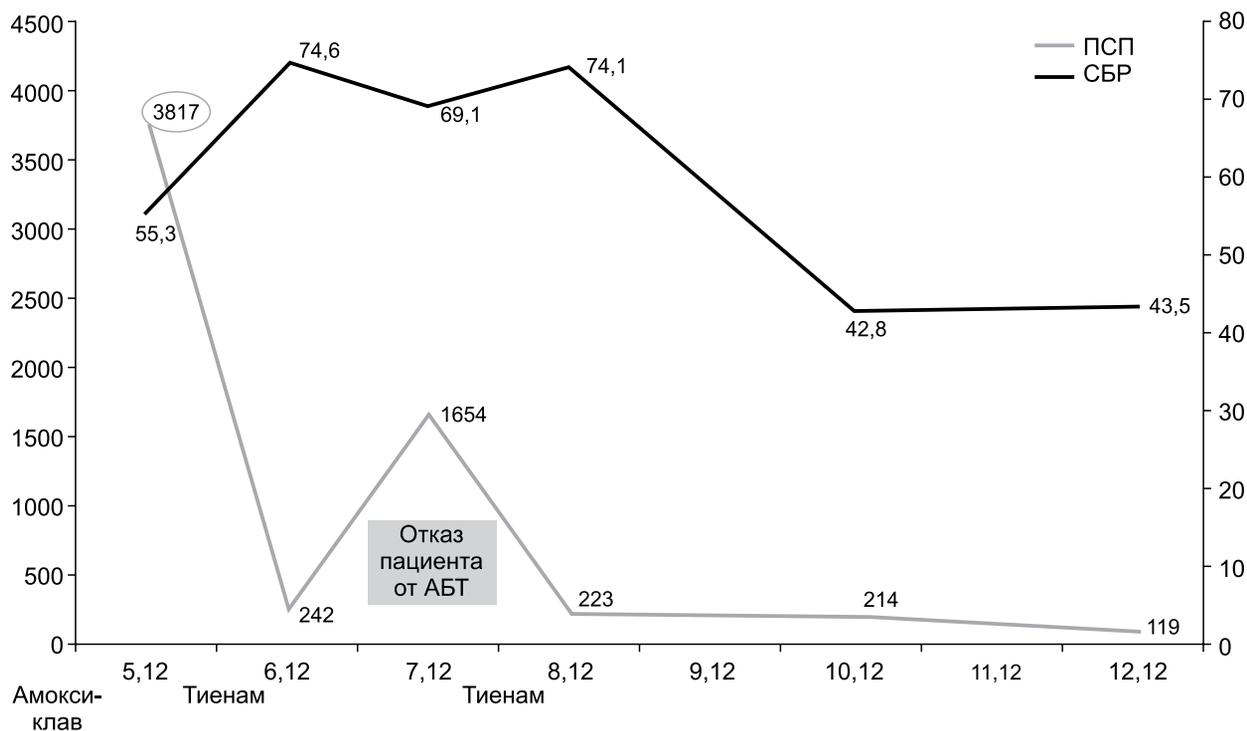


Рис. 14. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Из-за отказа пациента от антибиотикотерапии (АБТ) (в 07 ч 30 мин 06.12.2013 г) очередная доза тиенама была подана (в/в струйно) с задержкой на 4 часа – в 11 ч 30 м.

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].

Все 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 заболеваний. 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-проBNP. Пациенты с инфарктом миокарда или с сепсисом из исследуемой группы были исключены.

При поступлении уровни NT-проBNP варьировали в диапазоне 361–27287 нг/л, за период наблюдения (2 года) 24 (41,7%) пациента умерли. У выживших и не выживших исходные уровни ПСП (нг/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-проBNP — 5453 (1901–6919).

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

В следующем исследовании наблюдались: здоровые добровольцы (n = 112), пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) низкой тяжести (n = 40) и пациенты с загрудинной 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 (нг/мл) составляли:

- контроль — 95-я перцентиль — 258 (237–276), 99-я — 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 ИМ Б ST — 0,982. При пограничном уровне ПСП — 304 нг/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 года 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 ККМБ. 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 ИМ ST; 15 — с неосложненным ИМ ST; 24 — с ИМБСТ или с нестабильной стенокардией. Инфекции были исключены у всех пациентов.

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

- при ИМ Б ST — ПКТ — 0,04 (0,03–0,05), СРБ — 8,0 (7,0–17,0);
- при ИМ ST — 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 — 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 течения 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% 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 других заболеваниях.
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 инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Благодарности. Автор считает своей приятной обязанностью сердечно поблагодарить Резникову О. И. и Соловьеву И. В. (ЗАО «ДИАКОН») за большую помощь, оказанную при работе над текстом.

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. Moore L. J., Moore F. A., Todd S. R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective // *Arch. Surg.* 2010; 145 (7): 695–700.
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. Cho S. Y., Choi J. H. Biomarkers of Sepsis // *Infect. Chemother.* 2014; 46 (1): 1–12.
19. Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less? // *Swiss Med. Wkly.* 2005; 135, 451–460.
20. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1 // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2008; 6 (25): 46–52.
21. Вельков В. В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2 // *Клинико-лабораторный консилиум.* 2009; 1 (26): 34–48.
22. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? // *JICS.* 2013; 14, 3: 226–230.
23. Biller K., Fae F., Germann R. et al. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? // *Laboratoriums Medizin.* 2012; 35, 6: 1–6.
24. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements // *Ann Lab. Med.* 2014; 34 (4): 263–273.
25. 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.
26. 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.
27. 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.

28. Вельков В. В. Пресеписин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Клинико-лабораторный консILIум. 2012; № 2 (42): 56–62.
29. 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.
30. Faix J. D. Presepsin — The new kid on the sepsis block // Clin. Biochem. 2014; 47 (7–8): 503–504.
31. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department // Clin. Chem. Lab. Med. 2014 Jun 4 [Epub ahead of print].
32. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker // World J. Emerg. Med. 2014; 5: 16–19.
33. Окамура И., Томэ Р. Пресеписин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. 2014; № 1: 9–10.
34. Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense // Eur. J. Clin. Invest. 2000; 30: 167–179.
35. Bas S., Gauthier B. R., Spenato U. et al. CD14 is an acute phase protein // J. Immunol. 2004; 172: 4470–4479.
36. 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.
37. 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.
38. Dziarski R., Tapping R. I., Tobias P. S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14 // J. Biol. Chem. 1998; 273: 8680–8690.
39. 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.
40. 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.
41. Fan X., Stelzer 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. 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.
51. Spanuth E., Ebel 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.
52. 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.
53. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiarri 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. European Patent Application EP 2 711 710 A1.
59. 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]
60. 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.
61. Vodnik T., Kaljevic 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.
62. 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.
63. Демидова В. С., Ушакова Т. А., Звягин А. А. и соотр. Пресеписин 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.
64. Попов Д. А., Плющ М. Г., Овсенко С. Т. и соотр. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресеписина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных // Анестезиология и реаниматология. 2013; 3: 30–35.
65. Свирко Ю. С., Кулагина И. В., Подкошенов Ю. К. и соотр. Использование пресеписина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических

пациентов с ишемической болезнью сердца // Лаборатория. 2014; 2: 56.

66. Полякова И. Н., Андросова 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.

67. *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.

68. *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.

69. *Cakir Madenci Ö., Yakupoğlu S., Benzonana N.* et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis // *Burns.* 2013; 40 (4): 664–669.

70. *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.

71. *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.

72. *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.

73. *Urbonas V., Eidukaitė 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.

74. *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.

75. *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 // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 1053–1059.

76. *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.

77. *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.

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

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

80. *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.

81. *Козлова Е. М., Шунькина Г. Л., Чумак Н. М.* и сопр. Уровень пресепсина крови у новорожденных детей // Лаборатория. 2014; 2: 31.

82. *Козлова Е. М., Шунькина Г. Л., Чумак Н. М.* и сопр. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей // Лаборатория. 2014; 2: 3.

83. *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: 3.

84. *Плющ М. Г., Розальская Е. А., Самсонова Н. Н.* и сопр. Информативность уровней пресепсина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах // Лаборатория. 2014; 2: 49.

85. *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.

86. *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.

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

88. *Okasha H., Elgohary A., Abd El 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.

89. *Смирнов Г. В., Красносельский М. Я., Фролков В. В.* и сопр. Пресепсин — эффективный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита // *Эфферентная терапия.* 2014; 20 (1): 30.

90. *Bagshaw S. M., George C., Bellomo R.* Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation // *Crit. Care.* 2008; 12: R47.

91. *Matejovic M., Chvojka J., Radej J.* et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional // *Contrib. Nephrol.* 2011; 174: 78–88.

92. *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.

93. *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.

94. *Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M.* et al. Presepsin (sCD14-ST) in Emergency Department: the need for adapted thresholds values? // *Clin. Chim. Acta.* 2014 Jan 1; 427: 34–36.

95. *Maravic-Stojkovic V., Lausevic-Vuk L., Jovic M.* et al. Levels of Presepsin and Midregion-Proadrenomedullin in Septic Patients with End-Stage Renal Disease after Cardiovascular Surgery: 1-Year Follow Up Study // *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2014; 5: 5.

96. *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.

97. *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.

98. *Lu X. L., 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.

99. *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.

100. *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.

101. *Яковлев А. Ю., Абрамов А. В., Серопян М. Ю.* и сопр. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции // Лаборатория. 2014; 2: 69.

102. Яковлев А. Ю., Зайцев Р. М., Ниязатов А. А. и сопр. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации // Медицинский альманах. 2013; 3: 148–149.
103. 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]
104. Еремина Н. А., Ткаля Н. Г., Воронина Н. А. и сопр. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Клинический случай // *Лаборатория.* 2014; 2: 25.
105. 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.
106. Spanuth E., Thomae R., Giannitsis E. Presepsin (sCD14-ST) in Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-343.
107. 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.
108. Kafkas N., Venetsanou K, Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction // *Acute Card. Care.* 2008; 10 (1): 30–36.
109. Picariello C., Lazzeri C., Chiostrì 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.



**ПО ВОПРОСАМ
ПУБЛИКАЦИИ МАТЕРИАЛОВ
И РАЗМЕЩЕНИЯ РЕКЛАМЫ
ПРОСИМ ОБРАЩАТЬСЯ:**

Эмануэль Владимир Леонидович
Тел.: (812) 233-97-26
e-mail: ejvcons@mail.ru

Ковальчук Юрий Павлович
Тел.: + 7 921 325-09-50
e-mail: kjp@spb-gmu.ru

Эмануэль Юлия Владимировна
Тел.: + 7 905 229-60-22
e-mail: ejvcons@mail.ru

ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОГРАФИЧЕСКИ ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ТОЛЩИНЫ ЭПИКАРДИАЛЬНОГО ЖИРА ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

М. А. ДРУЖИЛОВ, В. В. ОТМАХОВ, Т. Ю. КУЗНЕЦОВА

ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Республика Карелия, г. Петрозаводск

Резюме. Цель: изучить возможность использования эхокардиографически определяемой толщины эпикардиального жира (ТЭЖ) в качестве дополнительного прогностического критерия наличия субклинических органических поражений (ОП) и высокого сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы: обследовано 132 нормотензивных пациента с абдоминальным ожирением (АО) (средний возраст $45,0 \pm 5,3$ года), проводилась оценка липидного спектра и сахарного профиля крови, микроальбуминурии, выполнялось триплексное сканирование брахиоцефальных артерий, эхокардиография, бифункциональное суточное мониторирование артериального давления с оценкой показателей ригидности артерий.

Результаты. МС был диагностирован у 74 (56,1%) пациентов с АО, не было выявлено достоверных отличий показателей частот наличия субклинических ОП (50,0% против 36,2%, $p > 0,05$) и высокого ССР (20,3% против 13,8%, $p > 0,05$) у лиц с наличием/отсутствием МС. Пациенты с МС и пороговым значением ТЭЖ как прямого критерия висцерального ожирения (4,8 мм для лиц 31–45 лет, 5,8 мм для лиц 46–55 лет) отличались достоверно более высокой частотой наличия высокого ССР (53,8% против 20,3%, $p < 0,01$) и субклинических ОП (96,2% против 50,0%, $p < 0,01$). В подгруппе пациентов с МС и «низкими» значениями ТЭЖ (3,5 мм для лиц 31–45 лет и 4,2 мм для лиц 46–55 лет) не было выявлено субклинических ОП и лиц с высоким ССР.

Заключение. У лиц с МС ТЭЖ, превышающая пороговое значение для соответствующего возрастного диапазона, сопровождается более высокой частотой выявления субклинических ОП и высокого ССР. ТЭЖ, не превышающая значение 25-го перцентиля для соответствующей возрастной группы, характеризует крайне низкий процент выявления субклинических ОП и высокого ССР и может быть использована в качестве дополнительного отрицательного прогностического маркера.

Ключевые слова: эпикардиальный жир, метаболический синдром, сердечно-сосудистый риск.

ROLE OF EPICARDIAL FAT THICKNESS DETERMINED BY ECHOCARDIOGRAPHIC METHOD IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

M.A. DRUJILOV, V.V. OTMAKHOV, T.JU. KUZNETSOVA

Federal State Budget Educational Institution of Higher professional education "Petrozavodsk State University", Republic of Karelia, Petrozavodsk

Summary. The aim of the study was to evaluate possibilities of echographically detected epicardial fat thickness (EfT) as additional prognostic criterion for predicting of subclinical organs affection and high cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome.

Materials and methods: 132 normotensive patients with abdominal obesity were included, median age was $45,0 \pm 5,3$ years old. The diagnostic tests included the lipid and glucose profiles evaluation, microalbuminuria, triplex scan of brachiocephal arteries, echocardiography, bifunctional daily blood pressure monitoring with evaluation of arteries rigidity indicators.

Results. Metabolic syndrome was diagnosed in 74 (56,1%) patients with abdominal obesity, no significant difference between the rates of subclinical organs affection (50,0% and 36,2%, $p > 0,05$) and high cardiovascular risk (20,3% and 13,8%, $p > 0,05$) in patients with and without metabolic syndrome was revealed. Patients with metabolic syndrome and threshold levels of epicardial fat thickness as a direct criterion for visceral obesity (4,8 mm for persons aged 31–45 and 5,8 mm for persons aged 46–55 years old) had significantly higher rate of cardiovascular complications risk (53,8% and 20,3%, $p < 0,01$) and subclinical organs affection (96,2% and 50,0%, $p < 0,01$). In patients having metabolic syndrome and low epicardial fat thickness indicators (3,5 mm for patients 31–45 years old and 4,2 mm for patients 46–55 years old) no signs of subclinical organs affection were revealed; none of the patients had high cardiovascular complications risk.

Conclusion. In patients with metabolic syndrome having epicardial fat thickness, higher than the threshold level for the respective age group, the higher rates of subclinical organs affection and high cardiovascular risk are observed. The epicardial fat thickness not exceeding the 25 percentile for the respective age group is associated by the low percentage of subclinical organs affection. Thus, epicardial fat thickness can be used as an additional negative prognosis marker in patients with metabolic syndrome.

Key words: epicardial fat, metabolic syndrome, cardiovascular risk.

Данные для корреспонденции:

Дружилов Марк Андреевич, соискатель кафедры факультетской терапии медицинского факультета ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», 185003, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, тел.: 8 (8142) 738848, e-mail: drmark1982@mail.ru

Список сокращений:

АБ — атеросклеротическая бляшка
АД — артериальное давление
АО — абдоминальное ожирение
ВЖТ — висцеральная жировая ткань
ВО — висцеральное ожирение
ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка
ИМТ — индекс массы тела
ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка
ЛЖ — левый желудочек
МАУ — микроальбуминурия
ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка
МС — метаболический синдром
НУО — нарушение углеводного обмена
ОП — органное поражение
ОТ — окружность талии
СА — сонная артерия
СМАД — суточное мониторирование артериального давления
СПВ — скорость пульсовой волны
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ССР — сердечно-сосудистый риск
ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа»
ТС БЦА — триплексное сканирование брахиоцефальных артерий
ТЭЖ — толщина эпикардального жира

В большинстве стран мира сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения, а ожирение и связанные с ним метаболические нарушения являются одним из основных факторов риска развития и прогрессирования кардиоваскулярной патологии [1].

При решении вопроса о необходимости проведения и объеме профилактических мероприятий краеугольным камнем является оценка величины сердечно-сосудистого риска (ССР). В существующих рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике приведен спектр ситуаций, при которых риск оказывается более высоким по сравнению с исходно определенным по шкале SCORE [2]. Среди них абдоминальное ожирение (АО), проблема метаболических нарушений при котором явилась причиной создания диагностических критериев метаболического синдрома (МС) как модели «высокого» риска.

В большинстве классификаций, в том числе в предлагаемой Консенсусом российских экспертов 2013 года, в качестве основного критерия МС с позиции патогенеза всех симптомов данного состояния предлагается использовать АО, оцениваемое по косвенному по-

казателю — пороговой величине окружности талии (ОТ) [3].

Однако, измеряя ОТ, мы получаем представление одновременно о двух пулах жировых клеток — висцеральном и пуле подкожных адипоцитов. Рассматривая же патогенез МС, можно сделать вывод, что именно висцеральное ожирение (ВО) является его специфическим и верифицирующим признаком [4].

Развивающиеся при ВО процессы ремоделирования висцеральной жировой ткани (ВЖТ), включающие гипертрофию адипоцитов, активацию медленно прогрессирующего воспаления, сопровождающуюся гиперсекрецией провоспалительных адипокинов, нарушение ангиогенеза, избыточное накопление коллагена и фиброз, делают ее дисфункциональной [5]. Дисфункциональная ВЖТ ассоциирована с инсулинорезистентностью и МС, а ее адипокины рассматриваются в качестве одного из основных факторов, приводящих к кардиоваскулярному ремоделированию и развитию ожирением-обусловленных ССЗ [5]. По данным исследования The Framingham Heart Study именно количество ВЖТ, а не подкожно-жировой клетчатки ассоциировано с неблагоприятным метаболическим профилем и определяет вероятность наличия МС [6].

В связи с этим существующая на сегодняшний день модель МС как модель «высокого» риска подвергается все большей критике [7]. Показанные в исследованиях последнего десятилетия так называемые «парадоксы» ожирения [8], наличие «неосложненного» ожирения [9], могут быть объяснены в том числе низкой специфичностью используемых показателей при оценке выраженности ВЖТ. Прогностическая роль ОТ может быть как переоценена, особенно при выраженном количестве подкожно-жировой клетчатки, что ведет к гипердиагностике МС и связанного с ним высокого ССР [10], так и ограничена вследствие наличия повышенного содержания ВЖТ у пациентов с нормальными величинами показателя [11]. Кроме того, гиперинсулинемия, самостоятельный патогенетический фактор сердечно-сосудистого ремоделирования, при инсулинорезистентности длительное время может компенсировать метаболические нарушения (эугликемическая инсулинорезистентность) [3].

Таким образом, использование более точного и доступного в клинической практике прямого критерия ВО позволило бы выделить пациентов с метаболическими нарушениями, вызванными единичными патогенетическими механизмами (инсулинорезистентностью, системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией) [12], что позволит МС стать в будущем самостоятельной диагно-

стической моделью с четкими критериями и классификационными признаками.

В 2003 году Iacobellis G. описал новый метод изучения висцерального жира, который заключался в определении линейной толщины эпикардального жира (ТЭЖ) с помощью трансторакальной эхокардиографии [13]. Показанная в последующих исследованиях ассоциация эпикардальной жировой ткани с абдоминальной ВЖТ и метаболическими нарушениями [10, 13], маркерами нейрогуморальной активности висцерального жира [14], наличием субклинических органических поражений (ОП) и факторов высокого кардиоваскулярного риска [15] позволяет использовать данный показатель в качестве прямого критерия выраженности ВО.

Целью настоящего исследования явилось изучение эхокардиографически определяемой ТЭЖ в качестве дополнительного прогностического критерия наличия субклинических ОП и высокого ССР у пациентов с МС. При этом исключалось влияние артериальной гипертензии на процессы кардиоваскулярного ремоделирования, а также величины возраста пациентов, по достижении которой он становится фактором, самостоятельно определяющим величину ССР [2].

Материал и методы

Было обследовано 132 нормотензивных, асимптомных в отношении ССЗ, с низким или умеренным риском по шкале SCORE пациента в возрасте от 31 года до 55 лет (72,0% мужчин, средний возраст $45,0 \pm 5,3$ года) с АО, которое диагностировали по величине ОТ > 94 см у мужчин и > 80 см у женщин [3]. Нормотензивными считали пациентов со среднесуточными показателями артериального давления (АД) менее 130 мм рт. ст. для систолического АД и менее 80 мм рт. ст. для диастолического АД по данным суточного мониторирования АД (СМАД) [16], не находящихся на какой-либо гипотензивной терапии.

Лабораторное обследование включало оценку липидного спектра и сахарного профиля крови, скорости клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕП), альбуминурии диагностическими тест-полосками «Микроальбуфан» (Erba Lachema). Дважды выявленное отношение альбумина к креатину моче, равное или превышающее 3,4 мг/ммоль, свидетельствовало о наличии микроальбуминурии (МАУ).

МС диагностировали согласно критериям, рекомендованным Консенсусом российских экспертов 2013 года, с учетом факта включения в исследование нормотензивных пациентов [3]: величина показателя ОТ, превышающая 94 см у мужчин и 80 см у женщин как основной критерий в сочетании с двумя или более дополнительными критериями (уровень триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин, уровень холестерина липопротеинов низкой плотности $> 3,0$ ммоль/л, уровень глюкозы капиллярной

крови натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, после нагрузки или по результатам перорального глюкозотолерантного теста — от 7,8 ммоль/л до 11,1 ммоль/л).

Всем обследуемым выполнялось бифункциональное суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой показателей ригидности артерий, триплексное сканирование брахиоцефальных артерий (ТС БЦА), эхокардиография.

Выбранные методы отражают ориентированность данного исследования на выявление «тканевых» биомаркеров, которые в противоположность биомаркерам крови являются более константными величинами, отражающими вклад как известных, так и неидентифицированных факторов ССР [17].

СМАД проводили с помощью монитора VPlab «Мн-СДП-3» (ООО «Петр Телегин»). Анализ ригидности артерий выполняли с использованием технологии Vasotens [18], оценивали среднесуточную скорость пульсовой волны (СПВ) в аорте (м/с). При этом определяемая данным методом величина среднесуточной СПВ в аорте $\geq 8,3$ м/с соответствует величине каротидно-фemorальной СПВ > 12 м/с [19].

ТС БЦА проводили на аппарате «Logiq 5» (линейный датчик 10 МГц). Измеряли толщину комплекса «интима-медиа» (ТКИМ) билатерально в дистальной трети общей сонной артерии (СА), в области бифуркации общей СА и в проксимальной трети внутренней СА. За максимальную величину ТКИМ СА принимали наибольшее значение среди указанных локализаций, пороговым значением считали 0,9 мм. Критериями наличия атеросклеротической бляшки (АБ) в СА являлись локальное утолщение участка артерии более чем на 0,5 мм или на 50% в сравнении с окружающими участками или утолщение участка артерии более 1,5 мм с протрузией его в сторону просвета сосуда [16].

Эхокардиографию выполняли на аппарате «Logiq 5» (датчик 3,5 МГц) в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях. Толщину стенок левого желудочка (ЛЖ) и размеры полостей сердца определяли из парастернальной позиции по длинной и короткой оси ЛЖ. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММ ЛЖ) рассчитывали как соотношение ММЛЖ/ППТ, где ППТ — площадь поверхности тела, вычисляемая по формуле D. Dubois. За гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ) принимали значения ИММ ЛЖ, равные или превышающие 125 г/м² и 110 г/м² у мужчин и женщин соответственно [16].

Эпикардальный жир визуализировали за свободной стенкой правого желудочка в В-режиме с использованием парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ в конце систолы по линии, максимально возможно перпендикулярной аортальному кольцу, которое использовали как анатомический ориентир [13]. Измерения проводили в течение 3 сердечных циклов, за значение ТЭЖ принимали среднее из 3 последовательных величин.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Statistica 6.1. Количественные данные обработаны методами описательной статистики и представлены в виде средней арифметической и стандартного отклонения ($M \pm SD$), для качественных данных определялись частоты (%). Сопоставимость сформированных групп по количественным показателям оценивали с помощью двустороннего t-критерия Стьюдента, по качественным показателям — с помощью критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера в зависимости от количества наблюдения в каждой ячейке таблицы сопряженности. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В таблице 1 представлены клинические характеристики исследуемой группы пациентов.

