

СЕПСИС. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014
УДК 616.12-089.168.1-06:616.157-078

Д.А. Попов, С.Т. Овseenко, Т.Ю. Вострикова

ПРОКАЛЬЦИТОНИН КАК ПРЕДИКТОР БАКТЕРИЕМИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

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

Цель исследования — определить диагностическую ценность теста на прокальцитонин (PCT), как предиктора бактериемии различной этиологии, у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. С 2007 по 2012 г. исследовано 10 158 пар образцов крови от 4113 кардиохирургических пациентов с подозрением на бактериемию в раннем послеоперационном периоде. Сопоставлены результаты теста на PCT и посева крови.

*Результаты. Бактериемия развивалась в среднем на 6-е сутки осложненного послеоперационного периода. Частота положительных гемокультур составила 20,7%. Из общего количества бактериемий 972 (46,2%) вызваны грамположительными кокками, 702 (33,3%) — грамотрицательными бактериями, 338 (16,1%) — дрожжеподобными грибами. В 93 (4,4%) случаях выделены миксткультуры. Были проанализированы бактериемии, вызванные у 2012 пациентов монокультурой. Средний уровень PCT статистически значимо выше при наличии роста микроорганизмов в крови по сравнению с отрицательной гемокультурой ($14,35 \pm 0,91$ и $7,35 \pm 0,26$ нг/мл; $p = 0$). Наиболее высокие показатели PCT отмечены в случаях бактериемий, вызванных грамотрицательными палочками ($26,03 \pm 2,13$ нг/мл) в отсутствие значимых различий между бактериемиями, вызванными энтеробактериями и неферментирующими возбудителями ($30,56 \pm 4,05$ и $22,79 \pm 0,21$ нг/мл; $p = 0,07$). Выявлены статистически значимые различия по среднему уровню PCT между бактериемиями, вызванными грамотрицательными бактериями ($26,03 \pm 2,13$ нг/мл), и грамположительными кокками ($7,24 \pm 0,88$ нг/мл; $p = 0$), грибами рода *Candida* ($9,02 \pm 1,84$ нг/мл; $p = 0$), а также случаями контаминации ($9,92 \pm 2,79$ нг/мл; $p = 0$). Средние уровни PCT при бактериемиях, вызванных коагулазонегативными стафилококками ($5,94 \pm 0,87$ нг/мл), *S. aureus* ($4,04 \pm 0,9$ нг/мл), энтерококками ($15,72 \pm 3,52$ нг/мл), грибами рода *Candida* ($9,02 \pm 1,84$ нг/мл), а также при контаминации исследуемых образцов ($9,92 \pm 2,79$ нг/мл) и отрицательном посеве крови ($7,35 \pm 0,26$ нг/мл) значимо не различались. По результатам ROC-анализа оптимальная точка отсечения (cut-off) для PCT как предиктора грамотрицательной бактериемии составила 2,47 нг/мл, AUC 0,7 (95% ДИ 0,68—0,72) при показателях чувствительности и специфичности 64%.*

Уровень PCT в плазме крови у пациентов с бактериемией статистически значимо выше, чем при отрицательной гемокультуре. При значениях PCT выше 2,47 нг/мл более вероятно наличие грамотрицательной инфекции.

Ключевые слова: кардиохирургия; бактериемия; инфекционные осложнения; биомаркеры; прокальцитонин.

PROCALCITONIN AS A PREDICTOR OF BACTEREMIA IN POSTOPERATIVE CARDIOSURGERY PATIENTS

Popov D.A., Ovseenko S.T., Vostrikova T.Yu.

Bakoulev Scientific Centre for Cardiovascular Surgery, Moscow, 121552, Russian Federation

