

Д. А. Попов, М. Г. Плющ, С. Т. Овсенко, М. В. Абрамян, О. О. Подшеколдина, М. Б. Ярустовский
**МОНИТОРИНГ УРОВНЯ SCD14-ST (ПРЕСЕПСИНА) В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ**

ФГБУ НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 111552, Москва

Цель. Определить прогностическую ценность пресеписина (ПСП) в периоперационном периоде в качестве предиктора развития осложнений у кардиохирургических больных.

Методы. В исследование включен 51 больной (n = 51, возраст 58 ± 11 лет), оперированные по поводу приобретенных пороков сердца в условиях ИК. Регистрировались демографические данные, параметры операции (длительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты), оценка тяжести состояния по АРАСНЕ II, в динамике (до операции, далее на 1, 2, 3 и 6-е сутки после операции), фиксировались рутинные клинико-биохимические показатели и ПСП.

Результаты. До операции у всех больных отсутствовали клинико-лабораторные признаки инфекции. Исходные уровни исследованных биомаркеров значимо не различались у пациентов с гладким течением послеоперационного периода и у больных, у которых впоследствии развились инфекционные осложнения и/или отмечался неблагоприятный исход. При этом в отличие от других исследованных показателей исходный уровень ПСП у 6 (11,8%) из 51 больного превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519—602) пг/мл с максимальным значением 1597 пг/мл. Инфекционные осложнения развились у 19 (37%) больных. Госпитальная летальность составила 7 (13,7%), причем все случаи неблагоприятного исхода были в подгруппе больных с инфекцией. Статистически значимые различия по уровням ПСП и оценке тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, начиная с 1-х по ПКТ — со 2-х послеоперационных суток. Оптимальными точками разделения при этом были значения указанных маркеров в 702 пг/мл, 8,5 балла и 3,3 нг/мл соответственно. По результатам ROC-анализа площади под кривой для соответствующих точек составили 0,75 (95%ДИ 0,6—0,89), 0,84 (95%ДИ 0,73-0,95) и 0,75 (95%ДИ 0,54—0,96) соответственно. На протяжении всего периода наблюдения после операции имелись статистически значимые различия по уровням ПКТ и оценке по АРАСНЕ II в группах больных с благоприятным и летальным исходом (по уровням ПСП — только на 3-и сутки). Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде ассоциируется с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятным является вариант персистенции супранормальных концентраций ПСП в крови, при котором инфекционные осложнения развиваются более чем у половины больных. Также наличие повышенного уровня ПСП вне зависимости от типа его последующей динамики связано с увеличением риска неблагоприятного исхода.

Вывод. Мониторинг ПСП наряду с использованием интегральных шкал оценки тяжести состояния и современных биомаркеров позволяет выявить больных, имеющих повышенный риск развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: кардиохирургия, системное воспаление, биомаркеры, пресеписин

SCD14-ST (PRESEPSIN) LEVEL MONITORING IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS DURING PERIOPERATIVE PERIOD

Popov D.A., Plyush M.G., Ovseenko S.T., Abramyan M.V., Podshekoldina O.O., Yaroustovsky M.B.

Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 121552, Moscow, Russia

Purpose of the study was to define prognostic ability of presepsin (sCD14-ST) as a predictor of complications in cardiac surgical patients during perioperative period. Methods; Patients operated for acquired heart valvular diseases with cardiopulmonary bypass were involved in the study (n=51, age 58±11 years). Following parameters were studied; demographic data, duration of cardiopulmonary bypass, time of aorta clamping, severity-of-disease by APACHE II scale before surgery, on 1st, 2nd, 3rd and 6th day after surgery, routine clinical laboratory data and sCD14-ST. Results; there were no clinical laboratory evidences of inflammation before surgery in all patients. There was no difference between biomarkers in patients who had normal condition during postoperative period and in patients who had complications and/or untoward outcomes during postoperative period. Presepsin level in 6 patients (11.8%) was 543 (519-602) ng/ml, maximal 1597 ng/ml. Infection complications accrued in 19 patients (37%). Hospital mortality was 13.7 % (7 patients), all cases of death was in group of patients with infection complications. Statistically significant differences in the level of presepsin and severity-of-disease by APACHE II in groups of patients with infection complications and without accrued on 1st and 2nd days of postoperative period. Optimal split point were 702 ng/ml, 8.5 points and 3.3 ng/ml. Increased postoperative level of presepsin is associated with a risk of infection complications and untoward outcomes. Conclusion; sCD14-ST monitoring with the use of severity-of-disease scales and recent biomarkers allow to identify patients with high risk of infection complications and untoward outcomes.