Показатель индекса массы тела (ИМТ), равный или превышающий $30,0 \text{ кг/м}^2$, отмечался у 81 пациента (61,4%), от 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$ — у 51 пациента (38,6%). Нарушения углеводного обмена (НУО) были выявлены у 25 пациентов (18,9%), из них сахарный диабет 2 типа — в 36% случаев, повышение гликемии натощак — в 40% случаев, нарушенная толерантность к глюкозе — в 24% случаев. У 113 пациентов (85,6%) диагностирована дислипидемия. В целом по группе у 58 человек (43,9%) выявлены субклинические ОП: АБ в СА (20, 15,2%), ТКИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$ (43, 32,6%), среднесуточная СПВ в аорте $\geq 8,3 \text{ м/с}$ (19, 14,4%), МАУ (11, 8,3%), ГЛЖ (11, 8,3%). 23 пациента (17,4%) были отнесены к группе высокого ССР согласно рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике Европейского общества кардиологов 2012 года [2].

Таблица 1. Характеристики исследуемой группы пациентов

| Критерий | в абс. числах | в процентах |
|--|---------------|-------------|
| ИМТ $\geq 30 \text{ кг/м}^2$ | 81 | 61,4 |
| НУО | 25 | 18,9 |
| дислипидемия | 113 | 85,6 |
| МС | 74 | 56,1 |
| МАУ | 11 | 8,3 |
| АБ в СА | 20 | 15,2 |
| ТКИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$ | 43 | 32,6 |
| СПВ в аорте $\geq 8,3 \text{ м/с}$ | 19 | 14,4 |
| ГЛЖ | 11 | 8,3 |
| субклинические ОП | 58 | 43,9 |
| АБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, НУО — нарушение углеводного обмена, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ТКИМ — толщина комплекса «интима-медиа» сонной артерии | | |

МС был диагностирован у 74 (56,1%) пациентов, при этом сочетание АО и комбинированной дислипидемии установлено в 67,2% случаев, а сочетание АО, дислипидемии и НУО в 33,8% случаев.

Данные о частоте наличия субклинических ОП и высокого ССР в подгруппах пациентов с наличием/отсутствием МС представлены в таблице 2.

Таблица 2. Частота наличия субклинических ОП и высокого ССР у пациентов с наличием/отсутствием МС (в %)

| Параметр | МС + (n = 74) | МС – (n = 58) | P |
|--|---------------|---------------|---------|
| МАУ | 10,8 | 5,2 | $>0,05$ |
| ГЛЖ | 10,8 | 5,2 | $>0,05$ |
| ТКИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$ | 36,5 | 27,6 | $>0,05$ |
| АБ в СА | 16,2 | 13,8 | $>0,05$ |
| СПВ в аорте $\geq 8,3 \text{ м/с}$ | 17,6 | 10,3 | $>0,05$ |
| Субклинические ОП в целом | 50,0 | 36,2 | $>0,05$ |
| Высокий ССР | 20,3 | 13,8 | $>0,05$ |
| АБ — атеросклеротическая бляшка, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ СА — толщина комплекса «интима-медиа» сонной артерии | | | |

Как видно из таблицы 2, не было выявлено статистически достоверных отличий показателей частоты наличия субклинических ОП в целом (50,0% против 36,2%, $p > 0,05$) и высокого ССР (20,3% против 13,8%, $p > 0,05$). Так, частота выявления МАУ у пациентов с МС составила 10,8% против 5,2% в его отсутствие ($p > 0,05$), ГЛЖ — 10,8% против 5,2% ($p > 0,05$), ТКИМ СА $> 0,9 \text{ мм}$ — 36,5% против 26,7% ($p > 0,05$), каротидного атеросклероза — 16,2% против 13,8% ($p > 0,05$), повышенной сосудистой жесткости — 17,6% против 10,3% ($p > 0,05$) соответственно. При этом подгруппы были сопоставимы по средним показателям среднесуточного систолического и диастолического АД ($118,6 \pm 5,3/74,3 \pm 4,1 \text{ мм рт. ст.}$ и $118,1 \pm 6,8/73,0 \pm 4,1 \text{ мм рт. ст.}$, $p > 0,05$).

По данным эхокардиографии в целом по группе ТЭЖ составила от 2 мм до 7,5 мм (в среднем $4,7 \pm 1,1 \text{ мм}$). Ранее нами были определены пороговые величины показателя ТЭЖ, предложенные в качестве прямого критерия ВО у пациентов с АО в возрасте от 31 года до 55 лет: 4,8 мм для лиц 31–45 лет, 5,8 мм для лиц 46–55 лет [20].

Для оценки дополнительной прогностической роли выбранного прямого критерия ВО в отношении прогнозирования наличия субклинических ОП и высокого ССР при МС был проведен анализ подгруппы пациентов с МС и прямым критерием ВО в сравнении с группой лиц с МС. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Частота выявления субклинических ОП и высокого ССР у пациентов с МС в зависимости от наличия критерия ВО

| Параметр | МС и ВО | | МС (n = 74) |
|--|--------------------------------|---|----------------|
| | в % от числа лиц с ВО (n = 26) | в % от числа лиц с МС и выявленным параметром | |
| МАУ | 26,9* | 87,5 | 10,8* |
| ГЛЖ | 23,1 | 75,0 | 10,8 |
| ТКИМ СА > 0,9 мм | 73,1** | 70,4 | 36,5** |
| АБ в СА | 46,2** | 100,0 | 16,2** |
| СПВ в аорте ≥ 8,3 м/с | 38,5* | 76,9 | 17,6* |
| субклинические ОП | 96,2** | 67,6 | 50,0** |
| высокий ССР | 53,8** | 93,3 | 20,3** |
| *p < 0,05; **p < 0,01 | | | |
| АБ — атеросклеротическая бляшка, ВО — висцеральное ожирение, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, МАУ — микроальбуминурия, МС — метаболический синдром, ОП — органические поражения, СА — сонные артерии, СПВ — скорость пульсовой волны, ССР — сердечно-сосудистый риск, ТКИМ СА — толщина комплекса «интима-медиа» сонных артерий | | | |

Как показано в таблице 3, при сопоставимости групп по величине средних показателей ОТ ($103,7 \pm 8,7$ см и $103,4 \pm 6,8$ см, $p > 0,05$) и ИМТ ($31,9 \pm 3,9$ кг/м² и $31,2 \pm 3,0$ кг/м², $p > 0,05$), среднесуточного систолического и диастолического АД ($118,3 \pm 6,0/74,0 \pm 3,9$ мм рт. ст. и $118,6 \pm 5,3/73,3 \pm 4,1$ мм рт. ст., $p > 0,05$) пациенты с МС и пороговым значением показателя ТЭЖ как прямого критерия ВО отличались достоверно более высокой частотой наличия высокого ССР (53,8% против 20,3%, $p < 0,01$) и субклинических ОП как в целом (96,2% против 50,0%, $p < 0,01$), так и каждого в отдельности (МАУ — 26,9% против 10,8%, $p < 0,05$; ТКИМ СА > 0,9 мм — 73,1% против 36,5%, $p < 0,01$; каротидный атеросклероз — 46,2% против 16,2%, $p < 0,01$; повышенная сосудистая жесткость — 38,5% против 17,6%, $p < 0,05$), за исключением ГЛЖ (23,1% против 10,8%, $p > 0,05$).

Показатель ТЭЖ как прямой критерий ВО у пациентов с МС позволил выделить 100% лиц с субклиническим каротидным атеросклерозом, 87,5% лиц с МАУ, 76,9% лиц с повышенной сосудистой жесткостью, 75% лиц с ГЛЖ, 70,4% лиц с гипертрофией стенки СА.

Для пациентов с МС также была оценена отрицательная прогностическая роль показателя ТЭЖ, не превышающего величину 25-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (3,5 мм для лиц 31–45 лет и 4,2 мм для лиц 46–55 лет), в отношении выяв-

ления субклинических ОП и высокого ССР. В подгруппе пациентов с МС и «низкими» значениями показателя ТЭЖ не было выявлено субклинических ОП и лиц с высоким ССР.

Обсуждение

В настоящее время в клинической практике для косвенного определения выраженности ВЖТ используется величина ОТ, характеризующая не только количество висцерального жира, но и толщину подкожно-жировой клетчатки поясничной области, передней брюшной стенки, жира забрюшинного пространства. Кроме того, отсутствует стандартизированный подход к измерению ОТ, которая в свою очередь существенно зависит от положения пациента при измерении, приема пищи, акта дыхания и конституциональных особенностей [7]. Тем самым наличие у пациента АО еще не означает наличие ВО.

Данная ситуация приводит к завышенным цифрам распространенности в популяции «истинного» МС, в основе которого лежит ВО. Так, в Российской Федерации МС согласно критериям 2013 года диагностируется у 18,6% мужчин в возрасте до 40 лет и у 44,4% мужчин в возрасте от 40 до 55 лет, у 7,3% женщин в возрасте до 40 лет и у 20,8% женщин в возрасте от 40 до 55 лет [3].

В данном исследовании МС был верифицирован у 56,1% пациентов, что объясняется включением пациентов изначально с АО. Однако достоверных различий между ними и теми, у которых критерии МС отсутствовали, по частоте выявления субклинических ОП не оказалось (50,0% против 36,2%, $p > 0,05$). Весьма вероятно, что у многих пациентов с установленным МС преобладало не висцеральное, нейрогуморально активное, а инертное подкожное ожирение, не сопровождающееся процессами кардиоваскулярного ремоделирования.

А поскольку одной из основных целей выделения группы пациентов с МС является раннее выявление доклинических стадий ССЗ, в первую очередь субклинического атеросклероза, для инициации мероприятий по первичной профилактике, необходим более чувствительный критерий диагностики ВО.

При прогрессировании ожирения гипертрофия и гиперплазия адипоцитов гормонально-активной ВЖТ происходит во всех висцеральных жировых депо (абдоминальное, эпикардиальное, паранефральное, периваскулярное и другие) [21]. Эхокардиография позволяет визуализировать эпикардиальную жировую ткань и дать ее количественную оценку с помощью показателя ТЭЖ как прямого критерия выраженности ВО.

В данном исследовании пациенты с МС и пороговым значением показателя ТЭЖ отличались более высокой частотой наличия высокого ССР (53,8% против 20,3%, $p < 0,01$) и субклинических ОП (96,2% против 50,0%, $p < 0,01$). Показатель ТЭЖ как прямой критерий ВО у пациентов с МС выявил 93,3% лиц с высоким ССР, что позволяет ему претендовать на роль дополнительного

прогностического критерия МС с целью повышения его специфичности в отношении выделения лиц высокого кардиоваскулярного риска.

В то же время выявление «низких» значений показателя ТЭЖ у пациентов с МС, не превышающих величину 25-го перцентиля для соответствующего возрастного диапазона (3,5 мм для лиц 31–45 лет и 4,2 мм для лиц 46–55 лет), характеризует минимальную вероятность наличия у них критериев высокого ССР.

Данные результаты свидетельствуют о преимущественном значении при МС показателей, непосредственно характеризующих выраженность ВО, что делает диагностику ВЖТ важной задачей при стратификации риска у данных пациентов. Вполне возможно, что прямая оценка выраженности ВО, в том числе с помощью эхокардиографически определяемой ТЭЖ, может стать «ключом к спасению» от всевозможных «парадоксов» «парадигмы» МС как фактора высокого кардиоваскулярного риска.

Заключение

Пациентам с МС и низким или умеренным ССР по шкале SCORE необходимо проводить более тщательную оценку выраженности ВО, в качестве прямого критерия которого может выступать эхокардиографически определяемая ТЭЖ. У данных лиц наличие эпикардiallyного ожирения сопровождается более высокой частотой выявления субклинических ОП и высокого ССР. При выявлении ТЭЖ, превышающей пороговое значение для соответствующего возрастного диапазона (4,8 мм для лиц 31–45 лет и 5,8 мм для лиц 46–55 лет), целесообразно выполнение скрининга ОП для последующей рекласификации величины ССР и пересмотра объема необходимых профилактических мероприятий. С другой стороны, ТЭЖ, не превышающая значение 25-го перцентиля для соответствующей возрастной группы (3,5 мм для лиц 31–45 лет и 4,2 мм для лиц 46–55 лет), характеризует крайне низкий процент выявления субклинических ОП и высокого ССР и может быть использована в качестве дополнительного отрицательного прогностического маркера при МС.

Литература

1. Pischon T., Boeing H., Hoffmann K. et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe // *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 2105–2120.
2. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. Heart J.* 2012; 33: 1635–1701.
3. Консенсус экспертов по междисциплинарному подходу к ведению, диагностике и лечению больных с метаболическим синдромом // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 12 (6): 41–81.
4. Тутов В. Н. Биологическая функция трофологии (питания) и патогенез метаболического синдрома — физиологиче- ского пере- едания. Филогенетическая теория общей патологии, лептин и адипонектин // *Кардиологический вестник.* 2014; 1: 79–93.
5. Hajer G., Haeften T., Visseren F. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases // *European Heart Journal.* 2008; 29: 2959–2971.
6. Fox C. S., Massaro J. M., Hoffmann U. et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study // *Circulation.* 2007; 116: 39–48.
7. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В. и др. Метаболический синдром: сложные и нерешенные проблемы // *Российский кардиологический журнал.* 2014; 3 (107): 63–71.
8. Flegal K., Kit B., Orpana H. et al. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories // *JAMA.* 2013; 309 (1): 71–82.
9. Morelli M., Gaggini M., Daniele G. et al. Ectopic fat: the true culprit linking obesity and cardiovascular disease? // *Thromb. Haemost.* 2013; 110: 651–660.
10. Iacobellis G., Ribaudo M., Assael F. et al. Echocardiographic epicardial adipose tissue is related to anthropometric and clinical parameters of metabolic syndrome: a new indicator of cardiovascular risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88 (11): 5163–5168.
11. Ruderman N. B., Schneider S. H., Berchtold P. The «metabolically obese» normal weight individual // *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 1617–1621.
12. De Schutter A., Lavie C. J., Patel D. A. et al. Obesity paradox and the heart: which indicator of obesity best describes this complex relationship? // *Curr. Opin. Nutr. Metab. Care.* 2013; 16 (5): 517–524.
13. Iacobellis G., Assael F., Ribaudo M. et al. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction // *Obes. Res.* 2003; 11: 304–310.
14. Чумакова Г. А., Веселовская Н. Г., Гриценко О. В. и др. Эпикардiallyное ожирение как возможный маркер метаболического синдрома // *Кардиосоматика.* 2012; 4: 51–54.
15. Дружилов М. А., Отмахов В. В., Бетелева Ю. Е. и др. Эпикардiallyный жир и показатели кардиоваскулярного ремоделирования у нормотензивных пациентов с абдоминальным ожирением // *Сердечная недостаточность.* 2013; 14 (1): 22–28.
16. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК 2010 года (4-й пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
17. Nilsson P. M., Boutouyrie P., Laurent S. Vascular Aging: A Tale of EVA and ADAM in Cardiovascular Risk Assessment and Prevention // *Hypertension.* 2009; 54: 3–10.
18. Posokhov I. N. Pulse wave velocity 24-hour monitoring with one-site measurements by oscillometry // *Medical Devices: Evidence and Research.* 2013; 6: 11–15.
19. Sugawara J., Hayashi K., Tanaka H. et al. Carotid-femoral pulse wave velocity: Impact of different arterial path length measurements // *Artery Research.* 2010; 4: 27–31.
20. Дружилов М. А., Бетелева Ю. Е., Кузнецова Т. Ю. Толщина эпикардiallyного жира — альтернатива окружности талии как самостоятельный или второй основной критерий для диагностики метаболического синдрома? // *Российский кардиологический журнал* 2014; 3 (107): 76–81.
21. Montani J. P., Carroll J. F., Dwyer T. M. et al. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular diseases // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2004; 28 (Suppl 4): 58–65.

РЕЗИДУАЛЬНЫЕ АНИОНЫ И ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

А. В. СОЛОМЕННИКОВ, А. О. ГУСЕВ, Т. И. МИННУЛЛИН
СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко»

Резюме. Накопление в крови резидуальных (остаточных) анионов может сопровождаться различными типами сдвигов в соотношениях электролитов, статистически достоверно отличающихся между собой и находящихся свое обоснование в известных литературных данных по физиологии и биохимии клеточного обмена. На основании соответствующих расчетов «типовых» моделей известных патологических расстройств и созданных на их основе диагностических опознавательных «панелей» характерных сдвигов в соотношениях электролитов можно определять степень их проявления в каждом индивидуальном случае «он-лайн» с использованием ПК, отражаемом значением индивидуальных коэффициентов корреляции.

Ключевые слова: резидуальные анионы, показатели водно-электролитного обмена, экспертно-аналитическая система.

RESIDUAL ANIONS AND MAIN INDICATORS OF WATER-ELECTROLYTES METABOLISM

A.V. SOLOMENNIKOV, A.O. GUSEV, T.I. MINNULLIN
Saint-Petersburg State Budget Health Care Institution “Municipal N.A. Semashko Hospital № 38”

Summary. Residual anions accumulation in blood may be accompanied by different types of electrolytes metabolism changes, statistically significant difference between the parameters of these metabolic conditions can be explained by physiology and biochemistry of cellular metabolism and is confirmed by well known publications. Statistic calculations can determine the “typical models” of known pathological disturbances basing on the diagnostic panels and typical changes of electrolytes metabolism. Severity of these manifestations in any individual case can be determined “on line” by use of computer-based program using the individual correlations coefficients.

Key words: residual anions, water-electrolyte metabolism indicators, analytical expert computer system.

Данные для корреспонденции:

Соломенников Александр Васильевич — зав. КДЛ СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н. А. Семашко», д. м. н., ст. научный сотрудник.
Телефон: 8-911-0803498
E-mail: Solomen33@mail.ru

Введение

К резидуальным анионам (R) традиционно относят органические и неорганические нелетучие кислоты, среди которых наибольший интерес представляют лактат и кетоновые тела [1]. Эти промежуточные метаболиты способны накапливаться в крови при расстройствах митохондриального дыхания, что сопровождается сниже-

нием эффективности внутриклеточного образования макроэргов. Исходя из этого, представляется важной оценка этого показателя в определении степени внутриклеточных расстройств обмена и проявлении механизмов их компенсации. Вместе с тем, можно обоснованно полагать, что при тех или иных изменениях внутрикле-

точного метаболизма отличительные особенности сдвигов показателей водно-электролитного обмена будут носить типовой комплексный характер в зависимости от причин и характера расстройств. Поэтому, по нашему мнению, при анализе сдвигов показателей водно-электролитного обмена и значений R целесообразно рассчитывать и оценивать не только абсолютные значения R и электролитов, но и отклонения в их соотношениях.

Цель исследования

Установление типовых изменений соотношений основных осмотически значимых веществ плазмы при изменениях показателя накопления резидуальных (остаточных) анионов.

Материалы и методы исследований

Для достижения поставленной цели были проанализированы данные обследования 57 пациентов с различной патологией. Пациенты были представлены больными отделения общей реанимации. Средний возраст наблюдавшихся пациентов составлял 55 лет (30–74). Анализировались показатели венозной крови, традиционно определяющиеся при оценке водно-электролитного состояния (креатинин (Kr), глюкоза (Gl), мочеви́на (Ur), натрий (Na), калий (K), хлор (Cl), Ca общий (Ca), pH, pCO₂, Акт HCO₃, BE, BE эстр, BB, pO₂, Sa O₂). Определение Ca, Cl, Kr и Ur осуществляли на автоматическом анализаторе «SAPHIRE-400» стандартными наборами «Biosystems». Определение содержания в сыворотке калия и натрия проводили на приборе «EasyLyte». Осмотическое давление сыворотки рассчитывали по известной формуле (pOD) [2]. Число резидуальных анионов (R) рассчитывали по формуле [1]. Газовый состав крови определяли на газовом анализаторе «Compact-3» Rohe.

Первым этапом представляемой работы являлся расчет «панели» соотношений осмотически активных веществ (СОАВ), дополненных соотношениями с креатинином и расчетным значением осмотического давления сыворотки (ОСМ), как важными дополнительными индикаторами функционального состояния почечной фильтрации и водного обмена (Na/K, Na/Cl, Na/Ca, Na/Ur, Na/Gl, K/Cl, K/Ca, K/Ur, Cl/Ca, K/Gl, Cl/Ur, Cl/Gl, Ca/Ur, Ca/Gl, Ur/Gl; Kr/Na; Kr/K; Kr/Cl; Kr/Ur; Kr/Ca; Kr/Gl; ОСМ/Na; ОСМ /K; ОСМ /Cl; ОСМ /Ur; ОСМ /Ca; ОСМ /Gl; ОСМ/ Kr; n = 28).

Предварительные преобразования соотношений аналитов (СОАВ) по результатам обследования пациентов для создания «панели», которую использовали для последующих математических манипуляций, осуществляли следующим образом. Первым действием индивидуальное значение каждого показателя соотносили с его средним значением в массиве ($XA = A/M$, где A — индивидуальное значение, M — среднее в массиве). Это действие позволяло получать сопоставимые между собой значения использованных показателей вне зависимости от их размерности, но строго связанные с их количест-

венной характеристикой. Вторым действием полученные выше значения смещения аналитов сопоставляли между собой (XNa/XK; XNa/XCl и т. д.). Далее полученные индивидуальные значения сдвига соотношений относительно среднего, в свою очередь, соотносили со стандартным отклонением (G) этого показателя в массиве. Например: $((XNa/XK \text{ индивидуальные} - XNa/XK \text{ среднее}) / G (XNa/XK \text{ массива}) \times 100)$, что позволяло «унифицировать» существующую вариабельность различных соотношений. Таким образом получали окончательный вид СОАВ в каждом случае наблюдений.

Используя полученные индивидуальные «панели» пациентов общего массива, рассчитывали ККр совпадения динамики величины каждого соотношения и роста показателя отдельных аналитов (K, pH, pCO₂, Акт HCO₃, BE, BE эстр, BB, pO₂, Sa O₂, R, Cl, Ca, Kr, Ur, Gl, ОСМ) по всему массиву данных (n = 57), тем самым определяя специфическую структуру (панель значений ККр) соотношений электролитов, характерную для процессов, взаимосвязанных с динамикой в сыворотке крови того или иного аналита. Этот комплекс отражал не только изменения, сопровождающие избирательную динамику аналита, специфическое биологическое действие его высокой и низкой концентрации, но и активность механизмов компенсации. Для ознакомления результаты расчетов приведены в таблице 1. Из данных таблицы следует, во-первых, что имеются статистически достоверные и высокодостоверные связи между динамикой абсолютных значений аналитов и динамикой соотношений, причем даже тех аналитов, значения которых не учитываются в расчетах СОАВ, во-вторых — эти взаимосвязи носят отличительные черты для динамики отдельных показателей.

Последующий процесс создания «эталонных профилей» и анализа индивидуальных данных заключался в следующем: 1) на основе индивидуальных фактических данных пациента по указанной выше схеме рассчитывался его СОАВ; 2) полученный СОАВ коррелировали отдельно с СОАВ каждого пациента всего массива, тем самым устанавливая особенности индивидуальной связи комплексных сдвигов выделенной «панели» соотношений аналитов с динамикой отдельных соотношений, в результате чего получали панель значений ККр каждого соотношения.

Полученная «панель», с одной стороны, демонстрировала избирательную достоверность совпадения изменений СОАВ с динамикой структурных изменений, характерной для отдельных показателей, с другой — служила основой оценки соответствия индивидуальных показателей типовым изменениям.