*Purpose of the study: To define diagnostics ability of procalcitonin (PCT) test for prediction of bacteremia of different etiology in cardio-surgical patients. Materials and methods: 10158 pairs of blood examples from cardio-surgical patients in early postoperative period were studied from 2007 to 2012. Results of PCT test were compared with blood cultures. The data is presented as absolute values and proportions. Furthermore a mean and standard error of the mean is presented. Differences in compared groups with $p < 0.05$ are considered statistically significant. Results: In average a bacteremia occurred on a 6th day of postoperative period. Frequency of the positive blood cultures was 20.7%. 972 cases of bacteremia (46.2%) was caused by Gram-positive cocci, 702 cases (33.3%) by Gram-negative bacteria and 338 (16.1%) by yeast-like fungi. Mixt-cultures were defined in 93 cases (4.4%). Monocultural bacteremia was analyzed only ($n=2012$). Average level of PCT was higher (statistically significant) in cases with blood cultures than in cases without it (14.35 ± 0.91 ng per ml vs. 7.35 ± 0.26 ng per ml, $p=0$). The highest PCT was fixed in cases of bacteremia caused by Gram-negative bacteria (26.03 ± 2.13 ng per ml). There was no significant difference between bacteremia due to enterobacteria and non-fermenting agents (30.56 ± 4.05 ng per ml u 22.79 ± 0.21 ng per ml, $p=0.07$). Statistically significant differences according to the average PCT were defined between bacteremia caused by Gram-negative bacteria (26.03 ± 2.13 ng per ml), Gram-positive cocci (7.24 ± 0.88 ng per ml, $p=0$), *Candida* species (9.02 ± 1.84 ng per ml, $p=0$), and cases of contamination (9.92 ± 2.79 ng per ml, $p=0$). Average PCT was not significantly different in cases of bacteremia due to coagulase-negative staphylococci (5.94 ± 0.87 ng per ml), *S. aureus* (4.04 ± 0.9 ng per ml), enterococci (15.72 ± 3.52 ng per ml), *Candida* species (9.02 ± 1.84 ng per ml), in cases of contamination (9.92 ± 2.79 ng per ml) and in cases of the negative blood cultures (7.35 ± 0.26 ng per ml). According to ROC-analysis the optimal cut-off point for PCT as a predictor of Gram-negative bacteremia was 2.47 ng per ml, AUC 0.7 (95%DI 0.68-0.72). Index of sensitivity was 64%. Conclusions: PCT level in blood plasma of patients with bacteremia higher (statistically significant) than in patients with negative blood cultures. Gram-negative infection is more likely in cases when PCT higher than 2.47 ng per ml.*

Key words: cardiac surgery, bacteremia, infectious complications, biomarkers, procalcitonin

Введение. Инфекции кровотока представляют собой существенную проблему современной медицины. Наибольшую значимость они имеют в отделениях реанимации и интенсивной терапии. По данным международного исследования EPIC II (European prevalence of infection in intensive care), в котором проанализированы результаты, полученные за одни сутки (8 мая 2007 г.), от 14 414 пациентов, находившихся в 1265 ОРИТ 76 стран мира, бактериальные инфекции имелись у 51% больных, среди которых частота инфекций кровотока достигала 15,1% [1].

Развитие bacteriemia осложняет течение основного заболевания и значимо ухудшает прогноз. Так, например, летальность пациентов с пневмонией, обусловленной дыхательной ИВЛ и протекающей с bacteriemia, может достигать 40,6% против 19,3% в случаях без bacteriemia [2].

Раннее назначение адекватных режимов антибиотикотерапии при тяжелых инфекциях является важным условием для обеспечения выздоровления больного. Так, при септическом шоке каждый час промедления более 6-часового терапевтического окна снижает вероятность благоприятного исхода на 7,6% [3]. Помимо временного фактора, не меньшее значение имеет правильность выбора стартового антибиотика. По данным исследования E.N. Ibrahim и соавт. [4], летальность в группе пациентов ОРИТ с инфекцией кровотока, получавших неадекватную антибиотикотерапию, была более чем в 2 раза выше по сравнению с больными, получавшими "подходящий" антибиотик (61,9 и 28,4% соответственно; $p < 0,001$).

С учетом изложенного важность максимально быстрой постановки этиологического диагноза сложно переоценить. В настоящее время, помимо методов классической микробиологии, ограниченных физиологическими свойствами микроорганизмов, требующих определенного времени для своего роста (не менее 48—72 ч для выделения возбудителя, его идентификации и получения антибиотикограммы), разработаны и успешно применяются ряд некультуральных методов, позволяющих сократить время получения результата до нескольких часов [5]. Данные методы наряду с несомненным временным преимуществом имеют ряд существенных недостатков, ограничивающих их использование, в частности отсутствие охвата всего спектра вероятных возбудителей bacteriemia, невозможность получения информации о чувствительности к антибиотикам, трудоемкость и высокая стоимость исследования.

Вместе с тем при наличии локального микробиологического мониторинга даже общая информация о предполагаемом возбудителе (грамположительные кокки, грамотрицательные палочки, грибы) позволяет существенно повысить вероятность успеха эмпирической терапии [6]. С этих позиций одним из перспективных путей является использование биомаркеров, в частности прокальцитонина (PCT), специфичного для бактериальных инфекций и широко применяемого на практике [7—10]. В ряде работ показана возможность его использования как предиктора этиологического фактора bacteriemia [11—13]. Ограниченное количество наблюдений и противоречивые данные, полученные в них, не позволяют в настоящее время однозначно оценить диагностическую ценность PCT в рассматриваемом аспекте.

Информация для контакта

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

Многолетний опыт работы нашей лаборатории по определению уровня PCT позволил провести репрезентативный сравнительный анализ результатов PCT-теста у кардиохирургических больных с bacteriemia различной этиологии.