Key words: cardiac surgery, systemic inflammation, biomarkers, presepsin, sCD14-ST

Введение. Системное воспаление (СВ) той или иной степени выраженности является практически неизбежным состоянием, развивающимся после операций в усло-

виях искусственного кровообращения [12]. Его патогенез, помимо воздействия хирургической травмы и контактной активации лейкоцитов в экстракорпоральном контуре, связан с бактериальной транслокацией из желудочно-кишечного тракта, что определяет общность механизма патогенеза постперфузионного синдрома и сепсиса (системной воспалительной реакции на фоне инфекционно-

Информация для контакта:

Попов Дмитрий Александрович (Popov Dmitriy Aleksandrovich), e-mail: da_popov@inbox.ru

го очага) [2]. Прогрессирование СВ сопряжено с риском развития ряда осложнений, наиболее тяжелым из которых является синдром полиорганной недостаточности, развивающийся после операций на открытом сердце в 2—3% случаев, но характеризующийся высокой летальностью, достигающей 78% [7, 11].

Современные технологии интенсивной терапии позволяют обеспечить выживание больных, относившихся ранее к категории инкурабельных. При этом на сегодняшний день стало очевидным, что наибольший эффект лечения может быть получен лишь при максимально раннем начале его проведения. Так, например, каждый час промедления с назначением адекватной антибиотикотерапии более 6-часового "терапевтического окна" снижает на 7,6% вероятность благоприятного исхода при септическом шоке [5].

Диагностика и мониторинг СВ в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных являются непростой задачей, так как традиционно применяемые для этого клинические критерии (температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания, уровень лейкоцитов) являются неспецифичными вследствие значительного влияния на них ряда факторов, связанных как с исходным состоянием больного (одышка и тахикардия — симптомы основного заболевания у пациентов с пороками сердца), так и непосредственно с операционным процессом, проходящим в условиях гемодилюции и гипотермии.

В этой ситуации привлекательным является использование интегральных биохимических маркеров, которые позволяют максимально рано диагностировать развитие осложнения и прогнозировать его исход. При этом наряду с хорошо изученными характеристиками теста на прокальцитонин (ПКТ) интерес представляет определение потенциала других маркеров, в частности пресепсина (ПСП) — растворимой укороченной формы макрофагального рецепторного белка CD14 — sCD14-ST молекулярной массы 13 кДа, диагностическая и прогностическая ценность которого в настоящее время начинает активно изучаться.

CD14 — гликопротеин, экспрессирующийся на мембранах мононуклеарных клеток и являющийся специфическим рецептором для комплексов липополисахаридов (LPS) и LPS-связывающего белка (LBP). Образование комплекса LPS—LBP—CD14 приводит к активации TLR4-зависимого механизма передачи сигнала, запуская воспалительную реакцию организма, после чего CD14 высвобождается в циркуляцию в виде растворимой формы sCD14. В последующем активация фагоцитоза сопровождается расщеплением sCD14 с образованием фрагмента sCD14-ST — ПС [6, 8].

ПС был обнаружен в 2005 г. в крови "септических" пациентов [13]. Было установлено, что его уровень значительно выше у пациентов с сепсисом, чем у пациентов с СВ неспецифической природы или у здоровых людей [8, 13].

Экспериментальные исследования *in vivo* на кроликах показали, что если введение препарата LPS приводило к развитию СВ без повышения уровня ПСП в крови, то моделирование сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки сопровождалось существенным возрастанием уровня данного маркера. В опытах *in vitro* с взвесью кроличьих перитонеальных клеток, стимулированных *E. coli*, было установлено, что ингибиторы фагоцитоза (цитохалазин D и вортманнин) тормозят образование ПСП. При этом взаимодействие *in vitro* очищенного человеческого sCD14 с катепсином D (лизосомальная протеаза) приводит к образованию ПСП. Эти данные позволяют предположить, что механизм секреции ПСП зависит от фагоцитоза [6].

Следует отметить, что ПСП в настоящий момент представляется одним из наиболее ранних маркеров сепсиса:

так, на упомянутой выше экспериментальной модели, уровень ПСП повышался уже через 2 ч после перевязки и пункции кишки с пиком через 3 ч, в то время как уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 возрастал спустя 3 ч после начала опыта [6].