Далее в соответствии с показателями газов крови и электролитов из всего массива данных выделяли случаи: 1) высокое значение R и низкий pH; 2) высокое значение R и высокий pH; 3) высокое значение R и нормальный pH; 4) высокое значение R при высоком CO₂; 5) низкое значение R при высоком CO₂; 6) высокое зна-

Таблица 1. Значения ККр совпадения динамики роста отдельных показателей водно-электролитного обмена и динамики значений соотношений отдельных аналитов (n = 57)

| Показатели | Na/K | Na/Cl | Na/Ca | Na/Ur | Na/Gl | K/Cl | K/Ca | K/ur | K/Gl | Cl/Ca | Cl/Ur | Cl/Gl | Ca/Ur | Ca/Gl |
|----------------------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| К | -0,80 | -0,28 | -0,07 | -0,09 | 0,20 | 0,66 | 0,64 | 0,18 | 0,28 | 0,06 | -0,06 | 0,21 | -0,08 | 0,19 |
| pH | 0,67 | 0,41 | 0,19 | -0,10 | -0,39 | -0,38 | -0,41 | -0,29 | -0,43 | 0,04 | -0,13 | -0,41 | -0,11 | -0,43 |
| pCO₂ | -0,22 | -0,36 | -0,40 | 0,54 | 0,15 | -0,13 | -0,18 | 0,54 | 0,14 | -0,29 | 0,57 | 0,16 | 0,56 | 0,22 |
| Акг HCO₃ | 0,26 | -0,14 | -0,36 | 0,58 | -0,09 | -0,48 | -0,56 | 0,42 | -0,13 | -0,35 | 0,58 | -0,09 | 0,60 | -0,03 |
| BE | 0,60 | 0,14 | -0,20 | 0,41 | -0,31 | -0,60 | -0,70 | 0,18 | -0,37 | -0,28 | 0,39 | -0,32 | 0,43 | -0,28 |
| BE экст | 0,38 | 0,06 | -0,18 | 0,57 | -0,24 | -0,41 | -0,50 | 0,41 | -0,29 | -0,24 | 0,56 | -0,25 | 0,57 | -0,21 |
| BB | 0,67 | 0,26 | -0,08 | 0,22 | -0,27 | -0,58 | -0,66 | -0,03 | -0,35 | -0,23 | 0,18 | -0,29 | 0,22 | -0,25 |
| pO₂ | 0,02 | -0,01 | -0,10 | 0,23 | 0,14 | 0,00 | -0,06 | 0,22 | 0,12 | -0,04 | 0,24 | 0,14 | 0,21 | 0,17 |
| Sa O₂ | 0,41 | 0,16 | -0,11 | 0,45 | -0,19 | -0,31 | -0,43 | 0,30 | -0,23 | -0,16 | 0,44 | -0,19 | 0,44 | -0,16 |
| R | 0,39 | 0,28 | 0,22 | -0,58 | -0,07 | -0,21 | -0,15 | -0,67 | -0,10 | 0,09 | -0,61 | -0,08 | -0,57 | -0,09 |
| Cl | 0,28 | 0,06 | 0,33 | -0,53 | 0,02 | -0,25 | 0,00 | -0,60 | -0,01 | 0,27 | -0,54 | 0,02 | -0,56 | -0,02 |
| Ca | 0,26 | 0,32 | -0,42 | 0,03 | -0,28 | -0,11 | -0,51 | -0,06 | -0,28 | -0,54 | -0,01 | -0,29 | 0,13 | -0,21 |
| Kr | 0,12 | 0,15 | 0,17 | -0,54 | -0,07 | -0,02 | 0,03 | -0,55 | -0,06 | 0,09 | -0,56 | -0,08 | -0,52 | -0,10 |
| Ur | 0,20 | 0,22 | 0,28 | -0,64 | -0,04 | -0,02 | 0,06 | -0,66 | -0,04 | 0,18 | -0,67 | -0,04 | -0,64 | -0,07 |
| Gl | -0,05 | 0,28 | -0,08 | -0,10 | -0,43 | 0,33 | 0,06 | -0,03 | -0,35 | -0,10 | -0,10 | -0,42 | -0,03 | -0,46 |
| Осм | 0,40 | 0,28 | 0,23 | -0,54 | -0,11 | -0,21 | -0,15 | -0,63 | -0,14 | 0,09 | -0,57 | -0,12 | -0,53 | -0,14 |
| Na | 0,43 | 0,20 | 0,24 | -0,51 | -0,06 | -0,33 | -0,20 | -0,63 | -0,10 | 0,12 | -0,54 | -0,07 | -0,52 | -0,08 |

| Показатели | Ur/Gl | Kr/Na | Kr/Cl | Kr/Ca | Kr/Ur | Kr/Gl | Kr/K | O/Na | O/K | O/Cl | O/Gl | O/Kr | O/Ur | O/Ca |
|----------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| К | 0,21 | 0,12 | 0,03 | 0,11 | -0,01 | 0,24 | -0,35 | -0,08 | -0,80 | -0,26 | 0,20 | -0,18 | -0,09 | -0,06 |
| pH | -0,32 | 0,12 | 0,20 | 0,13 | -0,11 | -0,40 | 0,45 | 0,27 | 0,71 | 0,46 | -0,39 | 0,07 | -0,09 | 0,23 |
| pCO₂ | -0,08 | -0,38 | -0,42 | -0,45 | 0,43 | 0,10 | -0,40 | -0,35 | -0,29 | -0,46 | 0,15 | 0,16 | 0,53 | -0,48 |
| Акг HCO₃ | -0,31 | -0,32 | -0,31 | -0,41 | 0,46 | -0,14 | -0,08 | -0,25 | 0,20 | -0,23 | -0,09 | 0,17 | 0,57 | -0,43 |
| BE | -0,45 | -0,18 | -0,12 | -0,26 | 0,32 | -0,36 | 0,21 | -0,03 | 0,58 | 0,09 | -0,32 | 0,18 | 0,41 | -0,22 |
| BE экст | -0,46 | -0,53 | -0,47 | -0,53 | 0,34 | -0,36 | -0,22 | -0,12 | 0,34 | -0,02 | -0,25 | 0,50 | 0,57 | -0,23 |
| BB | -0,34 | -0,12 | -0,02 | -0,16 | 0,16 | -0,31 | 0,30 | -0,01 | 0,65 | 0,21 | -0,28 | 0,12 | 0,21 | -0,11 |
| pO₂ | 0,00 | -0,80 | -0,80 | -0,75 | -0,15 | -0,04 | -0,71 | 0,00 | -0,01 | -0,06 | 0,14 | 0,79 | 0,23 | -0,13 |
| Sa O₂ | -0,37 | -0,66 | -0,61 | -0,66 | 0,13 | -0,35 | -0,36 | 0,04 | 0,38 | 0,11 | -0,19 | 0,71 | 0,45 | -0,15 |
| R | 0,18 | 0,64 | 0,70 | 0,62 | -0,31 | 0,06 | 0,78 | 0,16 | 0,44 | 0,34 | -0,06 | -0,56 | -0,58 | 0,27 |
| Cl | 0,26 | 0,68 | 0,69 | 0,75 | -0,24 | 0,17 | 0,76 | 0,03 | 0,31 | 0,11 | 0,03 | -0,65 | -0,53 | 0,37 |
| Ca | -0,28 | 0,24 | 0,31 | -0,05 | 0,16 | -0,23 | 0,35 | 0,16 | 0,28 | 0,35 | -0,28 | -0,21 | 0,04 | -0,40 |
| Kr | 0,17 | 0,82 | 0,83 | 0,77 | -0,18 | 0,10 | 0,78 | 0,13 | 0,18 | 0,23 | -0,06 | -0,76 | -0,54 | 0,22 |
| Ur | 0,23 | 0,71 | 0,74 | 0,71 | -0,34 | 0,10 | 0,72 | 0,19 | 0,25 | 0,31 | -0,03 | -0,61 | -0,64 | 0,34 |
| Gl | -0,35 | 0,46 | 0,46 | 0,28 | 0,07 | -0,35 | 0,30 | 0,40 | 0,02 | 0,41 | -0,43 | -0,23 | -0,07 | 0,02 |
| Осм | 0,13 | 0,67 | 0,73 | 0,65 | -0,25 | 0,02 | 0,80 | 0,18 | 0,45 | 0,35 | -0,10 | -0,58 | -0,54 | 0,28 |
| Na | 0,17 | 0,66 | 0,71 | 0,66 | -0,23 | 0,07 | 0,83 | 0,09 | 0,47 | 0,25 | -0,06 | -0,61 | -0,51 | 0,28 |

Примечание: Полужирным шрифтом выделены статистически достоверные связи. При значении ККр > [0,26] p < 0,05; при значении ККр > [0,35] p < 0,01 (по М. Б. Славину [3]).

чение К. Отдельно рассчитывали ККр СОАВ нормы по значениям аналитов, приведенным в литературе [1, 2].

Вместе с тем, следует понимать, что значение ККр с СОАВ динамики того или иного показателя или типового патологического состояния не строго отражает его абсолютное значение, а, в первую очередь, определяет «удельное» значение (степень проявления) в конфигурации «панели» тех или иных механизмов, влияющих на метаболизм.

Для математической обработки полученных данных использовали ПК и стандартный пакет программ «Excel» [3].

Полученные результаты и их обсуждение

Как свидетельствуют проведенные расчеты, нормальные значения использованных в расчетах аналитов демонстрировали в динамике совпадения структуры соотношений высокосзначимое влияние механизмов образования CO_2 и Акт CO_3 (ККр: r_{CO_2} : + 0,96, Акт CO_3 : + 0,85) — в данном случае признаков эффективного внутриклеточного аэробного дыхания, Осм и Na (ККр: -0,92, -0,91 соответственно) — образования эндогенной воды, при эффективной работе почек (ККр по K: -0,92, ККр по Uг: -0,97, ККр по Cl: -0,94) и статистически значимом торможении (ККр: -0,43) активности образования ионов H (табл. 2). На этом фоне проявления механизмов накопления R при приближении к структуре ККр нормы в массиве от среднего значительно снижалось (ККр: -0,93), что также свидетельствовало об эффективном внутриклеточном аэробном дыхании (сравнительно низкая интенсивность процессов накопления лактата и (или) кетоновых тел).

При нарушении процессов внутриклеточного аэробного дыхания возрастает роль анаэробного пути образования энергии, сопровождающегося накоплением недоокисленных продуктов распада (R) и ионов H^+ . Исходя из указанного, нами был выбран пациент, имевший высокое значение R и низкий pH, т. е. с развивающимся внутриклеточным ацидозом, предположительно, без значимых признаков активации механизмов компенсации низкого pH (пациент № 1, в табл. 2 обозначен соответственно Пц № 1). В этом случае наиболее выраженными были представлены совпадения с распределением электролитов, характерным для роста R (ККр: +0,94), Осм (+0,95) и Na (ККр: +0,97). Также отмечалось выраженное торможение образования CO_2 (ККр: -0,71), снижение напряжения O_2 (ККр: -0,81) и накопление Cl (ККр: +0,91) при высоко выраженном росте K (ККр: +0,9) и Uг (ККр: +0,87). Суммируя эти признаки, можно сделать заключение о частичной блокировке аэробного пути гликолиза (падение образования CO_2 и эндогенной воды на фоне роста недоокисленных продуктов распада). Из литературы известно, что недоокисленные продукты и H^+ могут выводиться в свободной форме с участием почек, что может вести, с одной стороны, к осмодиурезу, с другой — задержке Cl и Ca, на

фоне усиления потерь K и реабсорбции Na [2]. Видимо, с последними обстоятельствами связано достоверное положительное совпадение конфигурации электролитов в этом случае с механизмами роста pH (интенсивная элиминация H^+ ; ККр: +0,61), однако недостаточными для компенсации ацидоза. В целом этот ряд соотношений аналитов соответствовал нормальному распределению со значением -0,78.

Следующим действием явилось рассмотрение случая с ростом R и pH как примера активации компенсаторных механизмов сдвига pH. Таким наиболее ярким случаем оказался Пц № 2 (табл. 2). Интересно, что, несмотря на высокие значения R, ККр по этому показателю (R) в данном случае имел крайне низкое значение (ККр: -0,92) и преобладание механизмов образования CO_2 (ККр: +0,70) при низком CO_2 . Этому соответствовало восстановление активности механизмов, сопровождающих накопление ионов H^+ практически до нормального уровня (ККр: -0,48). При этом отмечалась усиленная элиминация Cl, K, Uг, Na (ККр: -0,95, -0,95, -0,90, -0,96 соответственно) на фоне снижения Осмд (ККр: -0,94). Таким образом в представленном случае на фоне роста недоокисленных продуктов распада хорошо выражены компенсаторные реакции, включающие в себя интенсивное образование H_2O с образованием и выведением CO_2 , усилением мочеобразования и выведения ионов H^+ с участием анионов аммиака и хлора. Отметим, что этот ряд соотношений аналитов соответствовал нормальному распределению со значением +0,82, что также косвенно подтверждает, что в данном случае алкалоз носит компенсаторный характер.

Далее представлялось необходимым рассмотреть случай с высоким R и нормальным pH. Этому условию максимально соответствовал Пц № 3. В этом случае фиксировали распределение аналитов, наиболее значимо совпадающее с механизмами образования R (ККр: +0,97), на фоне угнетения накопления CO_2 , HCO_3 (ККр: -0,82 и -0,61), r_{O_2} (ККр: -0,92), SaO_2 (-0,73), роста содержания K, Uг, Cl, Na и Осм (ККр: +0,99, +0,97, +0,97 и +0,98 соответственно). Вместе с тем ККр распределения соотношений электролитов в данном случае был высокодостоверно противоположным нормальному (ККр: -0,90). Полагаем, что этот пример может служить «эталонным» в опознании компенсированного внутриклеточного ацидоза, в то время как Пц № 1 декомпенсированного, а случай Пц № 2 — смешанного внутриклеточного ацидоза и внеклеточного алкалоза (табл. 2).

Одним из важных критериев достаточности энергообеспечения клеток может являться активность функционирования K/Na насоса, поскольку она требует значительных затрат энергии [4]. Отсюда рост уровня плазменного K может косвенно отражать критическое снижение энергообеспечения клеток. В связи с этим были выделены случаи с высоким содержанием K. Отметим, что в нашем массиве отсутствовали случаи сочетания высокого K и высокого R. В то же время рост K со-

Таблица 2. Фактические значения определявшихся показателей и значения ККр с СОВ соотношений аналитов выбранных пациентов

| Показатели | Средние значения | Норма (по литературным данным) | | Пц. № 1 | | Пц. № 2 | | Пц. № 3 | | Пц. № 4 | | Пц. № 5 | | Пц. № 6 | |
|---------------------------------------|------------------|--------------------------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|---------------|-------|
| | | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр | Факт значения | ККр |
| К ммоль/л | 4,5 | 4,4 | 0,05 | 3,50 | -0,45 | 5,10 | 0,24 | 4,60 | -0,16 | 7,30 | 0,93 | 5,10 | 0,56 | 4,30 | -0,29 |
| рН | 7,39 | 7,4 | -0,43 | 7,17 | 0,61 | 7,68 | -0,48 | 7,36 | 0,47 | 7,29 | -0,66 | 7,34 | -0,21 | 7,40 | 0,59 |
| рСО₂ мм рт. ст. | 31,5 | 46 | 0,96 | 39,60 | -0,71 | 7,30 | 0,70 | 12,10 | -0,82 | 41,60 | -0,08 | 48,90 | -0,32 | 51,50 | -0,91 |
| Акт НСО₃ ммоль/л | 18,7 | 22 | 0,85 | 14,00 | -0,36 | 8,40 | 0,46 | 6,70 | -0,61 | 19,70 | -0,60 | 25,70 | -0,52 | 31,50 | -0,65 |
| ВЕ ммоль/л | -5,1 | 2,5 | 0,44 | -13,80 | 0,06 | -6,50 | 0,10 | -15,00 | -0,22 | -6,50 | -0,87 | -0,60 | -0,53 | 5,30 | -0,19 |
| ВЕ экст ммоль/л | -5,9 | 2,9 | 0,77 | -14,50 | -0,43 | -11,80 | 0,56 | -18,60 | -0,67 | -6,80 | -0,66 | 0,10 | -0,70 | 6,70 | -0,61 |
| ВВ ммоль/л | 42,6 | 47 | 0,17 | 34,10 | 0,31 | 41,00 | -0,12 | 32,90 | 0,02 | 41,50 | -0,94 | 47,30 | -0,51 | 53,30 | 0,09 |
| рО₂ мм рт. ст. | 40,6 | 40,6 | 0,74 | 41,30 | -0,81 | 30,30 | 0,93 | 39,10 | -0,92 | 46,00 | -0,19 | 25,80 | -0,79 | 28,50 | -0,80 |
| Sa O₂ % | 71,5 | 72 | 0,73 | 58,90 | -0,50 | 75,50 | 0,66 | 68,80 | -0,73 | 75,00 | -0,66 | 42,10 | -0,84 | 54,80 | -0,61 |
| R ммоль/л | 25,1 | 18 | -0,93 | 38,00 | 0,94 | 38,60 | -0,92 | 53,30 | 0,97 | 11,30 | -0,08 | 10,30 | 0,42 | 32,50 | 0,99 |
| Cl ммоль/л | 101,0 | 102,5 | -0,94 | 113,00 | 0,91 | 97,00 | -0,95 | 111,00 | 0,97 | 103,00 | 0,09 | 101,00 | 0,50 | 115,00 | 0,98 |
| Ca ммоль/л | 1,94 | 2,3 | -0,01 | 2,24 | 0,47 | 1,99 | -0,32 | 2,11 | 0,34 | 1,50 | -0,67 | 2,04 | 0,09 | 1,78 | 0,22 |
| Kг мкмоль/л | 98,9 | 81,5 | -0,92 | 163,00 | 0,90 | 63,00 | -0,95 | 205,00 | 0,99 | 113,00 | 0,14 | 123,00 | 0,65 | 159,00 | 0,94 |
| Ur ммоль/л | 9,7 | 5 | -0,97 | 12,40 | 0,87 | 7,70 | -0,90 | 15,40 | 0,97 | 9,50 | 0,13 | 9,10 | 0,54 | 14,10 | 0,97 |
| Gl ммоль/л | 8,8 | 4,95 | -0,44 | 7,08 | 0,41 | 6,42 | -0,45 | 8,44 | 0,53 | 5,05 | -0,04 | 9,50 | 0,51 | 12,00 | 0,46 |
| Осм ммоль/л | 297 | 284 | -0,92 | 335,40 | 0,95 | 291,00 | -0,94 | 350,90 | 0,98 | 272,80 | -0,09 | 282,50 | 0,44 | 368,00 | 0,99 |
| Na ммоль/л | 144,8 | 142,5 | -0,91 | 165,00 | 0,97 | 144,00 | -0,96 | 171,00 | 0,97 | 134,00 | -0,11 | 137,00 | 0,41 | 179,00 | 0,99 |

 Примечание: полужирным шрифтом выделены значения ККр при $p < 0,05$ ($n = 28$).

четался со снижением R ниже среднего. Исходя из этого, можно сделать вывод, что рост интенсивности образования недоокисленных продуктов, несмотря на свое значение как признак патологии, является важным механизмом компенсации недостаточности энергообразования при нарушениях аэробного дыхания. Наиболее демонстративным оказался случай, обозначенный нами как Пц № 4. Конфигурация структуры соотношений электролитов в этом случае высокодостоверно совпала с соответствующей структурой преобладания механизмов роста K (ККр: +0,93), снижения Ca (ККр: -0,67), при значимом накоплении H⁺ (ККр с рН: -0,66), «загрузкой» буферных систем (ККр с HCO₃: -0,6; BE: -0,87; BV: -0,94; SaO₂: -0,66; Ca: -0,67) и отсутствии значимого влияния механизмов накопления R (ККр: -0,08). Таким образом, в целом, в этом случае можно констатировать не только нарушение внутриклеточного энергообмена, как основного (аэробного), так и компенсаторного (анэробного), но и страдание систем удаления ионов H⁺.

В качестве дифференциального случая, по отношению к приведенным выше, нами использованы данные пациента, обозначенного как Пц № 5 (табл. 2). В этом случае отмечались: снижение рН, рO₂, SaO₂, рост CO₂ при низком показателе R, что указывало на острый респираторный ацидоз. Анализ значений ККр СОАВ этого пациента демонстрировал выраженное влияние на соотношение электролитов комплексных изменений, характерных для снижения рO₂, SaO₂ (ККр: -0,79 и -0,84), значимыми проявлениями роста Cl (ККр: +0,5), K⁺ (ККр: +0,65), Ur (+0,54), Na (ККр: +0,41), Gl (ККр: +0,51), Осм (ККр: +0,44). Особо следует отметить присутствие признаков роста активности механизмов образования R (ККр: +0,42) и накопления K (ККр: +0,56). Суммируя эти результаты, можно сделать следующее заключение. В представленном случае имеются признаки некомпенсированного респираторного ацидоза, а также дефицит внутриклеточной энергии с начальными признаками активации компенсаторного лактоацидоза, но не компенсирующего внутриклеточный энергодефицит. В связи с этим привлек внимание пациент № 6. Его показатели (высокие абсолютные значения рСО₂, HCO₃ и низкие рO₂, SaO₂ при нормальном рН) также свидетельствовали о респираторной недостаточности, но, предположительно, компенсированной (рН 7,4). При этом можно увидеть высокую корреляцию с ростом активности механизмов внутриклеточного образования R (ККр: +0,99), угнетения внутриклеточного образования CO₂ (ККр: -0,91) и HCO₃ (ККр: -0,65), осмодиуреза — характерных для высокой активности механизмов аэробного гликолиза. Также отметим, в сравнении с предыдущим случаем, отсутствие признаков накопления K, т. е. относительную компенсацию дефицита энергии. Можно заметить, что случаи № 1, № 3 и № 6 по структуре СОАВ имели высокодостоверное совпадение, при этом являясь примерами высокой активности накопления недоокисленных продуктов клеточного обмена,

что, видимо, и определяло совпадение структуры их СОАВ, фактически «диаметрально» противоположной нормальной структуре. На этом фоне повышение активности механизмов коррекции рН существенно меняло вид соотношений, приближая его к нормальному распределению (Пц № 2). При декомпенсации энергообмена ведущим признаком в СОАВ является подавляющее преобладание процессов, определяющих накопление в плазме K, тем самым «специфически» деформируя структуру соотношения электролитов (Пц № 4).

Далее было предложено, взяв за основу ряд соотношений определявшихся аналитов (СОАВ) выделенных выше пациентов «как идеальные» для соответствующих типов расстройств, оценивать степень их совпадения с аналогично рассчитанными индивидуальными СОАВ отдельных пациентов, тем самым определяя степень их соответствия, и таким образом выявлять степень избирательного соответствия специфических сдвигов в соотношениях электролитов отдельных пациентов комплексным изменениям, характерным для динамики того или иного выделенного состояния. Это действие при установлении статистической достоверности значений совпадения (ККр > [0,4], p < 0,05; при n = 28 — число «n» соотношений в «панели» [3]) могло подтверждать содружественное участие изменений отдельных аналитов в формировании СОАВ конкретного больного, т. е. общность механизмов формирования сдвигов в соотношениях электролитов и, соответственно, типовых расстройств.

На основании вышеизложенного нами была создана и оформлена в программе Excel экспертно-аналитическая система, позволяющая в режиме онлайн на ПК рассчитывать значения ККр совпадения распределения СОАВ индивидуальных случаев с «эталонными», описанными выше, по содержанию в сыворотке Na, K, Ca, Cl, K⁺, Ur, Gl, что, по нашему мнению, позволяло дополнительно более детально и объективно оценивать состояние водно-электролитного обмена.

Так, например, анализ СОАВ в 93 наблюдениях (без определения газового состава) показал, что из 10 пациентов реанимации, все показатели электролитного состава которых на момент обследования не выходили за пределы нормы, у трех ККр с нормальным распределением не превышал +0,7, а у одного составлял +0,05. (Для сравнения: у добровольцев без признаков острой патологии и приема лекарственных средств ККр с нормальным распределением достигал значений: 0,96–0,99.) Предположительно дефицит образования макроэргов (ККр с СОАВ по K > +0,4) — у 19, при 11 случаях в массиве превышения нормы абсолютных значений K (K > 5,3 ммоль/л), т. е. в 8 случаях комплексные изменения соотношений свидетельствовали о статистически достоверном усилении процессов, сопровождающихся внеклеточным ростом K при его нормальных абсолютных значениях. При этом в одном наблюдении с высоким калием соответствующий ККр составлял

+0,24 ($p > 0,05$), однако в этом случае также зафиксированы высокие значения креатинина и креатинкиназы общей, что дало нам основание предполагать у пациента преимущественно прямое поражение группы тканей (в данном случае мышц).

Выводы

1. Между динамикой соотношений отдельных аналитов и динамикой абсолютных значений целого ряда показателей водно-электролитного обмена выявляется статистически достоверная связь, причем эта связь определяется и для тех аналитов, которые не использовались в этих расчетах.
2. Накопление в крови резидуальных (остаточных) анионов может сопровождаться различными сдвигами в соотношениях электролитов, статистически достоверно отличающихся между собой и находящих свое обоснование в известных литературных данных по физиологии и биохимии клеточного обмена.
3. На основании соответствующих расчетов «типовых» моделей известных патологических расстройств и созданных на их основе диагностических «панелей»

характерных сдвигов в соотношениях электролитов можно определять степень их проявления в каждом индивидуальном случае, отражаемом значением коэффициента корреляции.

4. На базе установленных изменений связей соотношений электролитов при тех или иных типовых патологических расстройствах возможно создание экспертно-аналитических систем их опознания в индивидуальных случаях в режиме «он-лайн» на ПК.

Литература

1. Дементьева И. И. Лабораторная диагностика и клиническая оценка нарушений гомеостаза у больных в критическом состоянии при хирургических вмешательствах и в отделении интенсивной терапии. М: ЗАО «Рош-Москва». 2007; 136 с.
2. Эмануэль В. Л. Лабораторная диагностика заболеваний почек. Изд. 2-е, испр. и доп. СПб.; Тверь: ООО «Триада», 2006; 248 с.
3. Зайцев В. М., Лифляндский В. Г., Маринкин В. И. Прикладная медицинская статистика. Учебное пособие. 2-е изд. СПб.: ООО «Издательство ФОЛИАНТ», 2006; 432 с.
4. Хейтц У., Горн М. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс. Перевод с английского. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2014; 359 с.

РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ И ОТДАЛЕННЫХ ПОСЛЕДСТВИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНОСЯЩИХ ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

И. С. СКОПЕЦ¹, Н. Н. ВЕЗИКОВА¹, И. М. МАРУСЕНКО¹, О. Ю. БАРЫШЕВА¹,
А. Н. МАЛЫГИН²

¹ ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Республика Карелия,
г. Петрозаводск

² ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова», Республика Карелия, г. Петрозаводск

Резюме. Несмотря на совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с острым коронарным синдромом (ОКС), смертность при данном заболевании остается высокой. С целью улучшения ситуации проводится активный поиск предикторов высокого риска развития осложнений и неблагоприятного исхода у больных ОКС, что позволит оптимизировать тактику ведения. В работе продемонстрирована взаимосвязь между повышенными концентрациями определенных биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции и развитием конкретных осложнений ОКС (фибрилляции желудочков, нарушений проводимости, ранней постинфарктной стенокардии).

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, острый коронарный синдром, биомаркеры воспаления, эндотелиальная дисфункция, ишемическая болезнь сердца.

ROLE OF INFLAMMATORY BIOMARKERS AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PREDICTION OF IMMEDIATE AND DELAYED COMPLICATIONS RISK IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

I.S. SKOPETZ¹, N.N. VESIKOVA, I.M. MARUSENKO¹, O.JU. BARISHEVA¹,
A.N. MALIGIN²

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher professional education
“Petrozavodsk State University”, Republic of Karelia, Petrozavodsk

² State Budget Healthcare Institution “V.A. Baranov Republic Hospital”, Republic of Karelia, Petrozavodsk

Summary. In spite of improvement of medical care for patients with acute coronary syndrome (ACS), this condition is still associated with high mortality. In order to improve the situation the numerous investigators are searching actively the high risk complications predictors and predictors of unfavorable outcome in ACS patients. These studies are aimed on the improvement of patients treatment tactics. The presented work demonstrated the links between the elevation of certain inflammatory biomarkers levels, levels of endothelial dysfunction markers and development of concrete ACS complications (ventricular fibrillation, conductivity disturbances, early postinfarctional angina).

Key words: cardiovascular diseases, acute coronary syndrome, inflammatory biomarkers, endothelial dysfunction, ischemic heart disease.

Данные для корреспонденции:

Скопец Инга Сергеевна, ассистент кафедры госпитальной терапии
ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет»,
185003, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33, тел.: 8-8142-764288; e-mail: ingas@karelia.ru

Актуальность темы исследования

Патология сердечно-сосудистой системы является одной из самых актуальных проблем современного здравоохранения, что обусловлено сохраняющимися на протяжении многих лет высокими показателями заболеваемости и смертности взрослого населения как в Российской Федерации, так и во всем мире [1], [2].

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются причиной 50% смертей в развивающихся странах, причем около половины приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. По данным Фраммингского исследования, острый инфаркт миокарда (ОИМ) является клиническим дебютом ИБС у 52,2% мужчин и 36,1% женщин. Внедрение современ-

ных методов помощи больным с острым коронарным синдромом (ОКС), проведение активной первичной и вторичной профилактики привели к снижению смертности от ССЗ в развитых странах, однако в Российской Федерации данный показатель остается стабильно высоким [2].

Согласно существующим рекомендациям, тактика ведения пациентов, переносящих ОКС, определяется с учетом наличия или отсутствия предикторов высокого риска, выявленных клинически, с использованием лабораторных и инструментальных методов, а также на основании результатов стратификации риска по специально разработанным шкалам. Ценность данного подхода подтверждена в многочисленных исследованиях и не вызывает сомнений [3]. Выявление пациентов, имеющих высокий риск, позволяет своевременно провести инвазивное лечение и улучшить прогноз. В то же время, по мнению ряда авторов, низкий риск, полученный по результатам стратификации, не всегда коррелирует с низким риском развития осложнений и неблагоприятного исхода в остром и отдаленном периодах [4]. Таким образом, существующий на сегодняшний день принцип риск-стратификации не оптимален, что определяет необходимость поиска новых факторов, которые позволят повысить эффективность стратификации риска. Одним из перспективных направлений по уточнению индивидуального риска больных ОКС является определение концентрации биомаркеров, роль которых в патогенезе атеросклероза и атеротромбоза изучена в многочисленных исследованиях и на сегодняшний день не вызывает сомнений [5]. Проведенные исследования свидетельствуют о корреляции между повышенным уровнем биомаркеров и тяжестью течения ОКС, риском развития осложнений, отдаленных клинических последствий и неблагоприятным прогнозом, что определяет возможность использования этих факторов с целью повышения эффективности риск-стратификации у пациентов, переносящих ОКС.

Цель исследования: оценить зависимость между уровнем биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции и риском развития осложнений, повторных атеротромботических событий и отдаленным прогнозом у пациентов, переносящих острый коронарный синдром в молодом возрасте.

Методология и методы исследования

В группу исследования вошли 62 пациента мужского пола в возрасте от 24 до 50 лет (средний возраст $43,98 \pm 4,73$), госпитализированных в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова» (г. Петропавловск) по поводу ОКС в 2012–2013 гг.

Критериями верификации ОКС являлись следующие:

- Клиническая картина: развитие ангинозного приступа в покое и/или длительность ангинозного приступа более 20 минут и/или впервые возникшая

стенокардия напряжения ФК 2–3 или прогрессирующая стенокардия (появление ангинозных приступов при нагрузках в пределах 3–4 ФК).

- ЭКГ-данные: элевация сегмента ST $\geq 0,2$ мВ в отведениях V2-V3 у мужчин в возрасте ≥ 40 лет или $\geq 0,25$ мВ у мужчин < 40 лет или $\geq 0,25$ мВ у женщин или новая элевация ST $\geq 0,1$ мВ в двух других последовательных отведениях, или впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, появление патологических зубцов Q, горизонтальная нисходящая депрессия ST более 0,05 мВ не менее чем в 2 смежных отведениях, инверсия зубца T, сглаженность или псевдонормализация зубца T.
- Данные ЭхоКГ: появление новых зон нарушения локальной сократимости.
- Повышение уровня тропонина, которое определялось при концентрации более 1,0 нг/мл, с последующим его снижением до нормальных значений.
- Данные КАГ: выявление стенозирующего атеросклероза коронарных артерий и/или интракоронарного тромбоза. Значимый стеноз определялся как сужение $> 50\%$ диаметра просвета главной эпикардальной артерии или ее первичных ветвей.

Лабораторные исследования, включающие клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи, определение уровня тропонина, определение концентраций биомаркеров воспаления и эндотелиальной дисфункции иммуноферментным методом, выполнены в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В. А. Баранова».

Всем пациентам осуществлена регистрация электрокардиограммы (ЭКГ) в 12 отведениях по стандартной методике. Коронароангиография (КАГ) выполнялась при помощи ангиографического комплекса AdvantxLC+ (General Electric, США) или ангиографического комплекса Innova 3100 (General Electric, США). КАГ проводилась феморальным доступом по методике M. Judkins. ЭхоКГ выполнялась при помощи аппарата Vivid 7 pro (General Electric, США) по стандартному протоколу.

Пациентам проведено определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ), гомоцистеина, растворимых сосудистых (sVCAM-1) и внутриклеточных (sICAM-1) молекул адгезии 1-го типа, растворимого Е-селектина (sE-селектин), нитрата, неоптерина, матриксной металлопротеиназы 3-го типа (ММР-3) в сыворотке крови. Концентрации биомаркеров определены дважды: в остром и отдаленном (через 9–12 месяцев) периодах.

Статистическая обработка данных. Результаты описательной статистики представлены в форме среднего \pm среднеквадратичное отклонение для числовых (измеряемых) величин и в форме абсолютных (n) и относительных (%) частот для качественных (счетных) показателей. Распределения всех исследуемых числовых показателей статистически достоверно отличались от нормального закона распределения (критерий Ша-

пиро–Уилка), поэтому для проверки статистической достоверности различия уровня биомаркеров между группами с отсутствием и наличием признака использовался непараметрический критерий Манна–Уитни. Для сравнения выборок первичного и повторного исследований уровней биомаркеров использовался непараметрический критерий Вилкоксона для парных сравнений. Уровень значимости для всех результатов статистической обработки данных и проверки статистических гипотез был принят равным 0,05 ($p < 0,05$). Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения, которое включало: пакет программ для статистического анализа STATISTICA версии 10.0 (компания StatSoft); пакет программ для статистического анализа StatTools версии 1.0 (компания «ИнтелТек Лаб»).

Результаты

У пациентов, вошедших в группу исследования, с высокой частотой встречались традиционные факторы риска (ТФР): анамнез курения выявлен у 53 пациентов (85,5%), отягощенная по ранним ССЗ наследственность — у 21 пациента (33,9%), дислипидемия (ДЛП) — у 61 пациента (98,4%), артериальная гипертензия (АГ) — у 40 пациентов (64,5%), 15 человек (24,2%) страдали абдоминальным ожирением, 3 человека (4,8%) — сахарным диабетом (СД) (табл. 1).

Таблица 1. Распространенность ТФР в исследуемой группе (n = 62)

| | n (%; 95% ДИ) |
|------------------|-----------------------|
| Курение | 53 (85,5; 76,7–94,3) |
| Ожирение | 15 (24,2; 13,5–34,9) |
| Наследственность | 21 (33,9; 22,1–45,7) |
| АГ | 40 (64,5; 52,6–76,4) |
| ДЛП | 61 (98,4; 95,3–101,5) |
| СД | 3 (4,8; 0,5–10,2) |

Кроме того, большинство пациентов имели сочетание нескольких ТФР. Так, лишь у 2 пациентов (3,4%) имелось на момент развития ОКС 2 ФР, у 10 человек (16,9%) выявлено 3 ФР, у 24 (40,7%) — 4 ФР, у 23 (39,0%) — 5 или более ФР.

Анализ коморбидного фона продемонстрировал, что 7 пациентов (11,3%) до развития ОКС страдали стабильной стенокардией, 6 пациентов (9,7%) в анамнезе имели постинфарктный кардиосклероз, 2 (3,2%) — страдали хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Проведенный анализ распределения по вариантам ОКС дал следующие результаты. В исследуемой группе у 41 пациента (66%) был диагностирован ОКС с элевацией сегмента ST, у 15 пациентов (24%) — острый инфаркт миокарда (ОИМ) без элевации сегмента ST и у 6 пациентов (10%) — нестабильная стенокардия (НС).

Реперфузионная терапия была выполнена при поступлении 52 пациентам (84%), из которых 50 пациентов (81%) перенесли чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ), 2 больным (3%) была проведена системная тромболитическая терапия (ТЛТ), после которой проведены КАГ и ЧКВ. Всего в группе исследования 54 пациентам (87,1%) была выполнена КАГ. По результатам КАГ, наиболее часто клинико-определяющим было поражение правой коронарной артерии (ПКА) (26 пациентов; 48,1%) или передней нисходящей артерии (ПНА) (23 пациента; 42,6%). У 2 пациентов (3,7%) клинико-определяющим было поражение огибающей ветви левой коронарной артерии (ОВ ЛКА), у 1 пациента (1,9%) было выявлено критическое многососудистое поражение коронарного русла, у 1 пациента было выявлено значимое поражение ствола левой коронарной артерии (ЛКА) (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от клинико-определяющей артерии

| Клинико-определяющая артерия | n (%; 95% ДИ) |
|------------------------------|----------------------|
| ПКА | 26 (48,1; 34,3–62,2) |
| ПНА | 23 (42,6; 29,2–56,8) |
| ОВ | 2 (3,7; 1,2–15,4) |
| Многососудистое поражение | 1 (1,9; 0,0–9,9) |
| Ствол ЛКА | 1 (1,9; 0,0–9,9) |

Кроме того, был проведен анализ времени проведения реперфузионной терапии от начала клинических проявлений ОКС. Среди пациентов, которым было выполнено восстановление коронарного кровотока (84%), в 53% (33 пациента) реперфузия была осуществлена в течение первых 3 часов от начала клинической симптоматики, 8 пациентам (13%) — в период от 3 до 6 часов, 1 пациенту (2%) — от 6 до 12 часов, 10 пациентам (16%) в период более 12 часов от появления клиники ОКС.

Исходы ОКС оказались в 1-й группе следующими. У 13 пациентов диагностирована НС (21,0%), у 41 пациента (66,1%) — Q ОИМ, у 8 пациентов (12,9%) — не Q ИМ (табл. 3).

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от исходов ОКС

| Исход ОКС | n (%) |
|-----------|-----------|
| Q-ИМ | 41 (66,1) |
| Не Q ИМ | 8 (12,9) |
| НС | 13 (21,0) |

Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с существующими рекомендациями по ведению пациентов, переносящих ОКС [6], [7]. Так, антикоагулянты, статины, ингибиторы P2Y₁₂ рецепторов и аспи-

рин были назначены в 100% случаев. Бета-блокаторы получали 58 пациентов (93,5%), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или антагонисты рецепторов к ангиотензину II (иАПФ/АРА) – 59 пациентов (95,2%).

В ходе работы был проведен анализ частоты развития осложнений. Результаты оказались следующими. У 5 пациентов (8,1%) в остром периоде ОИМ развилась фибрилляция желудочков (ФЖ), у 13 пациентов (21,0%) зарегистрирована желудочковая (ЖЭС) и у 2 (3,2%) – наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭС), у 17 больных (27,4%) развился пароксизм желудочковой тахикардии (ЖТ), у 2 (3,2%) – фибрилляция предсердий и/или суправентрикулярная тахикардия (ФП/СВТ), у такого же числа больных была клиника ранней постинфарктной стенокардии. Кроме того, у 7 пациентов (11,3%) течение заболевания осложнилось развитием синоатриальной (СА) и/или атриовентрикулярной (АВ) блокады, у 4 (6,5%) – клиническими проявлениями острой левожелудочковой сердечной недостаточности (ОЛЖСН), у 1 пациента (1,6%) был рецидив ОИМ и у 1 пациента (1,6) на фоне ОИМ развилась дисфункция папиллярных мышц с митральной недостаточностью (МН) 2 степени. Среди группы пациентов, перенесших ЧКВ, у 3 (4,8%) развился тромбоз стента (табл. 4).

Таблица 4. Частота осложнений у пациентов исследуемой группы (n = 62)

| | n (%; 95% ДИ) |
|--------------------------------|----------------------|
| ФЖ | 5 (8,1; 1,3–14,8) |
| ЖЭС | 13 (21,0; 10,8–31,1) |
| НЖЭС | 2 (3,2; –1,2–7,3) |
| ЖТ | 17 (27,4; 16,3–38,5) |
| ФП/СВТ | 2 (3,2; –1,2–7,6) |
| Постинфарктная стенокардия | 2 (3,2; –1,2–7,6) |
| СА и/или АВ блокада | 7 (11,3; 3,4–19,2) |
| ОЛЖСН | 4 (6,5; 0,3–12,6) |
| Тромбоз стента | 3 (4,8; –0,5–10,2) |
| Дисфункция папиллярных мышц МК | 1 (1,6; –1,5–4,7) |
| Рецидив ОИМ | 1 (1,6; –1,5–4,7) |

Роль определения биомаркеров воспаления у пациентов с ОКС в остром и отдаленном периодах

Концентрации биомаркеров воспаления (вчСРБ, sVCAM-1, sICAM-1, sE-селектин, ММР-3, неоптерин) и гомоцистеина, определенные в остром периоде, оказались повышенными, что характерно для пациентов, переносящих ОКС (табл. 5). Уровень нитрата плазмы, напротив, был снижен, что отражает наличие эндотелиальной дисфункции.

Сравнение концентраций биомаркеров в остром и отдаленном периодах продемонстрировало достоверное снижение уровней вчСРБ ($13,38 \pm 10,89$ нг/мл vs $3,99 \pm 5,34$ нг/мл; $p = 0,0003$), sVCAM-1 ($816,25 \pm 347,48$ нг/мл vs $575,83 \pm 192,25$ нг/мл; $p = 0,003$), неоптерина ($12,69 \pm 4,33$ нг/мл vs $8,97 \pm 3,95$ нг/мл; $p = 0,005$). Концентрация ММР-3 в отдаленном периоде оказалась достоверно выше ($7,70 \pm 4,14$ нг/мл vs $12,16 \pm 3,85$ нг/мл; $p = 0,0004$). Снижение концентраций маркеров воспаления, по данным разных авторов, в среднем наблюдается в течение 6 месяцев после перенесенного ОКС, поэтому выявленная в ходе исследования динамика с учетом сроков повторного определения биомаркеров (9–12 месяцев) закономерна. Отмечалась также тенденция к увеличению содержания нитрата, однако различие не было достоверным ($p > 0,05$). Уровни гомоцистеина и sICAM-1 в остром и отдаленном периодах существенно не отличались.

Влияние повышенного уровня биомаркеров на риск развития осложнений у пациентов, переносящих ОКС

Установлено влияние повышенных концентраций ряда биомаркеров у пациентов с ОКС на частоту развития осложнений. У пациентов с ФЖ уровень ММР-3 был достоверно выше ($9,82 \pm 2,80$ нг/мл) в сравнении с пациентами без ФЖ ($9,04 \pm 4,03$ нг/мл), $p = 0,008$. В группе пациентов, у которых течение ОКС осложнилось развитием АВ и/или СА блокад, содержание нитрата оказалось достоверно ниже ($p = 0,032$) как в остром ($122,87 \pm 27,88$ нг/мл), так и в отдаленном периодах ($119,95 \pm 21,20$ нг/мл) в сравнении с пациентами,

Таблица 5. Динамика уровней биомаркеров в остром и отдаленном периодах (1)

| | вчСРБ, нг/мл | Гомоцистеин, мкмоль/л | sVCAM-1, нг/мл | sICAM-1, нг/мл |
|-----------|-------------------|-----------------------|---------------------|--------------------|
| 1-й забор | $13,38 \pm 10,89$ | $16,51 \pm 5,26$ | $816,25 \pm 347,48$ | $284,88 \pm 91,61$ |
| 2-й забор | $3,99 \pm 5,34$ | $15,77 \pm 5,34$ | $575,83 \pm 192,25$ | $284,79 \pm 81,81$ |
| p | 0,0003 | >0,05 | 0,003 | >0,05 |

(2)

| | ММР-3, нг/мл | Неоптерин, нг/мл | sE-селектин, нг/мл | Нитрат, нг/мл |
|-----------|------------------|------------------|--------------------|---------------------|
| 1-й забор | $7,70 \pm 4,14$ | $12,69 \pm 4,33$ | $78,98 \pm 75,84$ | $163,52 \pm 87,58$ |
| 2-й забор | $12,16 \pm 3,85$ | $8,97 \pm 3,95$ | Не проводился | $176,82 \pm 104,38$ |
| p | 0,0004 | 0,005 | – | >0,05 |

не имевшими данного осложнения (уровень нитрата в остром периоде — $171,65 \pm 93,52$ нг/мл, в отдаленном периоде — $188,20 \pm 110,91$ нг/мл), что отражает наличие значимой эндотелиальной дисфункции у пациентов с данным осложнением. У пациентов, перенесших ОИМ, осложнившийся развитием ранней постинфарктной стенокардии, концентрация гомоцистеина плазмы была повышена в остром и отдаленном периодах ($21,05 \pm 1,63$ мкмоль/л) в сравнении с пациентами без данного осложнения ($15,29 \pm 5,31$ мкмоль/л), $p = 0,032$. У пациентов с ХСН в отдаленном периоде выявлено более низкое содержание ММР-3 ($8,78 \pm 2,61$ нг/мл) в сравнении с больными без ХСН ($13,28 \pm 3,56$ нг/мл), $p = 0,013$.

Прогностическая ценность определения концентрации биомаркеров воспаления в определении риска повторных атеротромботических событий и отдаленного прогноза

В течение года наблюдения у 3 пациентов развился повторный ОКС. Был проведен анализ взаимосвязи между уровнями биомаркеров в остром и отдаленном периодах и с риском развития повторного атеротромботического события. Установлено, что у пациентов, перенесших в течение года повторный ОКС, при первичном анализе уровни вчСРБ (рис. 1), sVCAM-1, sICAM-1 и неоптерина (рис. 2) оказались существенно выше в сравнении с остальными пациентами, а уровень нитрата, напротив, оказался пониженным, однако статистически достоверных различий получено не было.

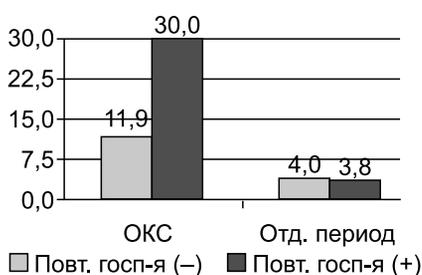


Рис. 1. Уровень вчСРБ (нг/мл) в зависимости от повт. госпитализации по поводу ИБС

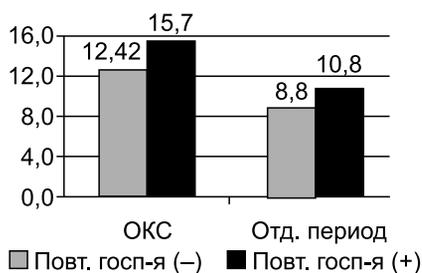


Рис. 2. Уровень неоптерина (нг/мл) в зависимости от повт. госпитализации по поводу ИБС

Обсуждение результатов

ТФР и коморбидный фон

Несмотря на молодой возраст пациентов, вошедших в группу исследования, у большинства из них имеется сочетание нескольких ТФР (у 79,7% — 4 и более ФР), в том числе корригируемых. Полученные результаты характерны для российской популяции [2] и соответствуют данным Федерального регистра пациентов с ОКС (2013 г.), что свидетельствует о неудовлетворительном проведении первичной профилактики ССЗ в Российской Федерации. Кроме того, у части больных на момент госпитализации имелся предшествовавший анамнез стабильной стенокардии (11,3%), ПИКС (9,7%) и/или ХСН (3,2%). Выявление ТФР у данной категории больных отражает отсутствие эффективной вторичной профилактики, что является одной из причин развития повторных атеротромботических событий, формирования неблагоприятных клинических последствий и ухудшения прогноза.

Особенности клинического течения и проводимой терапии

Более чем у половины пациентов (66,1%), вошедших в группу исследования, был диагностирован ОКС с подъемом сегмента ST, что не соответствует статистическим данным. В основе патогенеза ОКС с подъемом сегмента ST лежит формирование окклюзирующей тромба при разрыве атеросклеротической бляшки, которая зачастую не вызывала значимого сужения просвета артерий. Таким образом, у таких пациентов ОКС с подъемом сегмента ST развивается внезапно при отсутствии значимого стенозирующего атеросклероза и предшествующей клиники ИБС, что характерно для пациентов молодого возраста.

В группе исследования с высокой частотой (84%) проводилась реперфузионная терапия, причем в большинстве случаев выполнено ЧКВ. Следует также отметить, что у половины пациентов (53%) восстановление коронарного кровотока осуществлено в течение первых 3 часов от начала клинических проявлений. Медикаментозная терапия проводилась в соответствии с существующими рекомендациями по ведению пациентов, переносивших ОКС [6, 7]. Однако несмотря на проведенное инвазивное и медикаментозное лечение, у пациентов с высокой частотой развивались осложнения ОКС, в том числе жизнеугрожающие: у 8,1% — фибрилляция желудочков (ФЖ), у 27,4% — желудочковая тахикардия (ЖТ).

Биомаркеры воспалительной активности в остром и отдаленном периодах

В исследуемой группе в остром периоде ОКС было выявлено повышенное содержание биомаркеров, отражающих воспалительную активность, что соответствует литературным данным [6, 8–10]. В отдаленном периоде выявлено достоверное снижение концентрации вчСРБ

($p = 0,0003$), sVCAM-1 ($p = 0,003$), неоптерина ($p = 0,005$). В ряде работ продемонстрировано выявление повышенного уровня sVCAM-1, sICAM-1 в течение 6 месяцев после перенесенного ОКС, после чего отмечается снижение концентрации сосудистых молекул адгезии в плазме [8, 11–13]. Лутай М. И. с соавт. (2007 г.) также выявили повышенные уровни sVCAM-1, sICAM-1, E и P-селектинов в течение 6 месяцев после ОКС с последующим снижением концентрации данных биомаркеров [14]. Концентрация vСРБ в сравнении с другими биомаркерами снижается быстрее, достоверное снижение наблюдается уже через 30 дней [15]. Учитывая сроки повторного определения биомаркеров в группе исследования (9–12 месяцев), снижение концентрации маркеров воспаления является закономерным.

Обращает на себя внимание наблюдавшееся повышение концентрации ММР-3 при повторном исследовании ($p = 0,0004$). ММР-3 характеризует степень протеолитической активности в области атеромы. Высокие уровни ММР характерны для атеротромботических событий. Однако получены данные, что концентрации ММР-3 могут повышаться и при других состояниях, в частности при нарушениях ритма [18].