Цель исследования — определить диагностическую ценность PCT-теста как предиктора bacteriemia разной этиологии у кардиохирургических пациентов.

Материал и методы. Сопоставлены результаты исследования 10 158 одномоментно взятых пар образцов крови для посева и PCT-теста у пациентов с подозрением на bacteriemia с 2007 по 2012 г. (всего 4113 больных: 2170 взрослых и 1943 ребенка). Пациенты были в возрасте от 2 дней до 97 лет и оперированы в условиях искусственного кровообращения по поводу врожденных и приобретенных пороков сердца. Показаниями для выполнения исследований было наличие верифицированного очага инфекции или подозрения на него в сочетании с двумя и более клинико-лабораторными признаками системного воспаления [14] (критерии приведены для взрослых пациентов, для детей учитывались аналогичные параметры, выходящие за пределы соответствующих возрастных норм): лихорадка $> 38^{\circ}\text{C}$ или гипотермия $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 ударов в минуту, ЧД > 20 дыханий в минуту или $p_a\text{CO}_2 < 32$ мм рт. ст. в случае, если пациент находится на ИВЛ, лейкоцитоз $> 12 \cdot 10^9/\text{л}$ или лейкопения $< 4 \cdot 10^9/\text{л}$, или $> 10\%$ незрелых форм лейкоцитов.

Пробы были взяты в среднем на 6-е сутки после операции (минимум 2 сут, максимум 124 сут). В 6589 (64,9%) случаях больные получали антимикробные препараты (профилактически или для лечения инфекционных осложнений). Периперационную антибиотикопрофилактику проводили по стандартной методике с использованием цефалоспоринов 1-го (цефазолина) или 2-го поколения (цефуроксима). При развитии инфекционных осложнений антимикробные препараты назначали эмпирически с учетом данных локального микробиологического мониторинга; в последующем при необходимости осуществляли коррекцию терапии. При системном характере процесса проводили комплексное лечение, включавшее у некоторых взрослых больных экстракорпоральные методы, в том числе сорбцию эндотоксина [15, 16].

Инкубацию гемокультур осуществляли с использованием автоматического прибора BacT/Alert 3D ("bioMerieux", Франция). "Проросшие" флаконы исследовали по стандартной методике с высевом на плотные питательные среды; идентификация гемокультур и определение их чувствительности к антибиотикам осуществляли с помощью микробиологического анализатора Vitek 2 compact ("bioMerieux", Франция). Концентрацию PCT в плазме крови определяли иммунофлуоресцентным методом с использованием наборов Vidas B-R-A-N-M-S PCT ("bioMerieux", Франция).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью методов параметрической статистики (t -критерий Стьюдента) с использованием программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США) и IBM SPSS Statistics 20 (IBM Software, США). Данные представлены в виде абсолютных значений и долей, а также среднего значения и стандартной ошибки среднего. Различия в сравниваемых группах при $p < 0,05$ приняты статистически значимыми.

Результаты исследования и их обсуждение. Частота выявления положительных гемокультур составила 20,7%, причем bacteriemia у взрослых пациентов регистрировали почти в 2 раза чаще, чем у детей, — 25,9 и 13,7% соответственно.

Из 2105 гемокультур 972 (46,2%) вызваны грамположительными кокками, 702 (33,3%) — грамотрицательными бактериями, 338 (16,1%) — дрожжеподобными грибами; в 93 (4,4%) случаях были выделены миксткультуры.

Видовой состав гемокультур и его изменения в динамике представлены в табл. 1. Среди грамположительных кокков на протяжении периода исследования "лидировали" коагулазонегативные стафилококки (CNS), существенно реже встречались энтерококки и *S.aureus*.

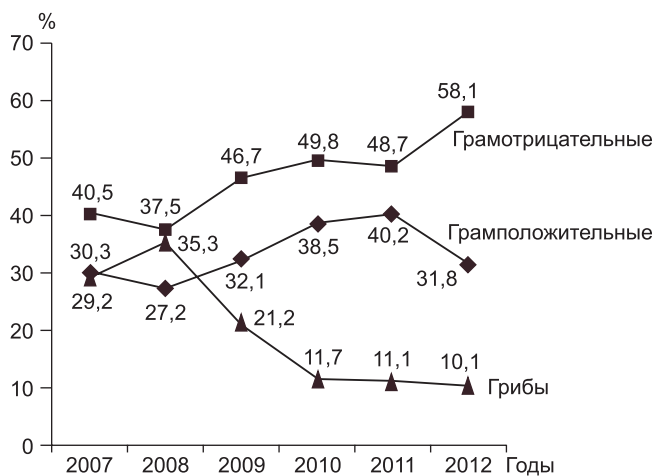


Рис. 1. Динамика структуры возбудителей бактериемий (2007—2012 гг.).