Определение уровня ПСП в крови практически здоровых людей позволило установить, что в норме значения данного маркера лежат в диапазоне от 60,1 до 365 пг/мл [10]. Эти пределы имеют ориентировочный характер и в соответствии с инструкцией компании-производителя в каждой лаборатории следует устанавливать свои собственные референтные уровни ПСП.

В ряде клинических исследований была выявлена высокая ценность ПСП при ранней диагностике и стратификации тяжести сепсиса, а также определения прогноза (летальность) у больных с этим тяжелым состоянием [4, 9, 10].

Схожий характер патогенетических механизмов, имеющих место при сепсисе и СВ после операций с ИК, а также малое количество публикаций по оценке результатов клинического использования ПСП обусловили проведение настоящей работы.

Цель — определить прогностическую ценность ПСП в периоперационном периоде в качестве предиктора развития осложнений у кардиохирургических больных.

Материал и методы. В исследование включен 51 взрослый больной, оперированный по поводу приобретенных пороков сердца в условиях ИК. Средний возраст составил 58 ± 11 лет. Большинство больных (93%) относились к III и IV классу сердечной недостаточности по NYHA и имели высокий риск развития осложнений после операции. Все вмешательства выполнены в условиях стандартного анестезиологического и перфузионного обеспечения (многокомпонентная анестезия на фоне миорелаксации, ИК в условиях умеренной гипотермии и фармакологической кардиopleгии). Регистрировались демографические данные, параметры операции (длительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты), оценка тяжести состояния по APACHE II, в динамике (до операции, далее на 1, 2, 3 и 6-е сутки после операции), фиксировались рутинные клинико-биохимические показатели и ПСП. Концентрация ПКТ в плазме крови определялась иммунофлюоресцентным методом с использованием наборов Vidas BRAHMS PCT (Biomérieux, Франция) в соответствии с инструкцией компании-производителя. Уровень ПСП измеряли путем проведения хемилуминесцентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем PATHFAST Presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Принцип метода состоит в следующем: поликлональные антитела к ПСП, связанные со щелочной фосфатазой, и моноклональные антитела к ПСП на магнитных частицах смешиваются с образцом плазмы крови. ПСП, находящийся в образце, связывается с антителами, образуя комплекс с мечеными ферментом антителами и антителами на магнитных частицах. После удаления не вступившего в реакцию материала к смеси добавляется хемилуминесцентный субстрат. При этом инициируется люминесценция, результат измерения интенсивности которой пропорционален концентрации ПСП в исследуемом образце. Постановка теста осуществляется в автоматическом режиме и занимает около 17 мин.

Данные представлены в виде абсолютных значений и долей, а также медианы и интерквартильного размаха. Для обработки данных использованы методы непараметрической статистики (метод Манна—Уитни), корреляционный и ROC-анализ, выполненные с использованием программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 20 (IBM Software, США). Значения $p < 0,05$ статистически значимы.

Результаты исследования и их обсуждение. До операции у всех больных отсутствовали клинико-лабораторные признаки инфекции. Исходные уровни исследованных биомаркеров значимо не различались у пациентов с гладким течением послеоперационного периода и у больных, у которых впоследствии развились инфекционные

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных и динамика клинико-лабораторных показателей в группах с инфекционными осложнениями и без них