Роль биомаркеров воспаления в прогнозировании риска развития осложнений ОКС

Повышенные уровни ММР-3 были ассоциированы с наличием ряда тяжелых осложнений ОКС. Так, у пациентов с ФЖ уровень ММР-3 был выше ($9,82 \pm 2,80$ нг/мл) в сравнении с пациентами без ФЖ ($9,04 \pm 4,03$ нг/мл), различие достоверно ($p = 0,008$). Кроме того, у пациентов, перенесших тромбоз стента, отмечено более высокое содержание ММР-3 ($12,20 \pm 2,00$ нг/мл) в сравнении с пациентами без данного осложнения ($8,93 \pm 3,93$ нг/мл), а также при наличии ФП/СВТ ($10,90 \pm 0,85$ нг/мл) в сравнении с пациентами без ФП/СВТ ($9,04 \pm 3,97$ нг/мл).

ММР играют существенную роль в патогенезе атеротромбоза. Установлено также влияние молекул семейства ММР на структурное и функциональное ремоделирование миокарда ЛЖ при ОИМ [16]. Повышенный уровень ММР-3 в остром периоде ОИМ ассоциирован с тяжелым течением и повышенным риском неблагоприятного исхода [17]. В то же время имеются сведения о том, что повышенный уровень ММР-3 коррелирует с риском желудочковых нарушений ритма не только при ОКС, но и при других органических поражениях сердечной мышцы. Так, в работе Zachariah J. P. с соавт. (2012 г.) продемонстрировано повышение уровня ММР-3 у молодых пациентов с гипертрофической кардиомиопатией и наличием желудочковых аритмий, в сравнении с контрольной группой без нарушений ритма [18]. Более высокие значения ММР выявлены также у пациентов с ФП на фоне АГ в сравнении с контрольной группой без ФП [19]. Роль ММР в патогенезе нарушений ритма до конца не ясна. В случае развития ОКС повышенный

уровень различных типов ММР связывают с активным разрушением матрикса атеромы, что приводит к истончению покрышки и дестабилизации бляшки. Как следствие развивается ОКС, нередко осложняющийся нарушениями ритма. Это определяет возможность использования определения уровня ММР-3 в клинической практике с целью прогнозирования риска развития аритмий у пациентов с ОКС. У больных без ОКС одним из патогенетических механизмов считается избыточное отложение коллагена в экстрацеллюлярном матриксе, которое потенцирует избыточную активность ММР, что имеет место, к примеру, при развитии ХСН. Последующее разрушение белков межклеточного матрикса приводит к дилатации полостей и прогрессированию ХСН, а также к появлению участков электрической нестабильности, что способствует появлению нарушений ритма [19]. В то же время в нашем исследовании уровень ММР-3 у пациентов с ХСН ($8,65 \pm 4,39$ нг/мл) не был повышен в сравнении с пациентами без ХСН ($9,29 \pm 3,76$ нг/мл). В целом роль ММР и прогностическая ценность их определения при ОКС требует дальнейшего изучения.

Кроме того, в группе пациентов, у которых ОКС осложнился развитием ХСН, уровень неоптерина в остром периоде составил $13,97 \pm 6,97$ нг/мл, у пациентов без данного осложнения — $11,72 \pm 4,13$ нг/мл. Повышение неоптерина в остром периоде ОКС в настоящее время рассматривается как маркер развития ХСН, в том числе требующей повторной госпитализации в отдаленном периоде [20].

Заключение

Таким образом, определение маркеров эндотелиальной дисфункции и активации атеротромбоза может быть использовано с целью повышения эффективности риск-стратификации у пациентов, переносящих ОКС, для оптимизации тактики ведения и повышения эффективности вторичной профилактики, что в конечном итоге приведет к снижению смертности. Однако имеющихся на сегодняшний день данных по влиянию уровня биомаркеров на тяжесть течения и прогноз у пациентов с ОКС недостаточно для внедрения в рутинную клиническую практику, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данной проблемы.

Литература

1. Болезни сердца по Браунвальду: руководство по сердечно-сосудистой медицине / Под ред. П. Либби и др.; пер. с англ., под общ. ред. Р. Г. Оганова. В 4 т. Том 1: главы 1–20. — М.: Рид Эсливер, 2010; 624 с.: ил., 21,6 см. — Перевод изд. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, Peter Libby, et al. 8th ed.
2. Шальнова С. А., Конради А. О., Карпов Ю. А. и др. Анализ смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в 12 регионах Российской Федерации, участвующих в исследовании «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России» // Российский кардиологический журнал. 2012; 5 (97): 6–11.
3. Tang E. W. et al. Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) hospital discharge risk score accurately predicts long-term

mortality post acute coronary syndrome // *Am. Heart J.* 2007; 153 (1): 29–35.

4. Зыков М. В., Барбараш О. Л., Зыкова Д. С. и др. Сравнительная характеристика шкал прогнозирования госпитальной летальности у больных инфарктом миокарда // *Российский кардиологический журнал.* 2012; 1: 11–16.

5. Robert H. Biomarkers of coronary syndromes and heart failure The American Association for Clinical Chemistry. 2007; 72.

6. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2007; 6 (8). Приложение 1.

7. Национальные рекомендации по лечению острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006; 8 (5). Приложение 1.

8. Derhaschnig U. et al. Assessment of platelets and the endothelium in patients presenting with acute coronary syndromes — is there a future? // *Thromb. Haemost.* 2009; 102: 1144–1148.

9. Güray U. et al. Levels of soluble adhesion molecules in various clinical presentations of coronary atherosclerosis // *Int. J. Cardiol.* 2004; 96 (2): 235–240.

10. Postadzhiyan A. S. Circulation soluble molecules ICAM-1 and VCAM-1 and their association with clinical outcome, troponin T and C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome // *Clin. Biochem.* 2008; 41 (3): 126–133.

11. Mulvihill N. T. et al. Inflammatory markers as predictors of clinical outcome in acute coronary syndromes // *Minerva Cardioangiol.* 2002; 50 (6): 653–659.

12. Mulvihill N. T., Foley J. B. Inflammation in acute coronary syndromes // *Heart.* 2002; 87 (3): 201–204.

13. Mulvihill N. T. et al. Risk stratification in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction using soluble cell adhesion molecules // *Heart.* 2001; 85 (6): 623–627.

14. Лутай М. И., Голикова И. П., Слободской В. А. Роль дисфункции эндотелия, воспаления и дислипидемии в атерогенезе // *Украинский кардиологический журнал.* 2007; 5: 37–47.

15. Lopez-Cuenca A., Manzano-Fernandez S., Lip G. Y. Interleukin-6 and High-sensitivity C-reactive Protein for the Prediction of Outcomes in Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes // *Rev. Esp. Cardiol.* 2013; 66 (3): 185–192.

16. Кухарчик Г. А., Павлова А. М., Нестерова Н. Н. и др. Взаимосвязь между содержанием биомаркеров и течением постинфарктного ремоделирования миокарда // *Российский кардиологический журнал.* 2013; 1 (99): 65–69.

17. Печерина Т. Б., Груздева О. В., Кашталан В. В., Барбараш О. Л. Роль матриксных металлопротеиназ в оценке прогноза у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в период пребывания в стационаре // *Кардиология.* 2013; 6: 18–24.

18. Lin S., Yokoyama H., Rac V. E. et al. Novel biomarkers in diagnosing cardiac ischemia in the emergency department: a systematic review // *Resuscitation.* 2012; 83 (6): 684–691.

19. Riedel M. et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in a population of post-acute coronary syndrome patients receiving optimal medical treatment // *European Journal of Preventive Cardiology.* 2012; 19 (5): 1128–1137.

20. Fox K. A. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) // *Eur. Heart J.* 2010; 31 (22): 2755–2764.

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРУБНОЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН

С. Б. СУЛАЙМАНОВ

Железнодорожная больница, г. Бишкек

Кыргызский Научный центр репродукции человека, г. Бишкек

Резюме. Представлены результаты исследования состояния цитокиновой системы у женщин с трубной беременностью в ранние сроки гестации. Установлено, что эктопическая беременность протекает на фоне активации провоспалительных цитокинов, интерлейкинов 1 β , 6, фактора некроза опухоли альфа и снижения концентрации противовоспалительного интерлейкина-4, что связано с нарушением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в организме женщины, а также характеризует степень воспалительных реакций в придатках матки.

Ключевые слова: женщины, трубная беременность, цитокины, интерлейкины.

CYTOKINE SYSTEM IN TUBE PREGNANCY

S. B. SULAIMANOV

Railway hospital, Biskek

Kyrgyz Scientific Center for human reproduction, Biskek

Summary. The results of cytokines system investigation in patients with early term tube pregnancy are presented. The ectopic pregnancy is associated with the proinflammatory cytokines system activation including interleukins 1 β , 6, and TNF alpha as well as decrease of antiinflammatory IL4 levels. These changes are associated with the disturbances of immune modulation and immune suppression effects in female organism and reflect the degree of inflammatory changes in tubes.

Key words: females, tube pregnancy, cytokines, interleukins.

Данные для корреспонденции

Сулайманов Сатимкул Батырбекович — заместитель главного врача Железнодорожной больницы, научный сотрудник Кыргызского Научного центра репродукции человека, ассистент кафедры акушерства и гинекологии Кыргызской Государственной медицинской академии; 720009, Кыргызская Республика, г. Бишкек, ул. Крылова, д. 5; тел.: 099631292-62-28, 099655595-64-43, e-mail: sulaimanov_sb@mail.ru

Введение

Факторы, вызывающие развитие эктопической беременности, разнообразны, в частности, немаловажная роль принадлежит воспалительным заболеваниям придатков матки, эндокринным нарушениям, операциям на органах малого таза [1, 2, 3]. До сих пор нет четких данных о значимости того или иного фактора риска развития внематочной беременности. Важное место в развитии трубной беременности отводится местной ишемии тканей и клеток, связанной с активацией медиаторов воспаления различной природы [4, 5, 6]. При развитии внематочной беременности происходит локальное либо системное снижение защитных механизмов. В этой связи относительно новым объектом исследования стало изучение продукции и накопления цитокинов (посредников в развитии воспалительных реакций), которые влияют на процессы пролиферации различных клеток [7, 8]. При анализе молекулярных основ развития экто-

пической (трубной) беременности относительная роль цитокинов остается пока неясной. Поэтому уточнение роли цитокинов в патогенезе развития трубной беременности представляет теоретическое и практическое значение, что и послужило основанием для проведения настоящих исследований.

Цель исследования

Определить показатели цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 β , 4, 6, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) в плазме крови у женщин с трубной беременностью в ранние сроки гестации.

Материал и методы

Объектом исследования явились 133 женщины с трубной беременностью, которые составили клиническую группу. Контрольную группу составили 50 женщин, из которых 20 здоровых небеременных женщин

(I контрольная группа) и 30 женщин с физиологически протекающей маточной формой беременности в период 4–12 недель гестации (II контрольная группа).

Определение содержания цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-4, ИЛ-6, ФНО-альфа) в плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Мультискан» и наборами фирмы «Вектор-Бест» (Россия).

Материал обработан методом вариационной статистики на персональном компьютере с использованием пакета программ «Statistika-6.0».

Результаты исследования и обсуждение

Как видно из данных таблицы 1, у беременных клинической группы по сравнению с I контрольной группой наблюдается существенное повышение всех провоспалительных цитокинов (ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-альфа) ($p < 0,01$ – $p < 0,001$) и снижение концентрации противовоспалительного цитокина – ИЛ-4 ($p < 0,05$). По сравнению с данными II контрольной группы наблюдается идентичная картина в анализируемых показателях ($p < 0,01$ – $p < 0,001$).

Следовательно, цитокиновая система чутко реагирует на все изменения в организме женщины при формировании эмбриона в ранние сроки гестации и при развитии внематочной беременности. Значительная активация провоспалительных цитокинов при трубной беременности приводит к активации фагоцитоза, их миграции в слизистую маточных труб, а также высвобождению медиаторов воспаления – производных липидов, простогландина E₂, тромбоксанов и фактора активации тромбоцитов. Кроме того, они прямо или опосредованно вызывают расширение артериол, синтез адгезивных гликопротеидов, активацию В-лимфоцитов.

Видимо, вследствие этих механизмов действия цитокинов первым из клинических симптомов трубной беременности является болевой синдром. Активация ИЛ-1β запускает активацию ИЛ-8, который увеличивает хемотаксис моноцитов и нейтрофилов, что вызывает системные реакции ответа острой фазы. Активация ИЛ-1, ИЛ-6 приводит к изменению функционального

состояния центральной нервной системы и системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники, высвобождению гипоталамусом аргинин-вазопрессина. Под влиянием ИЛ-1β происходит предупреждение избыточной активации иммунной системы. Несмотря на существование механизмов сдерживания активности провоспалительных цитокинов, при прогрессировании эктопической беременности их чрезмерная продукция вызывает разрушение ткани, степень которого может превышать первоначальное повреждение и в этом случае их продукция становится фактором, определяющим дальнейшее течение развития беременности, а именно, сохранение анатомической и морфологической структуры маточной трубы или ее разрыв. Степень подъема уровня ИЛ-6 в крови, по всей видимости, соответствует степени воспалительной реакции в придатках матки.

Еще одним ключевым компонентом цитокиновой системы является ФНО-альфа, обладающий мощным провоспалительным действием, которое обнаруживается в местах его высвобождения. Видимо, в момент отторжения эмбриона при трубной беременности происходит резкий выброс данного цитокина, который, попадая в общий кровоток, соответственно регистрируется в плазме крови. Избыточная продукция его вызывает системные токсические эффекты, характер которых зависит от степени и длительности подъема ФНО-альфа в крови. Возникновение боли, лихорадки связано с прямым действием ФНО-альфа на нейроны гипоталамуса, мышечные волокна маточных труб.

Снижение содержания в крови ИЛ-4 в клинической группе свидетельствует о возможном снижении компенсаторных механизмов со стороны иммунной системы на пролонгирование беременности. Так как ИЛ-4 усиливает эозинофилию, накопление тучных клеток, секрецию иммуноглобулинов класса G, гуморальный иммунный ответ, включая синтез иммуноглобулинов класса E активированными В-лимфоцитами. Активация концентрации ИЛ-4 подавляет освобождение цитокинов воспаления и простогландинов из активированных лейкоцитов, продукцию ИЛ-2, гамма-интерферона. При этом опре-

Таблица 1. Показатели цитокинов в плазме крови у женщин с трубной беременностью в ранние сроки гестации

| Анализируемые группы | Статистические показатели | Анализируемые показатели | | | |
|--------------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|----------------|---------------|
| | | ИЛ-1β | ИЛ-4 | ИЛ-6 | ФНО-альфа |
| I контрольная n = 20 | M ± m | 1,71 0,112 | 1,56 1,147 | 2,454 0,201 | 1,8 0,094 |
| II контрольная n = 30 | M ± m | 2,1 0,17 | 3,4 0,212 | 3,8 0,196 | 2,12 0,22 |
| Клиническая n = 133 | M ± m | 7,4 0,35 | 0,82 0,074 | 11,1 0,512 | 9,21 0,464 |
| | P ₃ – 1 | <0,001 | <0,05 | <0,001 | <0,001 |
| | P ₃ – 2 | <0,01 | <0,01 | <0,001 | <0,001 |

деляется довольно высокая чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей цитокиновой системы. Так, Se ИЛ-1 β составляет 54%, а Sp — 59%; ИЛ-4 соответственно 49 и 50%; ИЛ-6 — 67 и 62%; ФНО-альфа — 78–80%.

Выводы

Трубная беременность в ранние сроки у женщин характеризуется нарушением соотношения иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов, обусловленных участием компонентов цитокиновой системы.

Литература

1. Анчабадзе И. В., Самсонов В. Т., Алексеечкина О. А., Кобзева Е. Н. Использование видеолaparоскопии в диагностике и лечении различных форм трубной беременности // Эндоскопическая хирургия. 2008; 14 (3): 55–58.
2. Баранов А. Н., Истомина Н. Г. Эктопическая беременность: методические рекомендации. — СПб.: Изд. Н-ЛТ, 2010; 32.

3. Nawroth F., Forth D., Schmidt T., Romez T. Results of a prospective comparative study of trans vaginal hydrolaparoscopy of infertility // Gynecol. Obstet. Invest. 2001; 52 (3): 184–188.

4. Азарова А. З. Совершенствование диагностики и реабилитации женщин со спаечными процессами в малом тазу: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Бишкек, 2006; 22.

5. Antoniou N., Varras M., Arrivis C. et al. Isolated torsion of the fallopian tube; a case report and review of the literature // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2004; 31 (3): 235–238.

6. Donnez J., Jadove P. Taking a history in the evaluation of infertility: obsolete of venerable tradition? // Fertil. Steril. 2004; 81 (1): 16–17.

7. Останин А. А., Леплина О. Ю., Тихонова М. А. и др. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии, у больных с гнойно-хирургической патологией // Цитокины и воспаление. 2002; 1 (1): 38–45.

8. Черешнев В. А., Гусев Е. Ю. Иммунология воспаления: роль цитокинов // Мед. Иммунология. 2001; 3 (3): 361–368.

ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ КОСТА

Мы сделали Вашу рукопись Книгой

Издательско-полиграфический отдел фирмы «КОСТА» с 1993 года занимается подготовкой и изданием книг.

За эти годы мы приобрели большой опыт подготовки специальной, и в частности, медицинской литературы. Среди подготовленных нами книг — работы в области кардиологии, неврологии, хирургии, генетики и других областях медицины.

Мы будем рады помочь Вам подготовить к печати юбилейный сборник, монографию, брошюру, методические рекомендации, автореферат.

Собственная полиграфическая база позволяет оперативно отпечатать любую полиграфическую продукцию. Кроме того, наши дизайнеры разработают для Вас визитки, наклейки, рекламные листовки, обложки книг.

Не тратьте драгоценное время Ваших специалистов — приходите к нам.
Сделать Вашу рукопись книгой — наша специальность.

**Издательско-полиграфическая компания «КОСТА»
(812) 445-10-02 www.kostaprint.ru**

УДК 616-074.006.25

Г. ШТЕКЕЛЬ

Общеклиническая больница, Линц (Австрия)

G. STECKEL

General Clinical Hospital, Lintz (Austria)

Данные для корреспонденции:

др. Герберт Штекель, заведующий центральной лабораторией
Общеклинической больницы, Линц (Австрия), лектор от Международной
федерации по клинической химии и лабораторной медицине (IFCC)
и Международной организации стандартизации (ISO)

ИСО 22870:

Диагностика по месту исследования (POC) и роль лаборатории

ISO 22870:

Place oriented study (POC) and role of laboratory

Зав. лабораторией др. Герберт Штекель

Центральная лаборатория

Общеклиническая больница Линц

Австрия

Международная федерация по клинической химии и лабораторной медицине



Австрия

- 84 000 км²
- 8 млн жителей
- 9 округов



- Верхняя Австрия
- ~ 1 млн жителей

ЛИНЦ

Столица Верхней Австрии



~ 200 000 жителей

Школы, Университет, Университет Искусств
Индустрия (металлургия, химия)

Общеклиническая больница Линц

- 60 000 стационарных пациентов / год
- 150 000 амбулаторных пациентов / год
- 18 медицинских подразделений
- 5 институтов
- 2497 сотрудников
- 250 млн €
Общая стоимость
- Обучающая больница



Центральная лаборатория



- ~ 4 млн анализов / год
- ~ 1 млн проб / год
- ~ 450 000 проб крови / год
- Лаборатории
 - Клиническая Химия
 - Гематология и проточная цитометрия
 - Гемостазиология
 - Химия белков и иммунология
 - Аутоиммунные заболевания
 - Молекулярная биология и генетика человека

Международные стандарты

- Нет точных правил и норм
- Необходимо рассматривать много пунктов

ИСО 22870 — Область применения

- Определенные требования применяются к диагностике в точке помощи
- Предназначен для использования вместе с ИСО 15189
- Применяется для больниц, клиник или амбулаторной помощи
- Самотестирование исключено

ИСО 22870

- ИСО 22870 — специальный стандарт для диагностики в точке помощи
- Основан на ИСО 15189
- Много ссылок на ИСО 15189

Предисловие

Введение

1. Область применения
2. Нормативные ссылки
3. Термины и определения
4. Требования к менеджменту
5. Технические требования

Библиография

Требования к менеджменту

- 4.1 Организация и менеджмент
- 4.2 Система менеджмента качества
- 4.3 Контроль документов
- 4.4 Рассмотрение контрактов
- 4.5 Исследования в субконтрактных лабораториях
- 4.6 Внешнее обслуживание и поставки
- 4.7 Консультативные услуги
- 4.8 Разрешение жалоб
- 4.9 Идентификация и контроль несоответствий
- 4.10 Корректирующие действия
- 4.11 Предупредительные действия
- 4.12 Постоянное совершенствование
- 4.13 Регистрация данных по качеству и технологиям
- 4.14 Внутренние аудиты
- 4.15 Рассмотрение руководством

Нет
допол-
нительных
пунктов
к ISO 15189

4.1 Организация и менеджмент

Менеджмент лабораторных услуг должен планировать и развивать процессы, необходимые для РОСТ

- Цели и требования к качеству
- Процессы документы, ресурсы
- Верификация, валидация и мониторинг деятельности по выполнению исследований РОСТ
- Зарегистрировать предоставление доказательств того, что процессы и методики выполнения исследований по месту лечения соответствуют требованиям

4.1.2.1

Группа медицинских специалистов (например, медицинский консультативный комитет) должна отвечать перед управляющей структурой за определение области применения исследований по месту лечения. При этом необходимо учитывать:

- Клинические нужды
- Финансовые расходы
- Техническую выполнимость
- Способность организации удовлетворить потребности

4.2.2.1

Управление лабораторными услугами должно

- Включать идентификацию процессов, необходимых для системы менеджмента качества QMS-РОСТ
- Определить критерии и методы
- Гарантировать доступность ресурсов и информации
- Отслеживать, измерять и анализировать эти процессы
- Внедрять непрерывное совершенствование
- Назначить управляющего по качеству РОСТ

4.2.2.2

Руководство лабораторных служб должно планировать и внедрять мониторинг, измерение, анализ и совершенствование процессов, необходимых для демонстрации соответствия РОСТ системе качества

4.1.2.2 + 4.1.2.3

Руководитель лаборатории ... должен назначить мультидисциплинарную группу по управлению РОСТ с представителями:

- лаборатории
- администрации
- клинических специалистов, включая медицинских сестер

Управляющая группа должна гарантировать, что полномочия и ответственность определены и сообщены внутри организации.

4.1.2.4

Управляющая группа должна участвовать в оценке и выборе систем для исследований по месту лечения (РОСТ).

Критерии характеристик изделий:

- правильность
- прецизионность
- пределы обнаружения
- пределы применения
- интерференции
- практичность

Как это выполняется в Линце?

РОС-совет (4.1):

- Зав. лабораторией
- 2 члена раб. группы РОС-WG
- Зав. аптекой
- Зав. медицинскими технологиями
- Главный врач
- Сотрудники подразделений
 - Контроль
 - IT

РОС-рабочая группа (4.2)

- Зав. лабораторией
- Зав. отдела РОС
- 3 лабораторных специалиста
- 1 медицинский специалист

Требования к менеджменту качества QMS (Часть 4)

- 4.15.1 ИСО 15189 применимо
- 4.15.2
- Руководитель лаборатории ... должен осуществлять периодический анализ управления
 - Экономический анализ
 - Клиническая и экономическая эффективность
 - Возможность совершенствования

5 Технические требования

- 5.1 Персонал
- 5.2 Размещение и условия окружающей среды
- 5.3 Лабораторное оборудование
- 5.4 Преданалитические процедуры
- 5.5 Аналитические процедуры
- 5.6 Гарантия качества аналитических процедур
- 5.7 Постаналитические процедуры
- 5.8 Сообщение результатов

5.1.5 b



- Выполнять исследования РОСТ может только персонал, который прошел обучение и продемонстрировал свою компетентность. Должны быть записи об обучении и аттестации и о прохождении повторных курсов обучения и перееаттестации.

5.1.5 c

Знания и навыки

- сбор биоматериала
- клиническое значение и ограничения
- экспертиза аналитической методики
- хранение реагентов
- контроль и обеспечение качества
- технические ограничения устройства
- реакция на результаты, находящиеся за пределами определенных границ
- практика по контролю инфекций
- правильное документирование и хранение результатов

5.3 Лабораторное оборудование

5.3.2 Руководитель лаборатории или назначенный компетентный сотрудник должен быть ответственен за критерии выбора и приобретения оборудования, материалов и реагентов.