Среди грамотрицательных бактерий преобладали представители группы неферментирующих грамотрицательных бактерий (НГОБ) — *A. baumannii*, *Pseudomonas* spp., *S. maltophilia*, *Chryseobacterium* spp. Несколько реже выделялись энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Enterobacter* spp., *Serratia* spp., *Proteus* spp.). Следует отметить, что в 2010 г. отмечено увеличение частоты выделения *A. baumannii*, доля которого достигла 19% от всех возбудителей бактериемий. Данная тенденция сохранялась в последующем. Среди грибов рода *Candida* преобладал вид *Candida parapsilosis*. Рост в пробах крови сапрофитной флоры кожных покровов (*Bacillus* spp., *Micrococcus* spp., *Corynebacterium* spp.) был отмечен в 1% случаев, что было расценено как контаминация. В целом в течение проанализированного периода отмечалась тенденция к возрастанию частоты выделения бактериальной флоры, среди которой лидировали грамположительные кокки со снижением доли дрожжеподобных грибов (рис. 1). Анализу подвергнуты бактериемии, вызванные монокультурами.

Средний уровень РСТ был статистически значительно выше при наличии роста микроорганизмов в крови по сравнению с отрицательной гемокультурой ($14,35 \pm 0,91$ и $7,35 \pm 0,26$ нг/мл; $p = 0$). Наиболее высокие концентрации РСТ отмечены в случаях бактериемий, вызванных грамо-

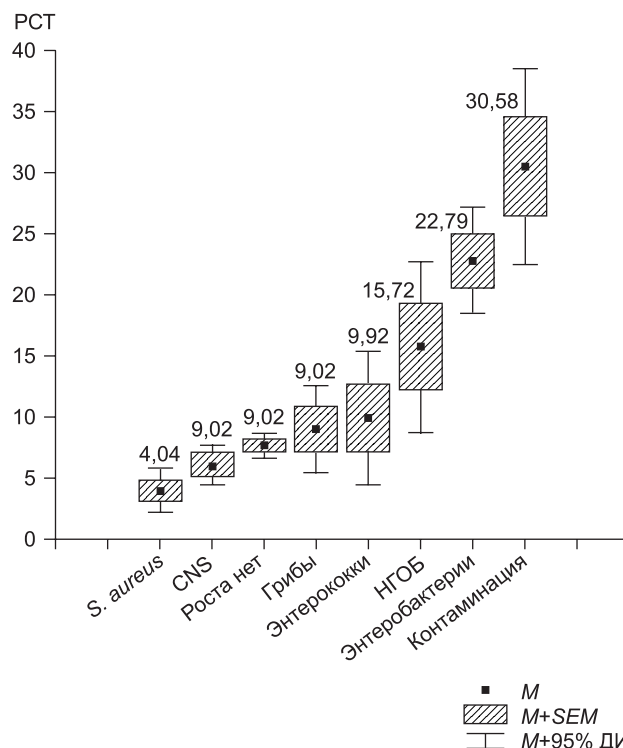


Рис. 2. Уровень концентрации РСТ (в нг/мл) в зависимости от наличия бактериемии и ее этиологии.

M — среднее; SEM — стандартная ошибка среднего; ДИ — доверительный интервал.

трицательными палочками, в отсутствие значимых различий между группами энтеробактерий и НГОБ. Получены статистически значимые различия между группой бактериемий, вызванных грамотрицательными возбудителями, и следующими группами микроорганизмов: грамположительными кокками, дрожжеподобными грибами рода *Candida* и случаями контаминации (табл. 2, 3, рис. 2). Средние уровни РСТ в группах бактериемий, вызванных CNS, *S. aureus*, энтерококками и грибами рода *Candida*, а также в случаях контаминации и в группе отрицательных гемокультур значительно не различались между собой (см. табл. 2).

При сравнении средних уровней РСТ в соответствующих подгруппах у больных разных возрастных категорий

Таблица 1

Динамика видового состава возбудителей бактериемии (в %) в 2007—2012 гг.

Микроорганизм	2007 (n = 175)	2008 (n = 243)	2009 (n = 246)	2010 (n = 442)	2011 (n = 542)	2012 (n = 364)	Суммарно (n = 2012)
CNS	30,8	31,8	38,7	39,6	41,9	47,6	40
<i>A. baumannii</i>	1,7	2,9	6,1	19	14,9	13,2	12
<i>C. parapsilosis</i>	18,3	22,2	11,4	9,5	10	7,1	11,6
<i>K. pneumoniae</i>	15,4	8,6	6,9	12,2	12,5	11	11,3
<i>P. aeruginosa</i>	6,9	8,2	5,7	2,9	5,7	4,4	5,3
<i>C. albicans</i>	8	11,5	6,5	2	0,9	2,2	4
<i>E. faecalis</i>	5,7	2,5	2,4	5,2	2,6	5,5	4
<i>E. faecium</i>	2,9	2,1	4,1	2,7	3,1	3,9	3,2
Прочие энтеробактерии*	4	6,6	3,6	1,9	3,8	1,6	3,2
Прочие НГОБ**	2,3	0,8	9,7	2,5	3,3	1,6	3
<i>S.aureus</i>	1,1	1,2	1,6	2,3	1,1	1,1	1,4
<i>Candida</i> spp.	2,9	1,6	3,3	0,2	0,2	0,8	1