Показатель	1-я группа (без инфекционных осложнений), n = 32	2-я группа (с инфекционными осложнениями), n = 19	p
Возраст, годы	57 (51—65)	62 (60—66)	0,08
Время ИК, мин	171 (130—197)	162 (121—296)	0,6
Время пережатия аорты, мин	100 (76—120)	95 (72—156)	0,99
Длительность ИВЛ, ч	26 (20—35)	95 (29—195)	< 0,001
Длительность пребывания в ОРИТ, ч	25 (20—36)	96 (28—240)	0,002
Исходно:			
Т, °С	36,6 (36,6—36,7)	36,6 (36,5—36,6)	0,4
Le, · 10 ⁹ /л	6,6 (5,6—7,6)	7,2 (6,2—8,5)	0,23
ПКТ, нг/мл	0,05 (0,05—0,07)	0,05 (0,05—0,06)	0,69
ПСП, пг/мл	140 (122—183)	131 (110—157)	0,47
СРБ, мг/дл	0,19 (0,01—0,46)	0,27 (0,01—0,41)	0,8
1-е сутки после операции:			
Т, °С	37 (36,6—37,3)	36,9 (36,6—38)	0,36
Le, · 10 ⁹ /л	11,2 (8,9—13,8)	11,3 (9,6—13,7)	0,67
ПКТ, нг/мл	2,29 (1,28—7,68)	7,59 (2,05—20,64)	0,08
ПСП, пг/мл	568 (363—858)	880,5 (632—1441)	0,005
СРБ, мг/дл	5,68 (2,92—7,5)	5,81 (3,18—7,79)	0,6
АРАСНЕ II	6 (5—9)	12 (9—16)	<0,001
2-е сутки после операции:			
Т, °С	37 (36,8—37,5)	37,2 (36,7—37,5)	0,7
Le, · 10 ⁹ /л	16,2 (13,3—21,6)	17,85 (15,6—23,1)	0,24
ПКТ, нг/мл	1,8 (0,5—3,13)	4,7 (3,47—34,26)	0,03
ПСП, пг/мл	466 (395—520)	1144 (598—1692)	<0,001
СРБ, мг/дл	11,1 (6,34—12,5)	7,86 (5,85—11,24)	0,37
3-и сутки после операции:			
Т, °С	37 (36,7—37,5)	37,4 (37—37,9)	0,08
Le, · 10 ⁹ /л	12,6 (10,1—15,4)	15,8 (12,2—20,8)	0,07
ПКТ, нг/мл	0,8 (0,32—2)	4,97 (0,72—8,27)	0,01
ПСП, пг/мл	422 (293—619)	737 (664—1338)	0,005
СРБ, мг/дл	8,75 (7,85—13,37)	7,16 (5,15—11,8)	0,19
6-е сутки после операции:			
Т, °С	36,7 (36,6—37)	37,3 (36,8—37,8)	0,001
Le, · 10 ⁹ /л	10,7 (8,5—12,7)	12,6 (10,9—16,4)	0,06
ПКТ, нг/мл	0,18 (0,1—0,44)	0,62 (0,28—3,63)	0,009
ПСП, пг/мл	265 (209—452)	612,5 (325,5—1048)	0,004
СРБ, мг/дл	3,42 (2,16—5,19)	4,96 (1,58—17,2)	0,23

осложнения и/или отмечался неблагоприятный исход. При этом в отличие от других исследованных показателей исходный уровень ПСП у 6 (11,8%) из 51 больного превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519—602) пг/мл с максимальным значением 1597 пг/мл.

В раннем послеоперационном периоде в сроки 7—12 сут после вмешательства у 19 (37%) больных из 51 развились инфекционные осложнения. Наиболее часто диагностировалась ИВЛ-ассоциированная пневмония

(12 пациентов), которая у 2 больных сочеталась с поверхностной инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), еще у 1 больного — с сепсисом. ИВЛ-ассоциированный бронхит отмечался у 4 пациентов. Помимо этого зарегистрированы 2 случая поверхностной инфекции ОХВ и 1 случай сепсиса.

С целью определения диагностической ценности ПСП при его использовании в качестве предиктора развития инфекционных осложнений сформированы 2 группы больных: 1-я (n = 32) — без инфекционных осложнений и 2-я (n = 19) — с послеоперационной инфекцией. Сравнительная характеристика больных в группах с инфекционными осложнениями и без них представлена в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что группы статистически не различались по возрасту, длительности ИК и времени пережатия аорты. Больные с инфекционными осложнениями нуждались в значительно более длительном пребывании в отделении реанимации и интенсивной терапии и времени ИВЛ.

Анализ клинико-лабораторных показателей в группах 1-й и 2-й (табл. 1) показал, что статистически значимые различия по уровням ПСП и оценке тяжести состояния больных по шкале АРАСНЕ II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались начиная с 1-х суток, по ПКТ — со 2-х послеоперационных суток. Оптимальными точками разделения при этом были значения указанных маркеров 702 пг/мл, 8,5 баллов и 3,3 нг/мл соответственно. К 6-м суткам после операции были отмечены статистически значимые различия по аксиальной температуре тела. Различия между группами по количеству лейкоцитов по данным клинического анализа крови, а также по уровню СРБ отсутствовали в течение всего периода наблюдения.

Результаты ROC-анализа с определением площади под характеристической кривой для ПСП и АРАСНЕ II в 1-е послеоперационные сутки, а для РСТ — на 2-е, как для предикторов развития инфекционных осложнений, а также соответствующие значения чувствительности и специфичности для оптимальных точек разделения (cut-off) представлены в табл. 2.

Госпитальная летальность среди больных, включенных в настоящее исследование, составила 7 (13,7%) из 51, причем все случаи неблагоприятного исхода были среди больных с инфекцией.

Сравнительная характеристика больных, а также динамика клинических показателей у больных в группах с благоприятным и летальным исходом приведены в табл. 3.