5.3.2 Ответственность

- Инвентаризация
- Верификация до применения
 - реагенты
 - наборы
 - оборудование
- Описание процедур
- Изъятие из употребления
- Аудит по поводу любого теста
- Обслуживание должно отслеживаться и документироваться

5.6 Обеспечение качества методик исследования

- 5.6.5 Внешняя оценка качества (ВОК)
- 5.6.8 Руководитель лаборатории должен подтвердить
 - Правильность и прецизионность
 - Контрольные материалы
 - Частоту внутрилабораторного контроля качества (ВКК)
 - Документирование корректирующих действий
 - Должны быть документированы регулярные проверки
 - Контроль процесса

5.8 Сообщение результатов

- 5.8.2 Результаты РОСТ должны быть доложены с необходимыми деталями
- 5.8.3 Результаты должны регистрироваться в медицинских историях болезни, должно быть записано лицо, выполняющее исследования
- 5.8.4 Техническая документация результатов, полученных методами РОСТ, должна отличаться от результатов центральной лаборатории

Роль лаборатории Заключение

- Решение относительно оборудования, методов и процессов
- Тренинг и обучение
- Контроль качества
- Контроль процесса, если это технически возможно
- Обслуживание

УДК 664.162-074

Л.А. Хоровская

L.A. Khorovskaya



ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

State Budget Educational Institution of Higher professional education

“First Saint-Petersburg I.P. Pavlov State Medical University”, Ministry of Health Care of Russian Federation

Данные для корреспонденции:

Хоровская Лина Анатольевна, д. м. н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, тел.: 8(812)233-97-26, e-mail: lina_khorov@mail.ru

**Оценка качества измерения глюкозы с помощью приборов
диагностики возле пациента**

**Evaluation of glucose measurement quality
by “in-ward” diagnostic devices**

Содержание

- Цели качества – аналитическое и клиническое обоснование
- Оценка аналитической и клинической точности глюкометров
- Межлабораторное сравнение глюкометров 4 видов производителей в условиях медицинской лаборатории
- Заключение

Как создаются критерии качества?

Иерархия стратегий по установлению целей/критериев качества в лабораторной медицине, Стокгольм, 1999 г.

| Уровень | Стратегия | Подкласс |
|---------|---|--|
| 1 | Оценка эффекта аналитического выполнения лабораторных тестов на уровне принятия решения практикующим врачом | Цели/критерии качества при особых клинических ситуациях, основаны на мнении клинициста |
| 2 | Рекомендации профессионалов | А. Руководства, рекомендации международных экспертных групп Б. Рекомендации индивидуальных экспертов или экспертных групп |
| 3 | Цели качества, соответствующие требованиям регулирующих организаций или требованиям внешней оценки качества | А. Цели качества регулирующих организаций Б. Цели качества организаторов внешней оценки качества |
| 4 | Профессиональные публикации | А. Опубликованные данные внешней оценки качества и профессионального тестирования Б. Опубликованные индивидуальные методики |

Fraser C.G., General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1999; 59: 7: 487–490.

Fraser C.G., Kallner A., Kenny D., Hyltoft Petersen P. Introduction: Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1999; 59: 7: 477–478.

В 1999 г. в Стокгольме, в соответствии с международными требованиями, была выдвинута модель иерархии стратегий для установления целей качества [Fraser C.G., General strategies to set quality specifications for reliability performance characteristics // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1999; 59: 7: 487–490].

Аналитическое качество приборов для самотестирования глюкозы и приборов диагностики возле пациента требует дальнейшего изучения, особенно с учетом нужд клиницистов. Установление целей качества начинается с оценки эффекта аналитического выполнения лабораторных тестов на уровне принятия решения практикующими врачами, когда цели/критерии качества устанавливаются для особых клинических ситуаций.

Немаловажным этапом в определении критериев качества является мнение профессионалов, которые публикуют руководства, рекомендации международных экспертных групп, рекомендации индивидуальных экспертов или экспертных групп.

На основе мнения экспертов цели качества утверждаются регуляторными организациями, например, Международной организацией по стандартизации (ИСО), или организациями по внешней оценке качества (ВОК).

Профессиональные публикации, опираясь на предыдущие этапы, позволяют увидеть результат применения этих критериев с помощью специально разработанных методик и данных внешней оценки качества.

[Fraser C.G., Hyltoft Petersen P. Analytical performance characteristics should be judged against objective quality specifications // Clin. Chem. 1999; 45: 321–3] [Fraser C.G., Kallner A., Kenny D., Hyltoft Petersen P. Introduction: Strategies to set global quality specifications in laboratory medicine // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1999; 59: 7: 477–478].

Для оценки качества работы оборудования с учетом диагностической значимости и их полезного применения в клинической практике оптимально использовать аналитические цели, основанные на концепции по биологической вариации.

[Ricos C., Alvares V., Cava F., Garcia-Lario J.V., Hernandez A., Jimenez C.V., et al. Current databases on biological variation: pros, cons and progress // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1999; 59: 491–500] [Fraser C.G. Biological variation in clinical chemistry: from principles to practice. Washington: AACC Press, 2001. 151 p.] [Biological variation database specifications. <http://www.westgard.com>].

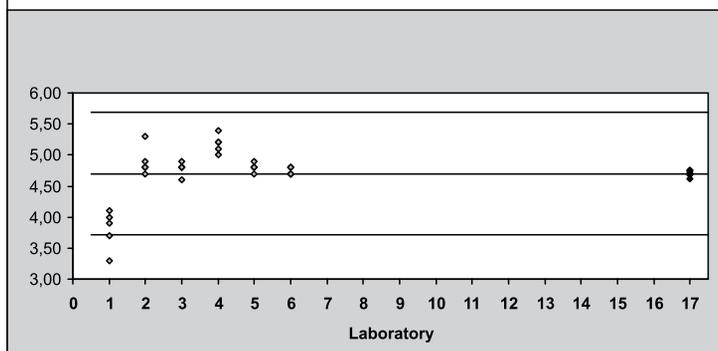
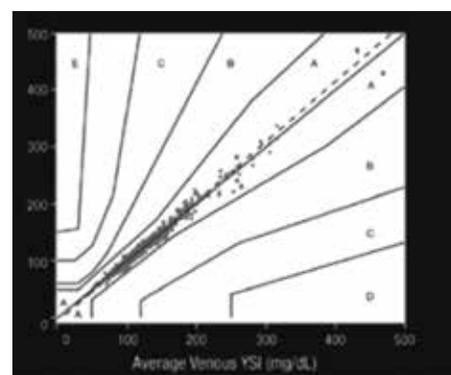
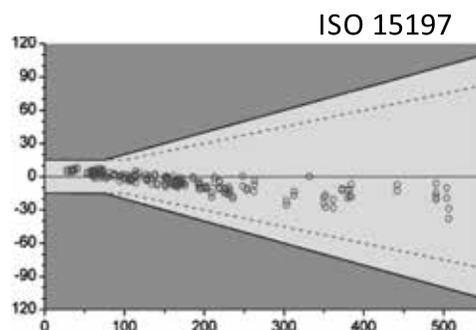
Биологическая вариация (biological variation): изменения состава биоматериалов человека, отражающие протекание в организме процессов жизнедеятельности, характеризующихся сочетанием устойчивости в определенных рамках постоянства внутренней среды (гомеостаза) и динамических колебаний вокруг точки гомеостаза.

Внутрииндивидуальная биологическая вариация (CV_{iw}) отражает колебания проявлений физиологических функций вокруг определенных гомеостатических точек одного человека.

Межиндивидуальная, или групповая биологическая вариация (CV_g), подчиняющаяся статистическим закономерностям, представляет собой интервалы колебаний гомеостатических точек разных людей.

Консенсус «приемлемой точности» между клиницистом и лабораторией — Общая приемлемая ошибка (TAE, total allowable error)

- Результаты, находящиеся за пределами TAE, могут вызвать ошибки при интерпретации данных лабораторного анализа как практикующим врачом, так и специалистом клинической лабораторной диагностики на постаналитическом этапе лабораторного обследования



Приемлемая ошибка эквивалентна общей ошибке (TE %, total error) и указана в авторитетных профессиональных источниках литературы по клинической лабораторной диагностике

<http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

BIOLOGICAL VARIATION DATABASE SPECIFICATIONS

Desirable Specifications for Total Error, Imprecision, and Bias, derived from intra- and inter-individual biologic variation

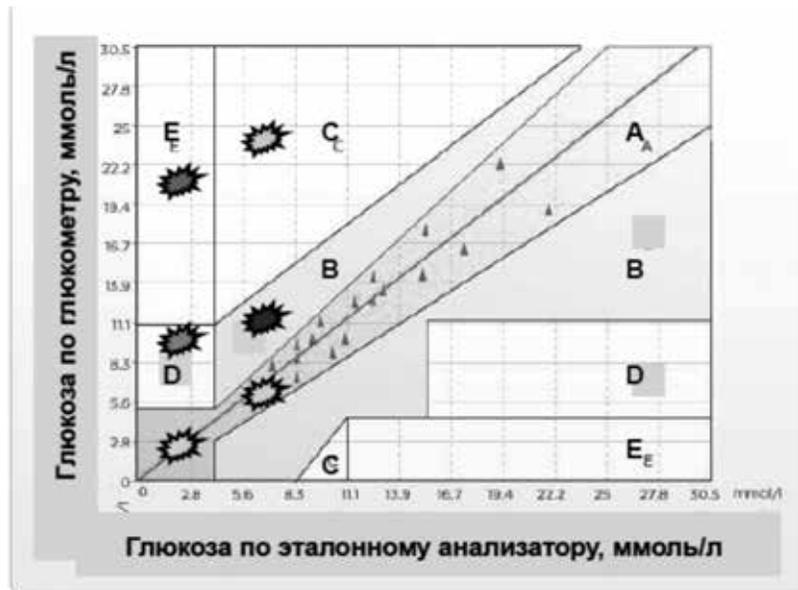
| | Аналит | CV _w % | CV _g % | I(%) | B(%) | TE(%) |
|----|---------------------------------------|-------------------|-------------------|------|------|-------|
| S- | Glucose | 5.7 | 6.9 | 2.9 | 2.2 | 6.9 |
| U- | Albumin, concentration, first morning | 36.0 | 55.0 | 18.0 | 16.4 | 46.1 |
| S- | C Peptide | 16.6 | 23.2 | 8.3 | 7.1 | 20.8 |
| S- | Fructosamine | 3.4 | 5.9 | 1.7 | 1.7 | 4.5 |
| S- | Glycated albumin | 5.2 | 10.3 | 2.6 | 2.9 | 7.2 |
| S- | Glycated total protein | 0.9 | 11.6 | 0.5 | 2.9 | 3.7 |
| B- | Hemoglobin A1 C | 3.4 | 5.1 | 1.7 | 1.5 | 4.3 |
| S- | Insulin | 21.1 | 58.3 | 10.6 | 15.5 | 32.9 |
| S- | Osmolality | 1.3 | 1.2 | 0.7 | 0.4 | 1.5 |

Rico's C et al., Current databases on biological variation: pros, cons and progress, Scand J Clin Lab Invest 1999;59:491–500.

Метод шкалы ошибок Кларка (Clarke Error Grid – CEG)

Результат:

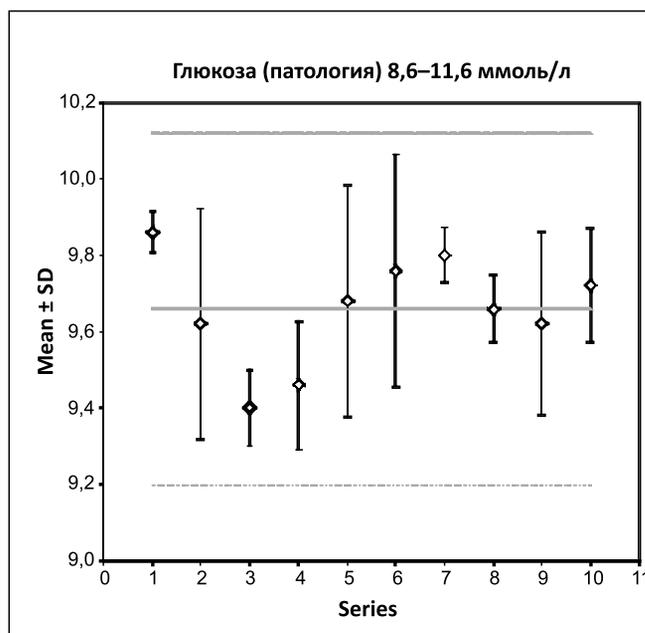
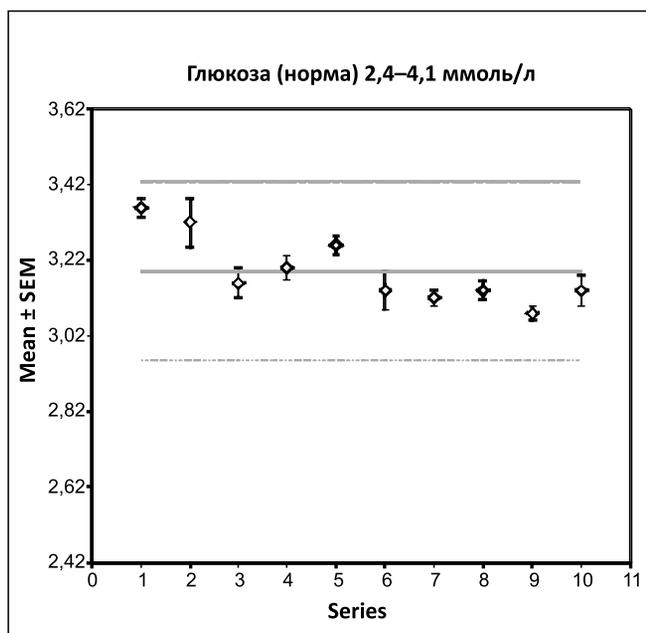
- A: Не приведет к ошибке пациента
- B: Не приведет к ошибке пациента или **приведет к незначительной ошибке**, которая не повлияет на состояние пациента
- C: Приведет к **серьезной ошибке** пациента, которая скорее всего ухудшит его состояние
- D: Приведет к **очень серьезной ошибке** пациента, которая **сильно ухудшит** его состояние
- E: Приведет к **фатальной ошибке** пациента, которая может оказаться **опасной для жизни**



Оценка аналитической и клинической точности работы глюкометров (ИСО 15197)

- Соответствие качества реальной работы глюкометров с требованиями производителя —
Процедура верификации — оценка прецизионности
- Оценка сопоставимости результатов разных приборов по измерению глюкозы —
Межлабораторное сравнение
- Оценка **клинической точности** с помощью Концессуальной шкалы ошибок Кларка
- **Клиническая интерпретация полученных результатов**

Серии результатов



Приемлемость результатов

| Component: | Глюкоза (норма) 2,4–4,1 | Глюкоза (патология) 8,6–11,6 |
|------------------------------------|-------------------------|------------------------------|
| Between group df: | 9 | 9 |
| Within group df: | 40 | 40 |
| Number of observations | 50 | 50 |
| Mean: | 3,19 | 9,66 |
| SEM: | 0,02 | 0,03 |
| Mean of means of series | 3,19 | 9,66 |
| Mean of series' SD | 0,08 | 0,18 |
| Repeatability variance | 0,0069 | 0,041 |
| Intermediate variance | 0,0071 | 0,012 |
| Intralaboratory variance | 0,0140 | 0,053 |
| Repeatability (SD): | 0,0831 | 0,202 |
| Intermediate imprecision (SD): | 0,084 | 0,111 |
| Intralaboratory imprecision(SD): | 0,118 | 0,231 |
| Repeatability (CV%): | 2,6 | 2,1 |
| Intermediate imprecision (CV%): | 2,6 | 1,1 |
| Intralaboratory imprecision (CV%): | 3,7 | 2,39 |

Верификация — Клиническая точность — оценка рисков

- Оценка клинической точности с помощью шкалы ошибок Кларка
- Клиническая интерпретация полученных результатов с учетом погрешности измерений

EP27 P
ISBN 1-56238-701-4
ISSN 0271-1099
Volume 29 Number 16
How to Construct and Interpret an Error Grid for Diagnostic Assays;
Proposed Guideline

Jan S. Kozower, PhD
Anders Kallner, MD, PhD
Anthony Kallner, MD, PhD
Marina Kondratovich, PhD
Stellan Lindberg, MSc
S Nandagopalan, PhD
Thomas Smith
Ann F. Stankiewicz, PhD

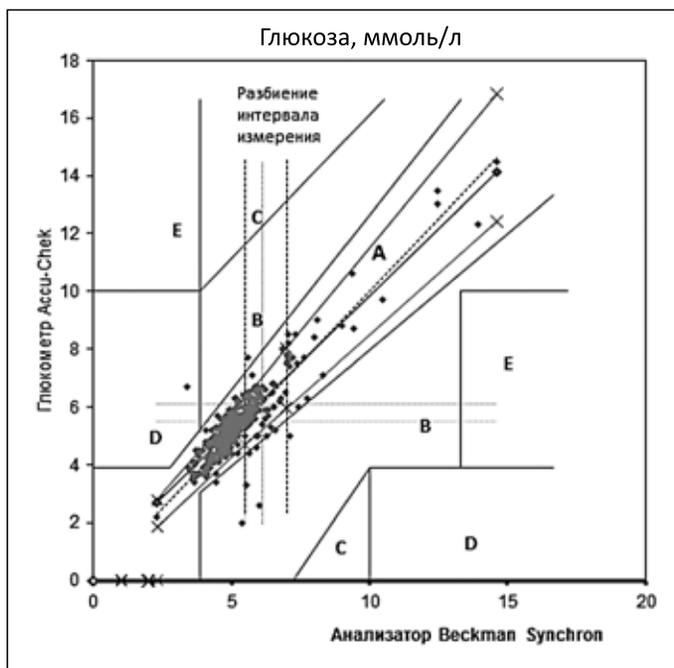
Анализ результатов измерения 360 проб плановых пациентов в дубликатах на глюкометре Accu-Chek Active и анализаторе CX-9 Synchron с оценкой результатов по шкале ошибок Кларка показал:

- 99,7% полученных результатов попали в первую и вторую зоны клинически точных результатов,
- это полностью соответствует требованиям DIN EN ISO 15197-2:2013 (не менее 99,0 % результатов должны находиться в зонах A и B)

Beckman Synchron и Accu-chek

360 проб плановых пациентов («одна капля» на анализаторе и глюкометре)

| Reference coulter | Test ПОСТ |
|----------------------|--------------|
| 4,63 | 5,60 |
| 7,07 | 7,60 |
| 10,49 | 9,70 |
| 4,66 | 4,40 |
| 5,12 | 6,30 |
| 5,30 | 6,20 |
| 5,78 | 7,10 |
| 5,58 | 6,50 |
| 7,07 | 7,70 |
| 7,33 | 8,50 |
| 5,42 | 6,40 |
| 4,78 | 5,40 |
| 5,52 | 6,30 |
| 5,61 | 5,90 |
| 4,74 | 4,30 |
| 5,21 | 5,30 |
| 7,10 | 5,00 |
| 4,99 | 5,40 |
| 4,73 | 5,40 |
| 4,63 | 5,30 |
| 4,77 | 5,60 |
| 4,43 | 5,00 |
| 7,08 | 8,20 |
| 4,86 | 5,50 |
| 4,71 | 5,50 |
| 5,08 | 5,9 |
| 4,90 | 5,9 |
| 5,25 | 6,0 |
| 5,19 | 6,3 |
| 4,57 | 5,3 |
| 5,98 | 6,3 |
| 7,05 | 8,5 |
| 5,85 | 6,2 |
| 6,04 | 6,5 |
| 5,38 | 5,4 |



99,7% в зонах А и В

Требования к хорошей лабораторной медицине и гармонизация

- **Общая ошибка измерения** должна быть достаточно мала, чтобы результат отражал биологическое состояние пациента
- **Сопоставимые (гармонизированные) результаты** не должны зависеть от
 - места и времени проведения анализа
 - использованной методики измерения

G.Miller, <http://harmonization.net>

Качественные глюкометры для России



Цели качества по измерению глюкозы для обеспечения безопасности пациентов при диагностике и назначении необходимых доз инсулина

- **Современный стандарт DIN EN ISO 15197-2:2013 15197** «Тест системы для диагностики *in vitro*. Требования к системам мониторинга глюкозы в крови, предназначенным для самотестирования при лечении сахарного диабета. — *In vitro* diagnostic test systems — Requirements for blood glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus».
- Исходя из **базы данных по биологической вариации и величины общей приемлемой ошибки (ТАЕ)** <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>
- С учетом приемлемой линейности и смещения
- С учетом приемлемой интерференции веществ
- С учетом гематокрита

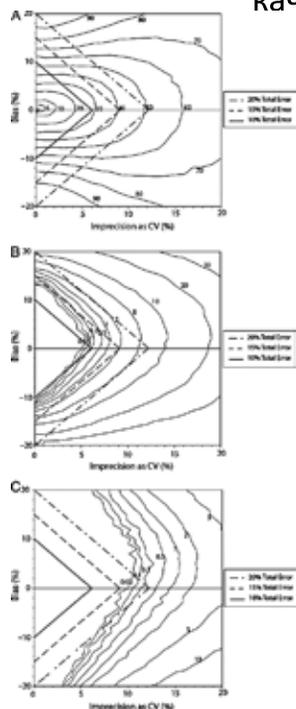
Jansen R.T.P., Slingerland R.J. Clin. Chem. Lab. Med. 2010; 48 (7): 1021–1027

Общая приемлемая ошибка (ТАЕ) по данным Jansen R.T.P. и Slingerland R.J. (2010) с учетом базы данных по биологической вариации

ТАЕ глюкометров по сравнению с референтным методом IFCC 10%

Jansen R.T.P., Slingerland R.J., SKML-Quality Mark for point-of-care test (POCT) glucose meters and glucose meters for home-use // Clin. Chem. Lab. Med. 2010; 48 (7): 1021–1027.

Компьютерное симуляционное моделирование для интенсивного гликемического контроля с помощью РОСТ — соотношение аналитическое качество/ошибки в назначении доз инсулина



Контурные графики

Исследовали 29 920 проб плановых пациентов для того, чтобы сопоставить аналитическую ошибку глюкометров и ошибки в назначении доз инсулина с помощью TE 10%, 15%, 20%.

Использовалось 2 модели:

- 1 — основана на распределении Гаусса и на оценке общей ошибки,
- 2 — на анализе смещения и непрецизионности.

10% TAE предполагают только лишь 0,2% ошибок в дозах инсулина.

≥ 1 категории ошибок, зависят от B% и CV%, не наносят вред пациенту. TE 10% TAE 10% — позволяет редуцировать опасные ошибки в назначении доз инсулина

≥ 2 категорий ошибок, не часто ошибки, причиняющие вред пациенту. TE 15% — 2–5% ошибок в назначении доз инсулина зависят от B% и CV%

≥ 3 категорий ошибок, часто ошибки, причиняющие вред пациенту (гипогликемия не диагностированная). TE 20% — 6–20% ошибок в назначении доз инсулина (частота 0,2%), зависят от CV%

Karon B.S., Boyd J.S., Klee G.G. Glucose Meter Performance Criteria for Tight Glycemic Control Estimated by Simulation Modeling // Clin. Chem. 2010; 56: 7: 1091–1097

Частота возникновения ошибок в назначении доз инсулина ≥ 3 категорий в зависимости от CV% по Karon B.S. et al., 2010 (компьютерная модель, основанная на распределении Гаусса без учета смещения)

| Imprecision, % CV | ≥3-category dosing errors, % |
|-------------------|------------------------------|
| 5 | 0.00 |
| 6 | 0.00 |
| 7 | 0.00 |
| 8 | 0.00 |
| 9 | 0.02 |
| 10 | 0.05 |
| 11 | 0.12 |
| 12 | 0.25 |
| 13 | 0.45 |
| 14 | 0.74 |
| 15 | 1.10 |
| 16 | 1.57 |
| 17 | 2.12 |
| 18 | 2.75 |
| 19 | 3.46 |
| 20 | 4.22 |

CV < 8% — отсутствие ошибок, причиняющих вред пациенту

CV > 10% — возрастание частоты ошибок, приносящих вред пациенту

Аналитические цели качества и приемлемая точность для интенсивного гликемического контроля (компьютерная модель, основанная на распределении Гаусса и CV%)

- Для TAE 20% - CV должен быть 12,12%
- Для TAE 15% - CV должен быть 9,09%
- Для TAE 10% - CV должен быть 6,06%

При условном отсутствии смещения $CV = TEa/1,65$

Karon B.S., Boyd J.S., Klee G.G. Glucose Meter Performance Criteria for Tight Glycemic Control Estimated by Simulation Modeling // Clin. Chem. 2010; 56: 7: 1091–1097

Насколько глюкометры удовлетворяют целям качества?

Результаты межприборного сравнения

- 7 из 34 систем не соответствовали минимальным требованиям к точности стандарта ISO 15 197:2013
- Результаты 3 из 14 глюкометров не удовлетворяли целям качества схем Внешней оценки качества

Freckmann G. et. al., J. Diabetes Sci. Technol 2012; 6(5): 1060–1075

Jansen R.T.P., Slingerland R.J., Clin. Chem. Lab. Med. 2010; 48 (7): 1021–1027

Некоторые другие исследования:
 Petersen J. et. al., 2008; Kristensen G.B. et. al., 2008;
 Kuo C.Y. et. al., 2011; Tang Z. et. al., 2000.