Примечание. * — *E.coli*, *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Enterobacter* spp.; ** — *Pseudomonas* spp., *S.maltophilia*, *Chryseobacterium* spp.

Таблица 2

Уровень РСТ (в нг/мл), среднее значение, стандартная ошибка (минимальное и максимальное значения) при бактериемиях различной этиологии и отсутствии роста проб крови

Категория	Число культур	$M \pm m$	Min—max
Все положительные гемокультуры	2115	14,35 ± 0,91	0—670,89
Роста нет	7937	7,35 ± 0,26	0—609,42
Грамотрицательные палочки	702	26,03 ± 2,13	0—670,89
Грамположительные кокки	982	7,24 ± 0,88	0—593
Грибы	338	9,02 ± 1,84	0—502,01
НГОВ	409	22,79 ± 2,21	0—376,54
Энтеробактерии	293	30,56 ± 4,05	0—670,89
<i>S. aureus</i>	29	4,04 ± 0,9	0,02—17,53
Энтерококки	142	15,72 ± 3,52	0—306,48
CNS	801	5,94 ± 0,87	0—593
Контаминация	106	9,92 ± 2,79	0—200

статистически значимых различий не выявлено, в связи с этим раздельного анализа результатов не проводили.

Результаты ROC-анализа с определением площади под характеристической кривой (AUC) и расчетом показателей чувствительности и специфичности теста на РСТ как предиктора бактериемии различной этиологии, при наличии статистически значимых различий между соответствующими группами по уровню РСТ, представлены в табл. 3. Из табл. 3 следует, что наибольшей прогностической ценностью тест на РСТ обладает при использовании его как дифференциального маркера при грамотрицательных бактериемиях.

Несмотря на разработку и внедрение новых некультуральных способов диагностики, исследование крови на стерильность продолжает оставаться "золотым стандартом" обследования больных с подозрением на бактерию. Потребность клиницистов в сокращении времени, необходимого для постановки этиологического диагноза, обуславливает поиск альтернативных возможностей получения данной информации, среди которых большой интерес представляет изучение потенциала биомаркеров, в частности РСТ. Данный маркер характеризуется быстрой (порядка 3—4 ч) индукцией синтеза на фоне генерализации инфекционного процесса, а также коротким (около 24 ч) периодом полувыведения, что позволяет использовать его с целью ранней диагностики и мониторинга эффективности проводимой терапии, в том числе у кардиохирургических больных [7, 8, 17—19].

Более высокий уровень РСТ в плазме крови при положительной гемокультуре ранее был показан в ряде исследований. Так, в одном из них проанализировано 295 случаев, когда при подозрении на наличие системной инфекции у взрослых больных, поступивших в отделение интенсивной терапии с клиникой инфекционного процесса, одновременно с взятием образца крови для микробиологического исследования выполнен тест на РСТ. При этом в 186 (63,1%) случаях значения РСТ были менее 0,1 нг/мл, что сопровождалось отрицательным результатом исследования крови на стерильность. Величина cut-off для РСТ, как предиктора бактериемии, составила 0,15 нг/мл (AUC 0,79, чувствительность 75%, специфичность 78,9%) [20]. По нашим данным, пороговое значение уровня РСТ для дифференциации па-

Таблица 3

Результаты ROC-анализа для РСТ-теста

Группа	Cut-off, нг/мл	AUC	95% ДИ	Чувствительность, %	Специфичность, %
Рост есть/роста нет	1,51	0,57	(0,55—0,58)	55	55
Грамотрицательные палочки/грамположительные кокки	2,26	0,72	(0,70—0,74)	66	65,9
Грамотрицательные палочки/роста нет	2,47	0,70	(0,68—0,72)	64	64
Грамотрицательные палочки/грибы	2,67	0,67	(0,64—0,71)	62	61,8
Грамотрицательные палочки/CNS	2,20	0,73	(0,71—0,76)	67,1	67,2
Грамотрицательные палочки/ <i>S. aureus</i>	3,20	0,68	(0,60—0,77)	58,8	55,2
Грамотрицательные палочки/контаминация	2,59	0,70	(0,64—0,75)	62,8	62,3

Примечание. Cut-off — точка отсечения, AUC — площадь под характеристической кривой, ДИ — доверительный интервал.