Как следует из таблицы, данные группы, не различаясь по возрасту, имели значимые различия по временным характеристикам перфузионного обеспечения, а также длительности ИВЛ и пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

С 1-х суток после операции имелись статистически значимые различия по уровням ПКТ и оценке по АРАСНЕ II в группах больных с благоприятным и летальным исходом (по уровням ПСП они отмечены на 3-и сутки). Значимые различия между группами по уровню СРБ отсутствовали.

Площади под характеристической кривой для ПКТ и АРАСНЕ II в 1-е сутки после операции и ПСП — на 3-и, как предикторов летального исхода в послеоперационном

Таблица 2

Результаты ROC-анализа для предикторов развития инфекционных осложнений

Показатель	Cut-off	AUC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОШ (95% ДИ)
ПСП, пг/мл	702	0,75 (0,6—0,89)	72	66	4,9 (1,37—17,8)*
ПКТ, нг/мл	3,3	0,75 (0,54—0,96)	82	79	16,5 (2,3—121,2)**
АРАСНЕ II	8,5	0,84 (0,73—0,95)	78	74	10,1 (2,6—39,7)***

Примечание. * — $p=0,0015$, ** — $p=0,006$, *** — $p=0,001$.

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных и динамика клинических показателей в группах с благоприятным и летальным исходом

Показатель	Группа А (с благоприятным исходом), $n = 44$	Группа В (с летальным исходом), $n = 7$	p
Возраст, годы	60 (52—65)	63 (60—70)	0,24
Время ИК, мин	150 (126—193)	296 (183—334)	0,014
Время пережатия аорты, мин	97 (72—118)	135 (90—190)	0,047
Длительность ИВЛ, ч	30 (23—51)	183 (48—250)	0,002
Длительность пребывания в ОРИТ, ч	28 (20—47)	184 (40—240)	0,008
Исходно:			
ПКТ, нг/мл	0,05 (0,05—0,07)	0,06 (0,05—0,06)	0,12
ПСП, пг/мл	138 (121—182)	124 (103—154)	0,45
СРБ, мг/дл	0,25 (0,01—0,46)	0,2 (0,01—0,48)	0,99
1-е сутки после операции:			
ПКТ, нг/мл	2,29 (1,28—7,6)	12,69 (7,59—33)	0,003
ПСП, пг/мл	649,5 (389,5—968,5)	795 (464—1365)	0,24
СРБ, мг/дл	5,67 (2,99—7,46)	7,7 (2,22—9,03)	0,34
АРАСНЕ II	7 (5—10)	14 (12—18)	0,001
2-е сутки после операции:			
ПКТ, нг/мл	2,34 (0,5—4,7)	11,37 (4,53—44,63)	0,008
ПСП, пг/мл	506 (426—754)	1029 (598—1692)	0,05
СРБ, мг/дл	8,67 (5,89—11,36)	10,8 (7,5—11,74)	0,69
3-и сутки после операции:			
ПКТ, нг/мл	1,08 (0,32—2,11)	7,73 (4,05—12,11)	0,006
ПСП, пг/мл	500 (324—776)	830 (694—1294)	0,04
СРБ, мг/дл	8,71 (5,92—13,1)	8,71 (8,38—11,85)	0,93
6-е сутки после операции:			
ПКТ, нг/мл	0,24 (0,11—0,59)	3,34 (0,5—6,28)	0,014
ПСП, пг/мл	321 (213,5—615,5)	325 (319—932)	0,31
СРБ, мг/дл	3,47 (1,98—5,57)	20,25 (8,7—20,62)	0,025

Таблица 4

Результаты ROC-анализа для предикторов летального исхода

Показатель	Cut-off	AUC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	ОШ (95% ДИ)
ПСП, пг/мл	683	0,79 (0,63—0,95)	80	68	8,4 (0,8—83,9)*
ПКТ, нг/мл	7,42	0,88 (0,78—0,97)	86	77	16,2 (1,7—151,9)**
АРАСНЕ II	11	0,89 (0,78—0,99)	86	80	22,2 (2,3—207)***

Примечание. * — $p=0,07$; ** — $p=0,015$; *** — $p=0,007$.

периоде с соответствующими значениями чувствительности и специфичности для оптимальных точек разделения (cut-off) представлены в табл. 4.