Оценка качества работы 4 глюкометров:

Accu-Chek Active, One Touch Select, Сателлит-экспресс и Countor TS

с анализом сопоставимости результатов измерения проб пациентов на базе ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

- с анализом:
 - внутрилотовой сходимости
 - межлотовой воспроизводимости
- в 3 лотах тест-полосок,
- в условиях клинико-диагностической лаборатории

Методика

- Взятие проб цельной крови осуществлялось у 2 плановых пациентов в вакуумные пробирки BD (по одной пробирке на каждого) для гематологических исследований, содержащих антикоагулянт — дикалиевую соль этилендиаминтетрауксусной кислоты (K_2EDTA) с фиолетовой крышечкой объемом по 5 мл.
- Кровь для исследования на глюкометрах отбиралась у пациентов с концентрацией глюкозы $<5,5$ ммоль/л и $\geq 5,5$ ммоль/л, которым были назначены лечащими врачами гематологические и биохимические исследования
- Из остаточной крови с помощью центрифугирования (1500 об/мин, 15 мин) была получена плазма, которая сразу после центрифугирования измерялась по 6 репликатов в низком и высоком уровнях концентрации на биохимическом анализаторе Олимпус AU 400 (США), который рассматривался в качестве референтного.

Обработка результатов

- Компьютерные программы по межлабораторному сравнению медицинских лабораторных анализов (регрессионный анализ, графики разницы, точностные характеристики)
- Метод кураторского подхода и разделенной пробы пациента (Split sample), разработанной в ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова совместно с Каролинским госпиталем (г. Стокгольм, Швеция)

Kallner A., Khorovskaya L., Pettersson T. A method to estimate the uncertainty of measurements in a conglomerate of instruments / laboratories // Scand. J. Clin. Lab. Invest. 2005; 65: 551–558.



Патент на Изобретение «Способ оценки качества клинических лабораторных исследований»

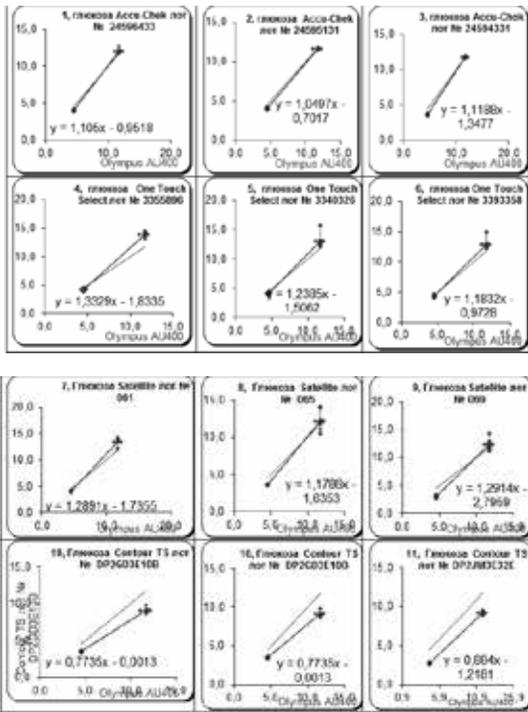
Хоровская Л.А., Каллнер А., Эмануэль В., 2007
 Khorovskaya L.A., Kallner A., Emanuel V., 2007

Зарегистрирована компьютерная программа «Программа внешней оценки качества медицинских лабораторных анализов методом кураторского подхода и разделенной пробы пациента»

Хоровская Л.А., Каллнер А., Эмануэль В., 2005
 Khorovskaya L.A., Kallner A., Emanuel V., 2005



Регрессионный анализ и линейность



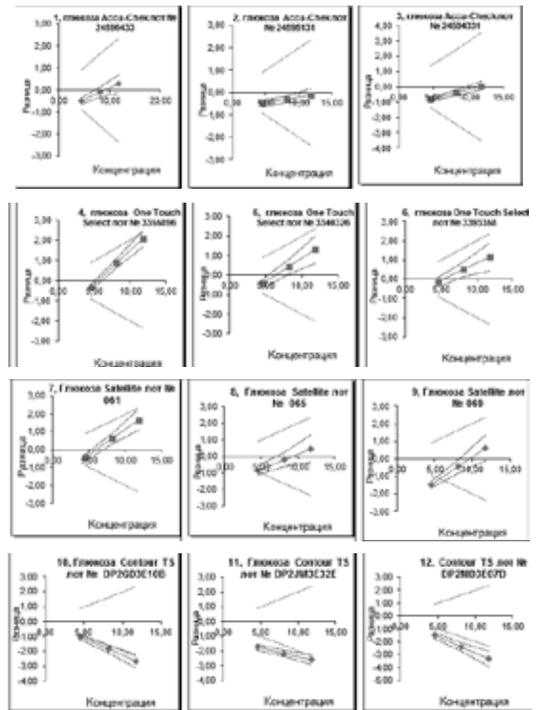
Akku-Chek Active

One Touch Select

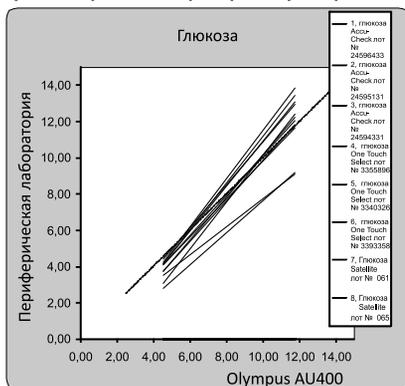
Сателлит-экспресс

Contour TS

Графики разности результатов измерений, полученных при измерении 2 уровней концентрации глюкозы на глюкометрах различных производителей в 3 лотах измерений, критерий качества $\pm 15\%$ (CV 10%)

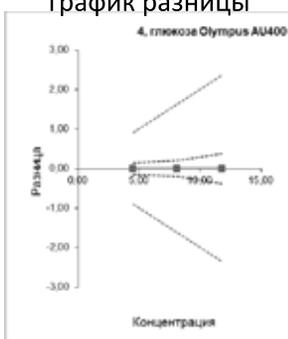


Суммарный график регрессии

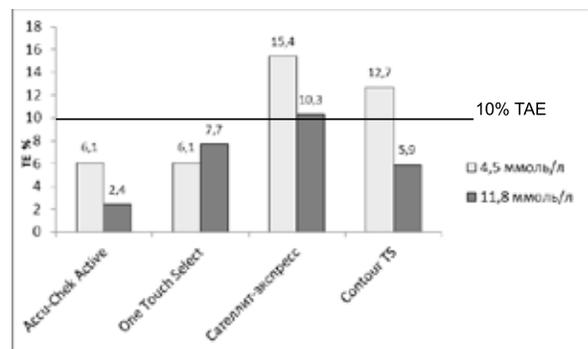


Современный подход оценки сопоставимости РОСТ

График разницы

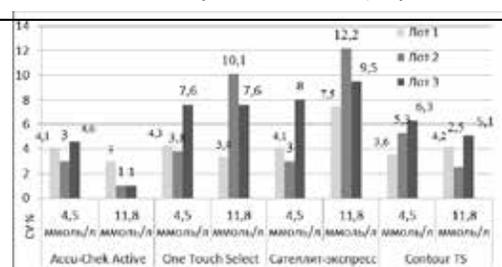


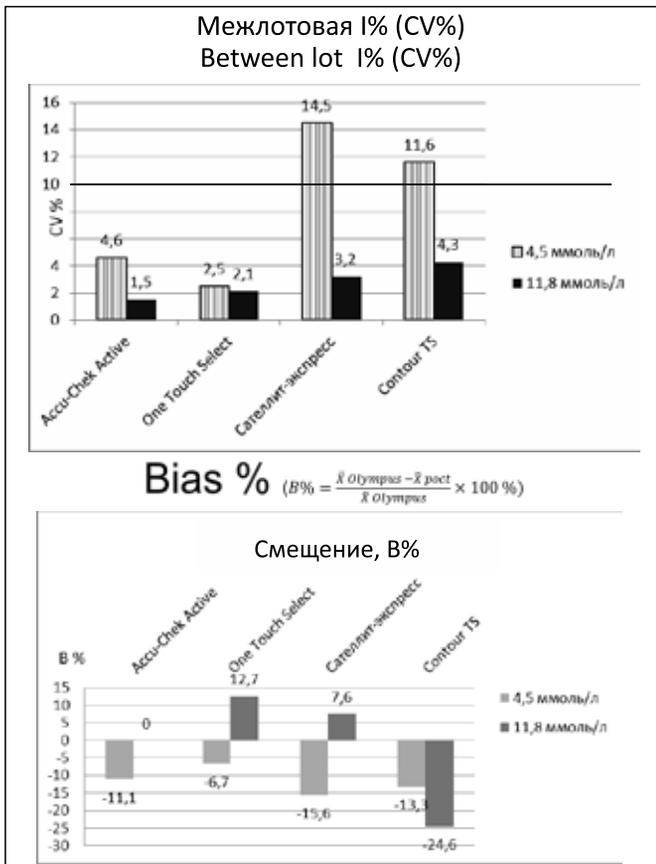
Общая ошибка (TE%) при измерении концентрации глюкозы крови на тестируемых глюкометрах



Внутрилотовая I% (CV%) для каждого лота (сходимость)

Within lot CV% per each lot (repeatability)





Компьютерное моделирование критических значений концентрации глюкозы крови 2,15 ммоль/л и 11,0 ммоль/л

| Accu-Chek Active | One Touch Select | Сателлит Экспресс | Countour XS |
|---|------------------|-------------------|-------------|
| Критические значения, которые показывает глюкометр, ммоль/л | | | |
| 2,2 11,0 | 2,2 11,0 | 2,2 11,0 | 2,2 11,0 |
| Правильные результаты, ммоль/л | | | |
| 2,8 10,8 | 2,8 10,8 | 3,8 10,6 | 3,4 15,1 |

Критические значения лабораторных показателей

Peter J. Howanitz, Steven J. Steindel, Nan V. Head.

Laboratory Critical Values Policies

and Procedures // Arch. pathol. Lab. Med. — Vol 126, June 2002

| Аналит | Критическое низкое значение | Критическое высокое значение |
|---|-----------------------------|------------------------------|
| Биохимия | | |
| 1. Артериальное рН | 7,2 | 7,6 |
| 2. Артериальное РсО ₂ kPa | 2,7 | 9,3 |
| 3. Артериальное Ро ₂ kPa | 5,3 | 14,8 |
| 4. Кальций иониз, ммоль/л | 0,75 | 1,58 |
| 5. Кальций общ, ммоль/л | 1,50 | 3,25 |
| 6. СО ₂ ммоль/л | 10 | 40 |
| 7. Хлориды ммоль/л | 80 | 120 |
| 8. Креатинин мкмоль/л | 18 | 442 |
| 9. Глюкоза (ПСЖ) ммоль/л | 2,15 | 11,00 |
| 10. Глюкоза (сыворотка) ммоль/л | 2,20 | 24,75 |
| 11. Лактат ммоль/л | 0,06 | 0,44 |
| 12. Лецитин/сфингомиелин | 1,5 | 2,0 |
| 13. Магний ммоль/л | 0,41 | 1,91 |
| 14. Фосфор ммоль/л | 0,32 | 2,58 |
| 15. Калий ммоль/л | 2,8 | 6,2 |
| 16. Осмоляльность mOsm/kg | 250 | 323 |
| 17. Натрий ммоль/л | 120 | 160 |
| 18. Азот мочевины ммоль/л | 1,1 | 28,6 |
| 19. Мочевая кислота ммоль/л | 0,0590 | 0,7611 |
| Гематология | | |
| 20. Активированное парциальное тромбопластиновое время, с | 19 | 78 |
| 21. Фибриноген, мкмоль/л | 1,0 | 8,0 |
| 22. Гемоглобин г/л | 70 | 200 |
| 23. Гематокрит % | 0,20 | 0,60 |
| 24. Тромбоциты x10 ⁹ /л | 40 | 999 |
| 25. Протромбиновое время, с | 9 | 30 |
| 26. Лейкоциты x10 ⁹ /л | 2 | 30 |

Заключение

- Исследования качества работы глюкометров необходимо проводить, руководствуясь ИСО 15 197 2013
- Точностные характеристики глюкометров Accu-Chek Active и One Touch Select полностью соответствуют целям качества для интенсивного мониторинга гликемии с сопоставимыми результатами с референтными методами и соответствовали требованиям DIN EN ISO 15197:2013
- Анализ сопоставимости результатов измерений для глюкометра Сателлит-экспресс выявил проблемы при измерении нормогликемического уровня концентрации, а для Contour TS — во всем диапазоне измерения глюкозы крови.

Спасибо !



Татьяна Владимировна Лобачевская
к.м.н., ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова



Anders Kallner, M.D., Ph.D.,
Ass.Professor
Clin Biochem Dept.,
Karolinska Hospital

УДК 616-074.002.56

С. Сокиркин

специалист по продвижению Медицинская компания ОМБ, Москва

S. Sokirkin

“OMB”, Moscow

Данные для корреспонденции:

Сокиркин Сергей, ведущий специалист по продвижению аналитических систем Медицинской компании ОМБ; 125047, г. Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16, корп. 3, тел. / факс: +7 (495) 925 8150 (многоканальный), e-mail: omb@omb.ru



Комплексное оснащение экспресс-лаборатории Complex equipment of express-laboratory

Оборудование для экспресс-лаборатории должно включать:

- 1) автоматический биохимический анализатор;
- 2) автоматический гематологический анализатор;
- 3) анализатор газов крови, КЩС (кислотно-щелочного состояния), электролитов, метаболитов (глюкозы, лактата) и СО-оксиметрии (общего гемоглобина и его фракций);
- 4) полуавтоматический анализатор системы гемостаза;
- 5) полуавтоматический анализатор химико-физических свойств мочи;
- 6) осмометр;
- 7) экспресс-анализатор гликированного гемоглобина крови и микроальбумина/креатинина мочи;
- 8) центрифуга;
- 9) анализатор СОЭ;
- 10) анализатор для определения групп крови и резус-фактора (Rh);
- 11) программируемый анализатор концентрации гепарина;
- 12) лабораторный микроскоп;
- 13) лабораторный холодильник с прозрачной передней стенкой;
- 14) экспресс-анализатор биохимических показателей инфаркта миокарда (тропонина, миоглобина и других кардиомаркеров)

**Автоматический
биохимический анализатор**



Selectra ProXS
(Vital Scientific B.V.)

**Анализатор газов крови,
КЩС (кислотно-щелочного состояния),
электролитов, метаболитов
(глюкозы, лактата) и СО-оксиметрии
(общего гемоглобина и его фракций)**



RAPIDPoint 500 (Siemens)

**Автоматический
гематологический анализатор**



XP-300 (Sysmex)

**Полуавтоматический анализатор
системы гемостаза**



BFT II (Siemens)

Полуавтоматический анализатор мочи



Combiscan 100 (Analyticon)

Осмометр



3320 (Advanced Instruments)

Анализатор CO₂



SRT 10/II (Greiner Bio-One)

Вакуумные системы



Greiner Bio-One

Экспресс-анализатор гликированного гемоглобина крови и микроальбумина/креатинина мочи



DCA Vantage (Siemens)

Центрифуга



Rotofix 32A (HETTICH)

Представительство в Санкт-Петербурге:

192007, Санкт-Петербург, ул. Тамбовская, д. 12, лит. Б, офис 34

Тел. /факс: +7 (812) 324 5437, (812) 740 1416;

Руководитель: Лобанова Екатерина Леонидовна

Адрес электронной почты:

szfo@omb.ru

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТА ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА ДЛЯ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У ПАЦИЕНТОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ КОРОНАРНОМУ ШУНТИРОВАНИЮ

О. В. ГРУЗДЕВА, Е. Г. УЧАСОВА, Е. В. ФАНАСКОВА, Т. Ю. ПЕНСКАЯ,
А. А. КУЗЬМИНА, Г. П. ПЛОТНИКОВ

ФГБУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем
сердечно-сосудистых заболеваний» СО РАМН, г. Кемерово

Резюме. Тест генерации тромбина (ТГТ) представляет собой интегральный метод оценки гемостаза. Показатели теста характеризуют скорость и интенсивность образования тромбина — ключевого энзима гемостаза, которые могут быть использованы для объективной оценки общего коагуляционного и тромбогенного потенциала крови, а значит, и выявления состояний гипер- и гипокоагуляции при операциях коронарного шунтирования (КШ). Целью данной работы являлась оценка динамики параметров ТГТ КШ в периоперационном периоде. Было получено, что ТГТ объективно отражает нарушение тромбин-образующей функции в постперфузионный период, в связи с чем может стать объективным способом оценки эффективности гемостатического потенциала при операциях КШ.

Ключевые слова: тест генерации тромбина, тромбоциты, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение.

THE USE OF THROMBIN GENERATION TEST FOR EVALUATION OF HEMOSTATIC POTENTIAL IN PATIENTS AFTER CORONARY BYPASS SURGERY

O.V. GRUZDEVA, E.G. UCHASOVA, E.V. FANASKOVA, T.JU. PENSKAYA,
A.A. KUZMINA, G.P. PLOTNIKOV

Federal State Budget institution “Scientific research institute of complex problems
of cardiovascular diseases”, Siberian Department of Russian Academy of Medical Sciences, Kemerovo

Summary. Thrombin generation test is an integral indicator for hemostasis evaluation. The test characterizes the velocity and intensity of thrombin synthesis. Thrombin is known as a key hemostasis enzyme, thus its indicators can be used for perfect evaluation of general coagulation and thrombogenous potential of blood as well as diagnostics of hyper- and hypocoagulation conditions in postoperation period. It was shown that thrombin generation test reflects the disturbances in thrombin-synthetic function in postoperation period. Due to this the test can be a useful method for evaluation of hemostatic potential efficacy in coronary bypass surgery.

Key words: thrombin generation test, platelets, coronary bypass surgery, extracorporeal circulation.

Данные для корреспонденции:

Учасова Евгения Геннадьевна, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории исследований гомеостаза 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, 6, e-mail: evg.uchasova@yandex.ru

Введение

Коронарное шунтирование (КШ) с использованием искусственного кровообращения (ИК) является «золотым стандартом» для лечения наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца. Проведение ИК сопровождается введением больших доз гепарина, которые наряду с гипотермией и длительным контактом крови с поверхностью экстракорпоральных контуров аппарата ИК приводят к послеоперационной коагулопатии [1, 2]. Кроме того, массивная инфузионная терапия сопровождается гемодилюционным нарушением тромбоцитар-

но-сосудистого гемостаза [3, 4]. В связи с этим мониторинг коагуляционного и тромбоцитарного гемостаза является актуальным для оценки состояния больных.

На сегодняшний день существуют различные лабораторные методы, способные определять изменение активности отдельных факторов и звеньев тромбоцитарного и коагуляционного каскадов [5]. Однако часто нужны методы, позволяющие дать интегральную оценку гемостатического потенциала. К таким методам можно отнести тест генерации тромбина (ТГТ), который

количественно оценивает суммарный эффект от взаимодействия всех факторов системы свертывания по динамике изменения концентрации тромбина в образце плазмы крови [6]. Данный лабораторный метод может представлять большой клинический интерес, так как с его помощью возможна оценка общего коагуляционного и тромбогенного потенциала крови, а значит, и выявление состояний гипер- и гипокоагуляции при операциях КШ.

Цель: оценить динамику параметров теста генерации тромбина у пациентов с коронарным шунтированием в периоперационном периоде.

Материалы и методы исследования

В исследование последовательно включено 107 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым была выполнена операция КШ. Операции проведены в условиях сбалансированной анестезии. Перфузию проводили на фоне гемодилюции, степень которой варьировала в пределах 23–34% от исходной величины гематокрита. Критерии исключения: сочетанные и симультанные операции; больные с осложнениями во время оперативного вмешательства, потребовавшего повторного подключения аппарата ИК или внутриаортальной баллонной контрапульсации; рестернотомия в раннем послеоперационном периоде.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», все пациенты подписывали информированное согласие.

Среди пациентов 80 (74,8%) мужчин и 27 (25,2%) женщин, средний возраст 61 (54–66) год. 58% пациентов подверглись КШ без отмены антитромбоцитарной терапии (аспирин, 75 мг/сутки), 19,4% получали клексан (0,8–1,6 мг), 8,1% сочетанную терапию (аспирин + клексан), 14,5% — другие препараты, которые могут оказать влияние на гемостаз (бета-блокаторы, антигипертензивные и гиполипидемические препараты). Средняя длительность ИК составила 86,5 мин, длительность пережатия аорты — 53 мин, температура во время ИК — 35,3 °С, среднее количество шунтов — 3 шт. Материалом исследования являлась плазма обогащенная (ОТП) и бедная тромбоцитами (БТП), полученная из центральной венозной крови, забранной самостою из катетера центральной вены. ОТП получали центрифугированием крови при 1500 об/мин в течение 7 мин, далее отбирали верхнюю фракцию, содержащую тромбоциты, и затем повторно центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин и получали БТП. Исследования проводились на универсальном автоматическом анализаторе «SEVERON-ALPHA» (Technoclonе, Vienna, Austria) с использованием тест-систем этой же фирмы.

Для создания требуемого уровня гипокоагуляции во время ИК пациентам вводили гепарин-натрий Браун

(Испания). Введение гепарина и его нейтрализацию протамина сульфатом (ООО «Эллара» Россия) проводили по методике, принятой в клинике: больным вводили расчетные дозы гепарина 350 ЕД/кг до достижения АСТ 450 секунд. Нейтрализацию гепарина проводили раствором протамина сульфата из расчета гепарин : протамин = 1 : 1 под контролем АСТ (120 секунд).

В качестве контрольных точек были выбраны следующие этапы: дооперационный, интраоперационный (после протаминизации) и ранний послеоперационный (в среднем через 1 час после поступления пациентов в отделение реанимации) периоды.

Для оценки результатов, отражающих количественные и динамические характеристики генерации тромбина, использовали следующие показатели: Lag time (время запаздывания, мин) — время, измеренное от момента внесения смеси флюорогенного субстрата и ионизированного кальция в лунку с образцом и активатором, до момента отклонения флюоресцентного сигнала от основной горизонтальной линии более чем на 2 стандартных отклонения; Peak thrombin (пиковая концентрация тромбина, нМ/л) — максимальная концентрация тромбина, достигаемая в процессе его генерации в образце; Time to peak/ttPeak (время достижения пика, мин) — время, за которое в образце достигается максимальная концентрация тромбина; AUC — площадь под кривой генерации тромбина (нМ); VI — скорость образования тромбина (нМ/мин).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни для независимых выборок и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Результаты представлены в виде медианы (Me) и значений 25% и 75% квартилей (Me: Q1; Q3). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты исследования

В таблицах 1 и 2 представлена динамика параметров ТГТ в ОТП и БТП крови, выполненного на разных этапах оперативного вмешательства. Так, в интраоперационном периоде (после введения протамина) в ОТП наблюдалось статистически значимое увеличение показателей LagTime в 1,4 раза ($p_{1,2} = 0,002$) и Peak Time в 1,2 раза ($p_{1,2} = 0,006$) по сравнению с исходными данными (табл. 1). В то же время значения Peak и AUC снижались в среднем в 1,4 раза ($p_{1,2} < 0,001$), а показатель VI в 1,5 раза ($p_{1,2} = 0,025$) относительно тех же параметров ТГТ у пациентов до операции КШ.