циентов с бактериемией и случаев с отрицательной гемокультурой составляет 1,5 нг/мл (AUC 0,57 (95% ДИ 0,55—0,58)) при чувствительности и специфичности, не превышающей 55% (см. табл. 3). Снижение порогового значения РСТ до 0,5 нг/мл приводит к повышению чувствительности теста до 75% и снижению специфичности до 32%. При увеличении точки отсечения до 10 нг/мл специфичность возрастает до 85% при соответствующем снижении чувствительности до 23%.

Изучение диагностической ценности РСТ-теста при бактериемии позволило установить, что при грамотрицательной этиологии процесса уровень РСТ в плазме крови возрастает более значительно по сравнению с грамположительными бактериемиями и фунгемиками. Видимо, это обусловлено тем, что липополисахарид грамотрицательных бактерий является более мощным индуктором синтеза РСТ по сравнению с триггерными молекулами грамположительных кокков и грибов. Так, в эксперименте на здоровых добровольцах установлено, что после внутривенной инъекции эндотоксина *E. coli* уровень РСТ возрастал в 1700 раз и более от нормального базального уровня [17]. В работе, где был проведен анализ 150 случаев бактериемии у кардиохирургических больных (101 грамотрицательный и 49 грамположительный), было показано, что медиана уровня РСТ в группе пациентов с бактериемиями грамотрицательной этиологии была статистически значимо выше по сравнению с грамположительными бактериемиями (5,4 и 0,86 нг/мл соответственно; $p = 0$). Значение cut-off уровня РСТ при этом составило 5,2 нг/мл: AUC 0,702 (95% ДИ 0,599—0,802 с чувствительностью более 50% и специфичностью 86%)

[11]. Похожие тенденции отмечены в исследовании, где у 166 септических пациентов с положительной гемокультурой уровень РСТ в плазме крови (медиана и интерквартильный размах) при грамотрицательной бактериемии составил 8,9 (1,88—32,6) нг/мл, статистически значимо отличаясь от случаев грамположительных гемокультур и фунгемий — 0,73 (0,22—3,4) и 0,58 (0,35—0,73) нг/мл соответственно [21]. Результаты настоящего исследования в целом согласуются с ранее опубликованными данными — при грамотрицательной бактериемии значение РСТ-теста достигало 26,03±2,13 нг/мл по сравнению со случаями, когда выявлялся рост грамположительных кокков и грибов (7,24±0,88 и 9,02±1,84 нг/мл соответственно). Также нами выявлен несколько более высокий уровень РСТ при бактериемиях, вызванных энтеробактериями (30,56±4,05 нг/мл), по сравнению с бактериемиями, вызванными НГОБ (22,79±2,21 нг/мл, см. табл. 2), однако эти различия статистически незначимы ($p = 0,07$).

В исследовании W. Shomali и соавт. [22] на материале 163 больных с положительной гемокультурой показаны статистически значимые различия по уровню РСТ (медиана, интерквартильный размах) при бактериемиях, вызванных грамотрицательными возбудителями и *CNS* (0,78 (0,075—129,3) и 0,26 (0,075—14,1) нг/мл; $p < 0,001$), а также между бактериемиями, вызванными *S. aureus* и *CNS* (0,85 (0,075—47,4) и 0,26 (0,075—14,1) нг/мл; $p = 0,029$). Для дифференциации случаев, вызванных *S. aureus* и *CNS*, оптимальное значение cut-off для РСТ-теста составило 0,5 нг/мл при чувствительности 63% и специфичности 64% [22]. По нашим данным, статистически значимых различий по среднему уровню РСТ между группами бактериемий, вызванных *S. aureus* (4,04 нг/мл) и *CNS* (5,94 нг/мл), не найдено ($p = 0,68$).

Существенной проблемой при исследовании крови на стерильность в ряде случаев является сложность отличия истинной бактериемии от контаминации образца, происходящей при его взятии или дальнейшей обработке. Использование биомаркеров, отражающих реакцию иммунной системы организма в ответ на микробную нагрузку, может способствовать принятию правильного решения. В упомянутой выше работе S. Riedel и соавт. [20] средний уровень РСТ при истинной бактериемии значимо выше, чем при контаминации образца. Эти результаты согласуются с данными нашего исследования, где средние уровни РСТ в группах с истинной бактериемией и контаминацией составили 14,35 и 9,92 нг/мл соответственно, $p = 0$.