Для определения взаимосвязи типа динамики уровня ПСП в послеоперационном периоде с риском развития инфекционных осложнений и летальности были сформированы 3 группы больных: с нормальным уровнем ПСП в периоперационном периоде (1-я группа), с повышением ПСП после операции и его последующей нормализацией к 6-м послеоперационным суткам (2-я группа) и персистенцией повышенного уровня ПСП после операции (3-я группа) (см. рисунок).

Анализ данных показал, что повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде ассоциируется с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятным является вариант персистенции супранормальных концентраций ПСП в крови, при котором инфекционные осложнения развиваются более чем у половины больных. Также повышение уровня ПСП вне зависимости от типа его последующей динамики связано с увеличением риска неблагоприятного исхода (табл. 5).

Следует отметить, что в 3-ю группу вошло 5 из 6 случаев, когда уровень ПСП был выше нормы до операции. При этом инфекционные осложнения развились у 3 (60%) больных, умер 1 — 20%.

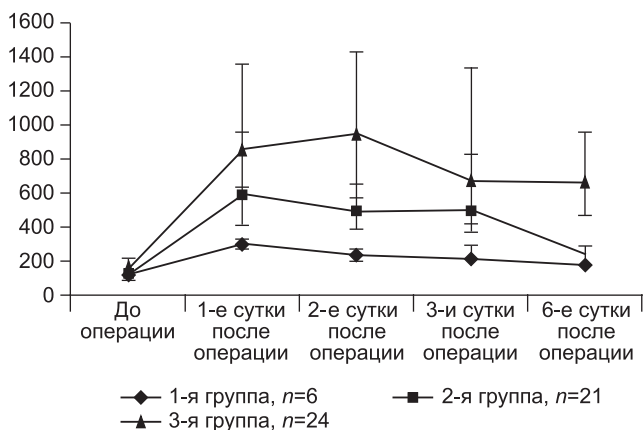
При проведении корреляционного анализа нами выявлено наличие статистически значимой положительной связи средней силы между ПКТ и ПСП, ПКТ и АРАСНЕ II, а также между ПСП и АРАСНЕ II ($r = 0,38, 0,53$ и $0,43$ соответственно в первые послеоперационные сутки). Поиск специфичных клинико-лабораторных маркеров с целью прогнозирования развития осложнений и летальности в послеоперационном периоде остается актуальной задачей научных исследований. Как следует из результатов настоящей работы, традиционно используемые на практике методы, в частности измерение температуры тела, подсчет лейкоцитарной формулы и определение уровня СРБ, не позволяют прогнозировать развитие инфекционных осложнений у кардиохирургических больных, что связано с недостаточной чувствительностью и специфичностью указанных показателей вследствие наличия значительного количества различных факторов, влияющих на них. В наших

Таблица 5

Частота развития инфекционных осложнений и летальности в зависимости от типа динамики уровня ПСП

Группа	Инфекционные осложнения	Летальность
1-я группа, $n = 6$	0	0
2-я группа, $n = 21$	4 (19%)	3 (14,3%)
3-я группа, $n = 24$	14 (58,3%)*	4 (16,7%)**

Примечание. * — $p_{2-3} = 0,017$; ** — $p_{2-3} = 0,85$.



Типы динамики уровня ПСП в периоперационном периоде, пг/мл (медиана и интерквартильный размах).

предшествующих исследованиях была выявлена возможность применения ПКТ, как предиктора инфекционных осложнений, после операций на открытом сердце. Данный маркер представляет собой индикатор системного воспаления бактериальной этиологии, т. е. того субстрата, который является фоном для развития инфекционных осложнений после операций с искусственным кровообращением. Было показано, что начиная с первых суток после операции, уровень ПКТ был статистически значимо выше в группе больных, у которых в раннем послеоперационном периоде развились инфекционные осложнения. Оптимальным прогностическим уровнем ПКТ была его концентрация в плазме крови в 3 нг/мл, что соответствовало показателям чувствительности 71% и специфичности 72% [1].

Полученные в настоящем исследовании результаты согласуются с выводами, сделанными ранее: с первых суток после операции отмечена тенденция к более высокому уровню ПКТ в группе больных, у которых впоследствии развились инфекционные осложнения по сравнению с группой пациентов с неосложненным течением послеоперационного периода (7,59 (2,05—20,64) нг/мл против 2,29 (1,28—7,68) нг/мл, $p = 0,08$). Со 2-х послеоперационных суток эти различия приобрели характер статистически значимый. По уровню ПСП и оценке по шкале АРАСНЕ II статистические различия имели место уже с первых суток после операции и сохранялись в последующем. По результатам ROC-анализа наибольшей прогностической ценностью обладала оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II в первые послеоперационные сутки (площадь под характеристической кривой для этого показателя составила 0,84 (95% ДИ 0,73—0,95)); аналогичные показатели для ПСП в 1-е, а ПКТ во 2-е сутки после операции значимо не различались, составив 0,75 (95% ДИ 0,6—0,89) и 0,75 (95% ДИ 0,54—0,96) соответственно.