В раннем послеоперационном периоде значения Lag Time и Peak Time существенно не отличались от интраоперационных, но превышали в 1,3 раза ($p_{1,3} < 0,001$) и 1,2 раза ($p_{1,3} < 0,001$) дооперационные показатели ТГТ. Параметры Peak и VI также значительно не изменились по сравнению с интраоперационными, но оставались ниже исходных в 1,3 ($p_{1,3} < 0,001$) и 1,6 раза ($p_{1,3} < 0,001$)

Таблица 1. Тест генерации тромбина (обогащенная тромбоцитами плазма)

| Показатели | До операции | После протамина | Ранний послеоперационный период (в среднем через 1 час) |
|--------------------|-------------------------|--|--|
| | 1 | 2 | 3 |
| Lag Time (мин) | 3,30 (2,45; 4,85) | 4,6 (2,45; 6,35) $P_{1,2} = 0,002$ | 4,4 (2,85; 7,2) $P_{1,3} = 0,001$ $P_{2,3} = 0,05$ |
| Peak Time (мин) | 9,25 (6,3; 12,20) | 10,75 (6,55; 14,15) $P_{1,2} = 0,006$ | 10,8 (7,7; 16,0) $P_{2,3} = 0,174$ $P_{1,3} = 0,001$ |
| Peak thrombin (нМ) | 281,2 (197,65; 434,0) | 202,85 (123,45; 311,45) $P_{1,3} < 0,001$ | 209,55 (105,1; 301,8) $P_{1,2} = 0,0002$ $P_{2,3} = 0,02$ |
| VI (нМ/мин) | 53,7 (28,45; 128,5) | 34,8 (16,1; 101,0) $P_{1,2} = 0,025$ | 34,3 (14,7; 74,9) $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,043$ |
| AUC (нМ) | 3463,0 (2979,0; 4143,5) | 2507,8 (1816,0; 3084,3) $P_{1,2} < 0,001$ | 2679,0 (1858,0; 3421,9) $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$ |

Таблица 2. Тест генерации тромбина (бедная тромбоцитами плазма)

| Показатели | До операции | После протамина | Ранний послеоперационный период (в среднем через 1 час после КШ) |
|------------------------|-------------------------|--|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| Lag Time, (мин) | 3,55 (2,5; 5,4) | 4,5 (2,7; 6,7) $P_{1,2} = 0,001$ | 4,2 (3,0; 6,6) $P_{1,3} = 0,002$ $P_{2,3} = 0,167$ |
| Peak Time, (мин) | 9,5 (7,3; 12,0) | 10,55 (7,44; 13,90) $P_{1,2} = 0,318$ | 10,1 (8,0; 13,5) $P_{1,3} = 0,01$ $P_{2,3} = 0,06$ |
| Peak thrombin, (нМ) | 221,1 (129,65; 302,7) | 157,0 (94,9; 207,0) $P_{1,2} = 0,118$ | 171,8 (100,5; 234,2) $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} = 0,006$ |
| VI, (нМ/мин) | 37,5 (19,5; 69,1) | 28,25 (14,05; 43,55) $P_{1,2} = 0,497$ | 32,7 (15,3; 69,1) $P_{1,3} = 0,312$ $P_{2,3} = 0,072$ |
| AUC (нМ) | 3250,8 (2427,0; 3879,0) | 2385,5 (1640,0; 2881,0) $P_{1,2} = 0,075$ | 2600,4 (1740,0; 3164,8) $P_{1,3} < 0,001$ $P_{2,3} < 0,001$ |

соответственно, в то время как значение AUC статистически значимо превышало значение данного показателя в период после введения протамина ($p_{2,3} < 0,001$), но было значительно ниже исходного – в 1,3 раза ($p_{1,3} < 0,001$).

При анализе параметров теста генерации тромбина в БТП (табл. 2) у пациентов с КШ после введения протамина было отмечено повышение Lag Time в 1,3 раза ($p_{1,2} = 0,001$) по сравнению с дооперационным периодом. Динамика других показатели ТГТ в интраоперационном периоде статистически значимо не отличалась от таковых в дооперационном периоде.

В раннем послеоперационном периоде наблюдалась тенденция к снижению показателей LagTime и PeakTime относительно интраоперационного периода, при этом данные параметры оставались значимо выше исходных данных в 1,2 раза ($p_{1,3} = 0,002$) и ($p_{1,3} = 0,010$) соответственно.

При измерении значений других параметров ТГТ (Peak и AUC) в раннем послеоперационном периоде было отмечено значимое повышение показателей по сравнению с интраоперационным этапом ($p_{2,3} = 0,006$) и ($p_{2,3} < 0,001$), но они оставались ниже дооперационного периода в среднем в 1,3 раза ($p_{1,3} < 0,001$). Статистически значимых изменений в динамике показателя скорости образования тромбина у пациентов в разных точках проводимого исследования не было обнаружено.

При сравнении параметров ТГТ в ОТП и БТП было обнаружено, что различие в этих показателях наблюдалось только в скорости образования тромбина. Так, при сравнении исходных показателей значение VI в ОТП превышает данный показатель в БТП в 1,4 раза. При дальнейшем изучении динамики скорости образования тромбина было выявлено снижение показателя в ОТП на протяжении периода наблюдения в среднем в 1,6 раза

относительно дооперационного периода и составило ($p_{1,2} = 0,025$) в интраоперационном и ($p_{1,3} < 0,001$) в раннем послеоперационном периодах.

Обсуждение

Коронарное шунтирование с ИК связано с интенсивной активацией механизмов гемостаза [3]. Обширные контакты крови с поверхностью экстракорпоральных контуров аппарата ИК приводят к повышенной выработке тромбина, который в свою очередь запускает наработку фибрина с последующей активацией системы свертывания, тромбоцитов и фибринолиза [3, 7]. Все эти события приводят к увеличению периоперационных кровотечений, нарушению системы гемостаза после ИК и к появлению протромботических эффектов [1]. В свою очередь активная гемостатическая терапия может приводить к образованию микротромбов во время ИК, коагуляции дефектов после ее окончания и даже гиперкоагуляции, ведущей к тромботическим осложнениям в послеоперационном периоде [8].

В настоящее время лабораторные методы оценки параметров системы гемостаза можно разделить на два вида: рутинные и глобальные тесты. В число рутинных входят ежедневно используемые в лаборатории тесты, такие как активированное частично тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), которые чаще всего остаются неизменными даже при наступлении тромбоза. При определении отдельных факторов: фибриногена, антитромбина III, протейнов С и S можно выявить отклонения от референтного интервала, но это не позволит судить о наличии гиперкоагуляции [5].

Глобальные тесты, в свою очередь, позволяют оценить работу системы гемостаза в целом: к ним относятся тромбоэластография и тест генерации тромбина, данные методы основаны на определении динамики образования и инактивации *in vitro* ключевого фермента гемостаза — тромбина [5].

Большое количество публикаций посвящено изучению клинической значимости теста генерации тромбина в диагностике геморрагических и протромботических состояний. Наиболее изученным заболеванием, при котором тест генерации тромбина показал свою информативность, является гемофилия [9]. Активно изучается возможность использования ТГТ для мониторинга антитромботической терапии при операциях коронарного шунтирования.

В данном исследовании нами была изучена динамика параметров ТГТ у пациентов с коронарным шунтированием на дооперационном, интраоперационном и в раннем послеоперационном этапах.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют об очевидном вкладе тромбоцитов в гемостатический потенциал, что нашло свое отражение в показателе VI — скорость образования тромбина. Так, при сравнении исходных показателей VI в ОТП и БТП значение VI в ОТП превышает данный показатель в БТП

в 1,4 раза, из этого следует, что тромбоциты вносят существенный вклад в процесс образования тромбина. Подобные данные были описаны в работе Vanschoonbeek с соавторами (2004), где у здоровых добровольцев в ОТП параметры ТГТ, такие как Peak Time (min) и Peak thrombin, превышали такие же показатели в БТП примерно в 4 раза [10].

При оценке динамики скорости образования тромбина на протяжении всего периода исследования наблюдалось статистически значимое снижение, наиболее выраженное в ОТП. Так, в ОТП показатель VI на интра- и послеоперационном этапах был ниже дооперационных значений в 1,5 и 1,6 раза. Кроме того, на протяжении периода наблюдения как в БТП, так и в ОТП происходило увеличение времени инициации свертывания крови (Lag Time), достижения пикового содержания тромбина (Peak to time) и снижение формирования максимальной концентрации тромбина (Peak). Полученные данные свидетельствуют о постепенном снижении тромбин-образующей функции тромбоцитов, что, вероятно, связано с нарушением функциональной активности тромбоцитов на фоне различных провоцирующих факторов, сопровождающих оперативное вмешательство. В качестве возможных агентов, способствующих дисфункции тромбоцитов, могут быть названы:

- непосредственный контакт тромбоцитов с чужеродной поверхностью аппарата ИК,
- гепаринизация и последующее введение протамина при операции КШ,
- антигипертензивные и гиполипидемические препараты, применяемые пациентами непосредственно до оперативного вмешательства.

ИК является одним из самых агрессивных факторов, способствующих дисфункции тромбоцитов и системы гемостаза в целом. В различных работах показано, что именно контакт крови с синтетическими поверхностями экстракорпорального контура приводит к дегрануляции тромбоцитов после ИК [7]. Так, в работе Pumphrey CW с соавторами (2012) было обнаружено, что при операциях КШ с применением ИК происходит истощение α гранул на ГП рецепторах IIb/IIIa, которые считаются окончательным звеном агрегации тромбоцитов, общим для всех путей их активации [7]. В другом исследовании M.J. Ray и соавторы (2001) показали статистически достоверную корреляцию между до- и послеоперационным состоянием тромбоцитов и величиной послеоперационной кровопотери. При этом частота кровотечений, вызванных нарушением функций тромбоцитов и других факторов гемостаза при ИК, составляет 5–15% [11].

Использование гепарина при операциях КШ также вносит свой вклад в развитие дисфункции тромбоцитов. Механизм действия гепарина заключается в торможении активности тромбина и связывания с антитромбином III, что способствует его инактивации, торможению тромбообразования и развитию гепарин-индуцированной тромбоцитопении [8].

Для нейтрализации эффектов гепарина при операциях КШ применяют протамин, который обладает антитромбоцитарным и антикоагулянтным эффектами. По данным F.E. Ralley (2000), протамин дозозависимо нарушает структуру фибринового сгустка, снижает функцию тромбоцитов и увеличивает АСТ (активированное время свертывания) крови [12].

Влияние антигипертензивных и гиполипидемических препаратов на тромботическую активность крови широко обсуждается в научной литературе. A. Smith с соавторами (1997) показали, что у больных гипертонической болезнью терапия атенололом сопровождается снижением плазменного уровня b-тромбоглобулина — протеина, отражающего функциональную активность тромбоцитов [13]. G. Glerup с соавторами (1995) обна-

ружили, что прием атенолола приводит к достоверному снижению активности тромбоцитов [14]. На фоне лечения аторвастатином наблюдали достоверное снижение агрегации тромбоцитов, снижение уровня PAI-1 на 26–56%, фибриногена на 2–10% и увеличение экспрессии тромбомодулина [15].

Таким образом, наиболее информативными параметрами ТГТ при проведении КШ являются скорость образования и максимальная концентрация тромбина, изменение которых отражает нарушение тромбин-образующей функции в постперфузионный период. В связи с этим ТГТ может явиться объективным способом оценки эффективности гемостатического потенциала при операциях коронарного шунтирования.

Список литературы:

1. Paparella D., Brister S. J., Bushaman M. R. Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review // *Intensive Care Med.* 2004; 30 (10): 1873–1881.
2. Bosch Y., Al Dieri R., ten Cate H. et al. Preoperative thrombin generation is predictive for the risk of blood loss after cardiac surgery: a research article // *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2013; 8: 154–156.
3. Lison S., Dietrich W., Braun S. et al. Enhanced Thrombin Generation after Cardiopulmonary Bypass Surgery // *Anesthesia & Analgesia.* 2011; 112 (1): 37–45.
4. Weerwind P. W., Lindhout T., Caberg N. E., De Jong D. S. Thrombin generation during cardiopulmonary bypass: the possible role of retransfusion of blood aspirated from the surgical field // *Thromb J.* 2003; 15 (1): 3.
5. Наместников Ю. А., Головина О. Г., Папаян Л. П. Значение теста генерации тромбина в клинической практике // *Тромбоз, гемостаз и реология.* 2011; 4 (48): 47–49.
6. Hemker H. C., Giesen P., Al Dieri R. et al. Calibrated automated thrombin generation measurement in clotting plasma // *Pathophysiol. Haemost. Thromb.* 2003; 33: 4–15.
7. Said R., Regnault V., Hacquard M., Carreaux J. P., Lecompte T. Platelet-dependent thrombography gives a distinct pattern of in vitro thrombin generation after surgery with cardiopulmonary bypass: potential implications // *Thromb J.* 2012; 10 (1): 15–19.
8. Чарная М. А., Дементьева И. И. Использование апротинина при хирургических вмешательствах, сопряженных с высоким риском геморрагических осложнений (обзор литературы) // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова.* 2005; 11: 71–76.
9. Chantarangkul V., Clerici M., Bressi C. et al. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability // *Haematologica.* 2003; 88: 547–554.
10. Vanschoonbeek K., Feijge M. A., Van Kampen R. J., Kenis H., Hemker H. C., Giesen P. L., Heemskerk J. W. Initiating and potentiating role of platelets in tissue factor-induced thrombin generation in the presence of plasma: subject-dependent variation in thrombogram characteristics // *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2 (3): 476–484.
11. Ray M. J., O'Brein M. F. Comparison of epsilon aminocaproic acid and low-dose aprotinin in cardiopulmonary bypass: efficiency, safety and cost // *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 3: 838–843.
12. Ralley F. E., De Varennes B. Use of heparinase 1 in a patient with protamine allergy undergoing redo myocardial revascularization // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2000; 14 (6): 710–711.
13. Smith A., McPherson J., Taylor M. et al. Pro-haemorrhagic effects of calcium antagonists: a comparison of isradipine and atenolol on ex vivo platelet function in hypertensive subjects // *Journal of Human Hypertension.* 1997; 11: 783–788.
14. Glerup G. V. J., Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity during rest and exercise in borderline hypertensive patients // *Eur. J. Clin. Invest.* 1995; 25 (4): 266–270.
15. Фесенко Э. В., Прощаев К. И., Поляков В. И. Плейотропные эффекты статинов и их роль в преодолении проблемы полиморбидности // *Современные проблемы науки и образования.* 2012; 2: 1–8.



Научный центр сердечно-сосудистой хирургии
им. А. Н. Бакулева РАМН



Научное Общество
«КЛИНИЧЕСКАЯ ГЕМОСТАЗИОЛОГИЯ»

**VII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ
ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ И ГЕМОРЕОЛОГИИ
В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ**

(29–31 января 2015 года, Москва, НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева)

Научное общество «Клиническая гемостазиология» сообщает, что VII ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕМОСТАЗИОЛОГИИ И ГЕМОРЕОЛОГИИ В СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ХИРУРГИИ пройдет в Москве, в НЦССХ им. А. Н. Бакулева 29–31 января 2015 года, и мы будем рады новой встрече с вами для обсуждения современных проблем гемостазиологии и гемореологии, основных достижений в решении вопросов диагностики, лечения и профилактики тромботических и геморрагических состояний в различных областях медицины. Председатель Конференции — академик РАМН Л. А. Бокерия.

Сегодня конференции и конгрессы становятся все более специализированными и монотематическими. Это неплохо с точки зрения доказательной медицины, но с другой стороны, ограничивает возможности для обсуждения новых теории и идей, которые еще не получили достаточного количества обоснований для широкого применения в практике. Однако подобные дискуссии необходимы, чтобы научиться принимать оптимальные решения в сложных клинических ситуациях. В рамках VII Всероссийской конференции по клинической гемостазиологии и гемореологии в сердечно-сосудистой хирургии мы хотим акцентировать внимание на спорных вопросах диагностики, терапии и профилактики патологии свертывания крови, обсудить мнения экспертов и постараться прийти к взаимопониманию и согласию по актуальным темам.

Оргкомитет запланировал для Вас обширную научную программу, в которой будут представлены доклады профильных специалистов, отражающие представления о процессах свертывания крови и фибринолиза, генетических механизмах наследственных нарушений гемостаза, сопряженности процессов тромбообразования, воспаления, повреждения сосудистого эндотелия, реологических свойствах крови и микроциркуляции. В целом, научная программа отражает развитие клинической гемостазиологии и гемореологии за период, прошедший после предыдущей Конференции в 2013 году.

Мы приглашаем Вас к участию в Конференции, в формировании программы, в дискуссиях, что, несомненно, обогатит наши знания и опыт, нашу практику и будет способствовать развитию клинической гемостазиологии в России.

До встречи в Москве!

Для контактов:

Официальный веб-сайт Конференции:

Научное общество «Клиническая гемостазиология»:

Журнал «Тромбоз, гемостаз и реология»:

hemostas@aha.ru

www.clinhemostas2015.ru

www.hemostas.ru

www.thrj.ru



**ВАДИМ
ВЛАДИМИРОВИЧ
МЕНЬШИКОВ**

1931–2014

Сотни тысяч тружеников нашего «цеха», многочисленная армия клиницистов, наши зарубежные партнеры с глубоким прискорбием узнали о том, что закончилась жизнь Вадима Владимировича Меньшикова — председателя правления Общероссийского научно-практического общества специалистов лабораторной медицины, заведующего лабораторией проблем клинико-лабораторной диагностики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, лауреата Государственной премии СССР, премий Г. Ф. Ланга и С. П. Боткина, заслуженного деятеля науки Российской Федерации, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАЕН.

Вадим Владимирович Меньшиков родился 12 февраля 1931 года в Москве в семье врача и инженера. За свою трудовую жизнь он прошел долгий путь: от студента, а затем ординатора и аспиранта кафедры госпитальной терапии 1 ММИ до кандидата и доктора медицинских наук, профессора той же кафедры, работал под руководством выдающегося терапевта, академика А. Л. Мясникова. В 1961 году он создал и до 1965 года возглавлял гормональную лабораторию в составе клиники госпитальной терапии, затем ставшую межклинической.

С 1974 по 1980 год Вадим Владимирович — проректор по научной работе 1 ММИ, с 1980 по 1986 год — ректор и заведующий кафедрой биохимии Государственного Центрального института физической культуры Госкомспорта СССР. С 1986 по 1987 г. — директор Центрального НИИ медико-биологических проблем спорта.

С 1987 по 1988 г. заместитель председателя Исполкома Московского городского Совета депутатов трудящихся по вопросам образования, здравоохранения, социального обеспечения, физкультуры и спорта.

С 1988 по 1999 г. — первый заместитель председателя правления Советского, затем Международного фонда милосердия и здоровья, председатель координационного совета, генеральный директор исполнительной дирекции фонда.

С 1993 года до последних дней Вадим Владимирович возглавлял лабораторию проблем клинико-лабораторной диагностики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (до 2010 — ММА им. И. М. Сеченова), с 1995 года — Общероссийскую общественную организацию «Научно-практическое общество специалистов лабораторной медицины» (до 2011 г. — Научное общество специалистов клинической лабораторной диагностики). Как председатель общества он до последних дней вел колоссальную работу по повышению профессионального уровня специалистов.

Его научная деятельность во многом определила пути и направления развития лабораторной медицины как одного из важнейших разделов здравоохранения страны. Идеи и разработки Вадима Владимировича становились приказами и стандартами, ведущими вперед российскую лабораторию.

Вадим Владимирович являлся одним из основателей и с 1968 года главным редактором журнала «Клиническая лабораторная диагностика».

Заслуги Вадима Владимировича были высоко оценены государством. Он награжден орденом Трудового Красного Знамени, орденом Дружбы Народов, орденом Знак Почета и многими медалями.

Масштаб и силу личности нашего лидера трудно себе представить. Известна его ключевая роль в становлении лабораторной медицины в России. На этом тернистом пути успех был обусловлен не только его профессиональным авторитетом, но прежде всего его несгибаемой волей! Только личность такого масштаба сумела преодолеть все трудности и сплотить вокруг себя сотни тысяч

сторонников, в том числе обеспечить поддержку зарубежных специалистов.

Проводник знаний, автор основополагающих трудов по специальности, активный пропагандист международного опыта формирования лабораторной медицины, Вадим Владимирович всегда оставался удивительно доступным для каждого из нас — его соратников и учеников!

Соболезнования по поводу ухода из жизни профессора В. В. Меньшикова прислали наши зарубежные коллеги:

Профессор Андерс Каллнер, Каролинский госпиталь, Стокгольм, Швеция, написал, что это очень грустное известие для него, так как Вадим Владимирович был для него другом. Он познакомился с Вадимом Владимировичем в конце 1970-х и никогда не забудет их первую встречу на совместном обеде в гостинице «Украина», что было небезопасно для профессора В. В. Меньшикова в те дни. Профессор Каллнер отметил, что его друг Вадим был художником выживания и справился с задачей не только самого выживания, но и процветания в трудных политических и финансовых условиях, что он стал доминирующим человеком в советской и российской лабораторной медицине. Невозможно забыть его политическую миссию и вклад в спортивную медицину. На протяжении многих лет, проходя через многие кризисы и успехи, они поддерживали контакты, и всего полгода назад Вадим пригласил его стать соредактором его любимого журнала «Клиническая лабораторная диагностика». Профессор Каллнер написал, что мы потеряли великого друга, что он будет очень скучать по Вадиму.

Казначей IFCC, доктор Бернард Гужет, он же Советник по здоровью Федерации больниц Франции хочет выразить от всего сердца свои самые искренние соболезнования семье Вадима Владимировича и Обществу российской лабораторной медицины.

Секретари офисов Международной федерации клинической химии (IFCC) и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM) в лице **Сильвии Коли-Ланзи** и **Паолы Брамати** прислали соболезнования семье профессора Вадима Владими-

ровича и всем российским специалистам по лабораторной медицине и предложили опубликовать некролог в очередном выпуске электронных новостей IFCC (IFCC e-News).

Главный редактор журнала Clinical Chemistry доктор Надер Райфай написал, что очень опечален известиями о профессоре В. В. Меньшикове, что это большая потеря не только для российского лабораторного сообщества, но и для всего мира. Наследие профессора Меньшикова будет жить долго, и все, что им сделано, будет цениться следующими поколениями. Надер Райфай действительно сожалеет об утрате российской лабораторной медицины и благодарит за то, что мы сообщили ему об этом.

Доктор Вим Хьюисман (лаборатория клинической химии и гематологии Медицинского центра Гаагленден, г. Гаага, Нидерланды) — председатель Комитета по аккредитации и регулированию Европейской ассоциации клинической химии и лабораторной медицины (EFLM), тепло вспоминает о Вадиме Владимировиче, с которым встречался на конференции «Национальные дни лабораторной медицины» в октябре 2013 г. в Москве.

Доктор Харри Лайтинен, вице-президент Финского общества по клинической химии (FSCC) и директор по корпоративным связям компании Лабкволити (Финляндия) прислал самые глубокие соболезнования нашему горю по поводу смерти профессора Вадима Владимировича Меньшикова.

Доктор Джерри Галлас, Американская ассоциация клинической химии (ААСС), США:

«Я очень оценил некролог, посвященный Вадиму Владимировичу, который Вы написали, поскольку он отражает его достижения в истинном свете. В последний раз я встречался с профессором Меньшиковым и его женой в Москве во время нашего визита в 2009 г. Он провел нам замечательную экскурсию и пригласил на восхитительный обед. В первый раз я встретился с профессором Меньшиковым в 1975 г. в Торонто на ежегодной встрече ААСС, после чего он познакомился с лабораториями больниц. Мы хотели еще встретиться, но не получилось. Я очень надеялся, что он напишет свою автобиографию, т. к. его вклад были выдающимся».

Профессор Грег Миллер, экс-президент ААСС, директор по клинической химии и информационным системам университета Коммонвелс штата Вирджиния, США:

«Очень сожалею об уходе профессора Меньшикова. Он был человеком, внесшим огромный вклад в мировую лабораторную медицину. Для меня было большой честью встретиться с ним и беседовать относительно лабораторной медицины в России. Он был прекрасным джентльменом, по которому будут скучать все, кто знал его».

Доктор Гэри Майерс, CDC центр, член правления ААСС, США:

«Мы опечалены известием об уходе из жизни профессора Меньшикова. Он был великим лидером в области лабораторной медицины как в России, так и на международном уровне. Российским специалистам по лабораторной медицине будет его сильно не хватать. Пожалуйста, примите мои соболезнования в связи с утратой такого значимого лидера».

Доктор Карл Гарбер, управляющий по качеству Квэст лабораторий, член отделения науки по менеджменту и безопасности пациентов ААСС, США:

«Я очень сожалею о кончине профессора Меньшикова. Он был значимым лидером для России и на международном уровне. Мне посчастливилось встретить его на двух конференциях “Национальные дни лабораторной медицины” в октябре 2005 и в октябре 2006, куда я был им приглашен как один из первых спикеров от ААСС и США. Доктор Меньшиков показал большое видение в развитии нашего сотрудничества и международных взаимодействий, что способствовало обширному научному обмену, который существенно расширился за последующие годы».

Профессор Барбара Голдсмит, Институт клинико-лабораторных стандартов, экс-президент ААСС, член правления ААСС, США:

«Вклад Вадима Владимировича в международную лабораторную медицину очень значим, его достижения высоко оценены лабораторным сообществом. Передайте мои соболезнования его семье».

Лидеры лабораторной медицины Эстонии — профессор Агу Тамм (зав. кафедрой лабораторной медицины университета г. Тарту, Эстония) и Литвы — профессор Зита Кучинскиене (зав. кафедрой лабораторной медицины университета г. Вильнюса, Литва):

«Очень скорбим по своему другу Вадиму Владимировичу, так как он связан с целой эпохой развития лабораторной медицины и становления специалистов лабораторной диагностики Эстонии и Литвы. Мы очень ценим Вадима Владимировича и горды, что его учебники используются в прибалтийских странах. Эстония и Литва посвятят заседание памяти Вадима Владимировича на собраниях обществ по лабораторной медицине и опубликуют некролог в журналах».

Светлый образ В. В. Меньшикова навсегда останется для нас недостижимым образцом профессиональной деятельности и человеческого обаяния!