По сравнению с ранее опубликованными работами нами зарегистрированы несколько более высокие средние уровни РСТ в плазме крови у больных, имеющих признаки системного воспаления с отрицательной гемокультурой, а также при грамположительных бактериемиях и фунгемиях. Это может быть обусловлено тем, что в ряде случаев в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных может отмечаться транзиторное повышение уровня РСТ, обусловленное хирургической травмой, воздействием гипотермии и искусственного кровообращения, что приводит к нарушению микроциркуляции и ослаблению гематоинтестинального барьера, сопровождаясь эндогенной микробной нагрузкой [19]. Еще одной причиной может быть влияние периоперационного применения антимикробных препаратов, что способствует снижению вероятности выявления положительной гемокультуры и "смещению" результатов РСТ-теста в более высокий диапазон значений за счет случаев, когда режимы терапии были субоптимальными. Это обуславливает относительно невысокую прогностическую ценность теста на РСТ по выявлению пациентов

с бактериемией в сроки до 6 сут после операции, после которых воздействие операционного стресса практически нивелируется [19].

При выявлении высокого уровня РСТ в плазме крови следует заподозрить грамотрицательную этиологию процесса. Это может быть полезным для раннего назначения соответствующих антимикробных препаратов или принятия решения о коррекции ранее назначенных режимов терапии. Вместе с тем сравнительно невысокие показатели чувствительности и специфичности свидетельствуют о том, что РСТ не является "магической пулей", способной решить проблему диагностики и дифференциальной диагностики бактериемий у больных, оперированных на сердце. Данный маркер должен использоваться лишь в комплексе традиционных методов, дополняя и расширяя их возможности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с документированной бактериемией уровень РСТ в плазме крови статистически значимо выше, чем у пациентов с отрицательной гемокультурой.

2. Прокальцитониновый тест не позволяет проводить диагностику между бактериями, вызванными *S. aureus*, *CNS*, энтерококками, грибами рода *Candida*, а также случаями контаминации и получения отрицательных гемокультур.

3. У кардиохирургических больных с подозрением на бактериемию при уровне РСТ в плазме крови $\geq 2,47$ нг/мл следует проявлять настороженность в отношении грамотрицательной инфекции, что может способствовать максимально раннему началу рациональной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D. et al. EPIC II Group of Investigators. J.A.M.A. 2009; 302 (21): 2323—9.
2. Agbaht K., Diaz E., Muñoz E., Lisboa T., Gomez F., Depuydt P. et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. Crit. Care Med. 2007; 35 (9): 2064—70.
3. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S. et al. 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.
4. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000; 118 (1): 146—55.
5. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Первый опыт применения метода ПЦР в режиме реального времени для диагностики бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2011; 8: 49—52.
6. Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Микробиологический мониторинг в кардиохирургическом стационаре. Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева. Сердечно-сосудистые заболевания. 2012; 13 (5): 68—76.
7. Meisner M. Procalcitonin (PCT) a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects. Stuttgart; New York: Thieme; 2000.
8. Белобородова Н.В., Попов Д.А. Тест на прокальцитонин: алгоритмы применения и новые возможности: Пособие для врачей. М.; 2008.
9. 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.
10. Белобородова Н.В., Попов Д.А., Шаталов К.В., Зеленикин М.А., Лобачева Г.В. Заместительная иммунотерапия под контролем теста на прокальцитонин — новый подход к предупреждению

манифестации инфекции в послеоперационном периоде у детей со сложными врожденными пороками сердца. Детские болезни сердца и сосудов. 2005; 3: 62—8.

11. Белобородова Н.В., Вострикова Т.Ю., Черневская Е.А. Этиология послеоперационных бактериемий в ОПИТ: связь с уровнем прокальцитонина. Анестезиология и реаниматология. 2008; 4: 22—7.
12. Charles P.E., Ladoire S., Aho S., Quenot J.P., Doise J.M., Prin S. et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. BMC Infect. Dis. 2008; 8: 38.
13. Jongwutiwes U., Suitharak K., Tiengrim S., Thamlikitkul V. Serum procalcitonin in diagnosis of bacteremia. J. Med. Assoc. Thailand. 2009; 92 (2): 79—87.
14. Bone R., Balk R., Cerra F., Dellinger R., Fein A., Knaus W. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6): 1644—55.
15. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit. Care Med. 2013; 41(2): 580—637.
16. Yarustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D. et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. Blood Purif. 2009; 28(3): 227—33.
17. Dandona P., Nix D., Wilson M., Aljada A., Love J., Assicot M. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79 (6): 1605—8.
18. Brunkhorst F., Wegscheider K., Forycki Z., Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med. 2000; 26 (Suppl. 2): 148—52.
19. 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.
20. Riedel S., Melendez J., An A., Rosenbaum J., Zenilman J. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 135(2): 182—89.
21. Brodská H., Malíčková K., Adámková V., Benáková H., Štátná M.M., Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. Clin. Exp. Med. 2013; 13(3): 165-70.
22. Shomali W., Hachem R., Chafiqari A., Bahu R., Helou G., Jiang Y. et al. Can procalcitonin differentiate Staphylococcus aureus from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2013; 76(2): 158—61.