Важной точкой приложения биомаркеров является их применение с целью определения риска наступления неблагоприятного исхода заболевания, в частности, прогнозирования течения послеоперационного периода. Ранее в группе из 60 взрослых кардиохирургических больных было показано, что при нормальном уровне ПКТ в 1-е сутки после операции неблагоприятных исходов не отмечалось, тогда как у пациентов со значительно повышенным уровнем ПКТ (> 10 нг/мл) летальность достигала 29% [3]. В настоящем исследовании нами также выявлены статистически значимые различия по уровням ПКТ и оценке по АРАСНЕ II уже в первые послеоперационные сутки в группах больных с благоприятным и летальным исходом (по уровням ПСП — на 3-и сутки). Наибольшая прогностическая ценность при этом выявлена у ПКТ и оценки по

шкале АРАСНЕ II — соответствующие значения площадей под характеристической кривой составили 0,87 (95% ДИ 0,74—1) и 0,85 (95% ДИ 0,71—0,99).

Большой интерес представляет впервые выявленный факт наличия исходно повышенного уровня ПСП в крови у части больных с тяжелой кардиальной патологией, по данным клинико-лабораторного обследования не имевших на этот момент никаких признаков инфекции. В настоящее время мы не нашли удовлетворительного объяснения данным наблюдениям, однако высокая частота развития инфекционных осложнений и летальности у таких больных является основанием для дальнейшего изучения потенциала ПСП, в частности как маркера дооперационного скрининга.

Заключение

Использование современных биомаркеров наряду с интегральными шкалами оценки тяжести состояния позволяет выявить больных, имеющих повышенный риск развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода. При этом следует отметить, что наиболее оптимальным и экономичным способом прогнозирования риска развития инфекционных осложнений и летальности у больных, оперированных на открытом сердце, является оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II в 1-е сутки после операции. ПСП в комплексе с другими биомаркерами является перспективным для научных исследований, направленных на уточнение механизмов патогенеза сепсиса, выявление факторов, влияющих на фагоцитоз при различной патологии, а также для поиска и оценки эффективности различных методов лечения сепсиса, включая экстракорпоральные.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белобородова Н. В., Попов Д. А. Диагностическая ценность некоторых маркеров инфекции в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2005; 3: 45—9.
2. Попов Д. А., Белобородова Н. В., Ярустовский М. Б. Системное воспаление после операций на открытом сердце: значение микробного фактора. *Анестезиология и реаниматология*. 2006; 3: 79—83.
3. Попов Д. А., Черневская Е. А. Взаимосвязь между уровнем прокальцитонина и госпитальной летальностью после кардиохирургических операций. Тезисы доклада. X ежегодная сессия НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых, 14—16 мая 2006, с. 189.
4. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Iguchi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 891—7.
5. Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. 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—96.
6. Naitoh K., Shirakawa K., Hirose J., Nakamura M., Takeuchi T., Hosaka Y., Furusako S. The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN), induction mechanism in the rabbit sepsis models. *SEPSIS*. 2010: 19.
7. Rossi M., Sganga G., Mazzone M., Valenza V., Guarneri S., Portale G., Carbone L., Gatta L., Pioli C., Sanguinetti M., Montalto M., Glioca F., Fadda G., Schiavello R., Silveri N. G. Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77 (2): 612—8.
8. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., Takahashi T., Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937—9.
9. 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—9.

10. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B., Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab — EuroMedLab, Berlin, 15—19 May 2011: 0333.
11. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997; 112 (3): 676—92.
12. Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P. L., Jawad N., Vincent C., Darzi A. W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 223—31.
13. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Suzuki Y., Kojika M., Imai S., Takahashi G., Miyata M., Furusako S., Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11 (5): 234—8.

REFERENCES

1. Beloborodova N. V., Popov D. A. Diagnostic value of some markers of infection in cardiosurgical patients in the early postoperative period. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2005; 3: 45—9 (in Russian).
2. Popov D. A., Beloborodova N. V., Yaroustovsky M. B. Systemic inflammation after operations on the open heart: significance of a microbial factor. *Anesteziologiya i reanimatologiya*. 2006; 3: 79—83 (in Russian).
3. Popov D. A., Chernevskaya E. A. The relationship between the level of procalcitonin and hospital mortality after cardiac surgery. In: Annual scientific session of Bakoulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery: Proc. 10th Russian Symp. Moscow, 2006; 189 (in Russian).
4. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Iguchi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18 (6): 891—7.
5. Kumar A., Roberts D., Wood K. E., Light B., Parrillo J. E., Sharma S., Suppes R., Feinstein D., Zanotti S., Taiberg L., Gurka D., Kumar A., Cheang M. 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—96.
6. Naitoh K., Shirakawa K., Hirose J., Nakamura M., Takeuchi T., Hosaka Y., Furusako S. The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN), induction mechanism in the rabbit sepsis models. *SEPSIS*. 2010: 19.
7. Rossi M., Sganga G., Mazzone M., Valenza V., Guarneri S., Portale G., Carbone L., Gatta L., Pioli C., Sanguinetti M., Montalto M., Glieda F., Fadda G., Schiavello R., Silveri N. G. Cardiopulmonary bypass in man: role of the intestine in a self-limiting inflammatory response with demonstrable bacterial translocation. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77 (2): 612—8.
8. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., Takahashi T., Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49 (5): 937—9.
9. 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—9.
10. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B., Werdan K. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab — EuroMedLab, Berlin, 15—19 May 2011: 0333.
11. Wan S., LeClerc J. L., Vincent J. L. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest*. 1997; 112 (3): 676—92.
12. Warren O. J., Smith A. J., Alexiou C., Rogers P. L., Jawad N., Vincent C., Darzi A. W., Athanasiou T. The inflammatory response to cardiopulmonary bypass: part 1 — mechanisms of pathogenesis. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2009; 23 (2): 223—31.
13. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Suzuki Y., Kojika M., Imai S., Takahashi G., Miyata M., Furusako S., Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11 (5): 234—8.

Поступила 07.02.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.24-008.64-036.11-07:616.152.21

С. Г. Бережной, В. Н. Лукач, П. В. Цыганков, Н. С. Малая, Т. Ю. Фурманова

ОЦЕНКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОРОДНОГО СТАТУСА У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ С СИСТЕМНОЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИЕЙ

БУЗОО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи № 1, 644112, Омск;
кафедра анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи ГОУ ВПО Омская
государственная медицинская академия, 644112, Омск

При оценке тяжести состояния и степени нарушения газообмена у пациентов в критическом состоянии с острым респираторным дистресс-синдромом, в качестве индикаторов степени повреждения легочной ткани до недавнего времени придавалось недостаточное значение показателям альвеолярно-артериального градиента кислорода ($A-aDO_2$) и респираторного индекса (RI). В исследование включены 68 пациентов с тяжелым негемогенным повреждением легочной ткани различной этиологии (тяжелая сочетанная травма, пневмония, панкреонекроз). Группы (34 пациента основной и 34 пациента контрольной) существенно не отличались по тяжести состояния, оцененного по шкалам APACHE-2 и SOFA, а также по степени повреждения легких по шкале J. F. Murray (Lung Injury Score). В качестве заместительной респираторной терапии для пациентов контрольной группы использовались классические вентиляционные режимы с управлением по объему или с поддержкой давления в дыхательных путях. У пациентов основной группы респираторная поддержка проводилась с помощью стратегии многоуровневой вентиляции (MLV) с использованием не менее 3 уровней поддержки давлением в дыхательных путях. В процессе лечения у всех пациентов проводился контроль газового состава крови с оценкой $A-aDO_2$ и RI. Исследуемые параметры контролировались через равные промежутки времени: контрольными точками были определены 1, 3, 5 и 7-е сутки с момента поступления пациента в отделение. Улучшение показателей кислородного статуса у пациентов основной группы сопровождалось более быстрым восстановлением эффективного газообмена и в конечном итоге снижением летальности в группе, в которой использовалась многоуровневая вентиляция легких. Полученные результаты значимо отличались от показателей в контрольной группе. Таким образом, применение респираторной поддержки с использованием многоуровневой ИВЛ приводит к существенному улучшению альвеолярной вентиляции и артериальной оксигенации, к снижению фракции внутрилегочного шунтирования, уменьшению степени повреждения легочной ткани, позволяет улучшить дыхательную функцию легких.

Ключевые слова: альвеолярно-артериальный градиент кислорода, респираторный индекс, фракция шунта, острый респираторный дистресс-синдром, кислородный статус, многоуровневая вентиляция