REFERENCES

1. Vincent J.L., Rello J., Marshall J., Silva E., Anzueto A., Martin C.D. et al. EPIC II Group of Investigators. J.A.M.A. 2009; 302 (21): 2323—9.
2. Agbaht K., Diaz E., Muñoz E., Lisboa T., Gomez F., Depuydt P. et al. Bacteremia in patients with ventilator-associated pneumonia is associated with increased mortality: A study comparing bacteremic vs. nonbacteremic ventilator-associated pneumonia. Crit. Care Med. 2007; 35 (9): 2064—70.
3. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., Light B., Parrillo J.E., Sharma S. et al. 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.
4. Ibrahim E.H., Sherman G., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. Chest. 2000; 118 (1): 146—55.
5. Popov D.A., Vostrikova T.Yu. The first experience with PCR, real-time diagnostics for bacteremia in postoperative cardiac surgical

patients. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2011; 8: 49—52 (in Russian).

6. Popov D.A., Vostrikova T.Yu. Microbiological monitoring of cardiac surgery in a hospital. Byulleten' NTs SSKh im. A.N. Bakuleva. Serdechnosudistye zabolevaniya. 2012; 13 (5): 68—76 (in Russian).
7. Meisner M. Procalcitonin (PCT) a new, innovative infection parameter. Biochemical and clinical aspects ISBN 3-13-105503-0. Stuttgart; New York: Thieme; 2000.
8. Beloborodova N.V., Popov D.A. The test for procalcitonin: algorithms of applications and new opportunities: A guide for doctors. Moscow; 2008 (in Russian).
9. Beloborodova H.V., Popov D.A. Diagnostic value of some markers of infection in the early postoperative period in cardiac surgical patients. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2005; 3: 45—9 (in Russian).
10. Beloborodova N.V., Popov D.A., Shatalov K.V., Zelenikin M.A., Lobacheva G.V. Substitution immunotherapy under the control of procalcitonin test - a new approach to the prevention of manifestation of postoperative infection in children with complex congenital heart disease. Detskie bolezni serdtsa i sosudov. 2005; 3: 62—8 (in Russian).
11. Beloborodova N.V., Vostrikova T.Yu., Chernevskaya E.A. The etiology of postoperative bacteremia in the ICU: relationship with the level of procalcitonin. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2008; 4: 22—7 (in Russian).
12. Charles P.E., Ladoire S., Aho S., Quenot J.P., Doise J.M., Prin S. et al. Serum procalcitonin elevation in critically ill patients at the onset of bacteremia caused by either Gram negative or Gram positive bacteria. BMC Infect. Dis. 2008; 8: 38.
13. Jongwutiwes U., Suitharak K., Tiengrim S., Thamlikitkul V. Serum procalcitonin in diagnosis of bacteremia. J. Med. Assoc. Thailand. 2009; 92 (2): 79—87.
14. Bone R., Balk R., Cerra F., Dellinger R., Fein A., Knaus W. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101(6): 1644—55.
15. Dellinger R.P., Levy M.M., Rhodes A., Annane D., Gerlach H., Opal S.M. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit. Care Med. 2013; 41(2): 580—637.
16. Yarustovsky M., Abramyan M., Popok Z., Nazarova E., Stupchenko O., Popov D. et al. Preliminary report regarding the use of selective sorbents in complex cardiac surgery patients with extensive sepsis and prolonged intensive care stay. Blood Purif. 2009; 28(3): 227—33.
17. Dandona P., Nix D., Wilson M., Aljada A., Love J., Assicot M. et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994; 79 (6): 1605—8.
18. Brunkhorst F., Wegscheider K., Forycki Z., Brunkhorst R. Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock. Intensive Care Med. 2000; 26 (Suppl. 2): 148—52.
19. Popov D.A., Beloborodova N.V., Yarustovskiy M.B. Systemic inflammation after open heart surgery: the value of microbial factor. Anesteziologiya i reanimatologiya. 2006; 3: 79—83 (in Russian).
20. Riedel S., Melendez J., An A., Rosenbaum J., Zenilman J. Procalcitonin as a marker for the detection of bacteremia and sepsis in the emergency department. Am. J. Clin. Pathol. 2011; 135(2): 182—9.
21. Brodská H., Malíčková K., Adámková V., Benáková H., Štátná M.M., Zima T. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis. Clin. Exp. Med. 2013; 13(3): 165—70.
22. Shomali W., Hachem R., Chafiqari A., Bahu R., Helou G., Jiang Y. et al. Can procalcitonin differentiate Staphylococcus aureus from coagulase-negative staphylococci in clustered gram-positive bacteremia? Diagn. Microbiol. Infect. Dis. 2013; 76(2): 158—61.

Поступила 17.10.13