

ISSN 2305-2198 (Print)  
ISSN 2309-4842 (Online)

# ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА

Том 8



4'2019

Научно-практический журнал

Основан в 2012 г.

МЕДИА  СФЕРА

# Аллергодиагностика на IMMULITE 2000XPi\*

**Высокое  
качество,  
доступное  
всем!**



- ▶ Точный результат иммунохемилюминесцентный анализ
- ▶ Снижение количества ошибок, связанных с человеческим фактором полная автоматизация
- ▶ Высокая скорость аллергодиагностика за 65 мин
- ▶ Высокая чувствительность определяет даже 0,1 МЕ/мл концентрацию IgE

**Более 320 индивидуальных  
аллерготестов и 40 панелей**  
**Выявление специфических  
IgE, IgG к аллергенам**

Immulite 2000XPi\*  
рекомендован  
iCAALL (International  
Collaboration  
in Asthma, Allergy  
and Immunology)  
для диагностики  
пищевой аллергии.  
Источник: Burks  
AW, J Allergy Clin  
Immunol. 2012 Apr;  
129(4):906-20



Издательство «Медиа Сфера»

Ассоциация специалистов и организаций  
лабораторной службы «Федерация лабораторной  
медицины»

«Лабораторная служба» — научно-практический  
рецензируемый медицинский журнал  
Печатное издание Ассоциации специалистов  
и организаций лабораторной службы  
«Федерация лабораторной медицины»  
www.fedlab.ru  
Выходит 4 раза в год  
Основен в 2012 году

Журнал представлен в следующих международных  
базах данных и информационно-справочных  
изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного  
цитирования), Ulrich's Periodicals Directory, Google  
Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-4329  
Факс: (495) 482-4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера  
Отдел рекламы: (495) 482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru  
Отдел подписки: (495) 482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за  
содержание рекламных материалов. Точка  
зрения авторов может не совпадать с мнением  
редакции. К публикации принимаются только  
статьи, подготовленные в соответствии с  
правилами для авторов. Направляя статью  
в редакцию, авторы принимают условия  
договора публичной оферты. С правилами  
для авторов и договором публичной оферты  
можно ознакомиться на сайте www.mediasphera.  
ru. Полное или частичное воспроизведение  
материалов, опубликованных в журнале,  
допускается только с письменного разрешения  
издателя — издательства «Медиа Сфера».

Адрес редакции:

127238 Москва,  
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4  
Тел.: (495) 482-4329  
Зав. редакцией Т.Е. Яковлева  
E-mail: yakovleva@mediasphera.ru

Оригинал-макет изготовлен издательством  
«Медиа Сфера»

Компьютерный набор и верстка:  
О.В. Ненашева, М.В. Коновалова  
Корректор: О.М. Тарарина

Индексы по каталогу агентства «Роспечать»:

84559 — для индивидуальных подписчиков  
84562 — для предприятий и организаций

Подписано в печать 10.12.19  
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.  
Усл. печ. л. 8  
Заказ 7234  
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

# ЛАБОРАТОРНАЯ СЛУЖБА

Том 8

4'2019

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Главный редактор: А.В. Мошкин, к.м.н. (Москва, Россия)  
Зам. главного редактора: В.В. Долгов, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Ответственный секретарь: О.С. Плеханова (Москва, Россия)

## Редакционная коллегия

А.Ж. Гильманов, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
М.А. Годков, д.м.н. (Москва, Россия)  
Т.И. Долгих, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
А.М. Иванов, член-корр. РАН, проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
Б.Н. Изотов, д.х.н., проф. (Москва, Россия)  
Ю.А. Захарова, д.м.н., доц. (Екатеринбург, Россия)  
А.В. Индутный, д.м.н., доц. (Омск, Россия)  
О.В. Козина, д.м.н., проф. (Петропавловск-Камчатский, Россия)  
С.А. Луговская, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
В.Н. Малахов, д.б.н., проф. (Москва, Россия)  
О.В. Островский, д.м.н., проф. (Волгоград, Россия)  
Е.В. Просекова, д.м.н., проф. (Владивосток, Россия)  
И.С. Тартаковский, д.б.н., проф. (Москва, Россия)  
С.В. Цвиренко, д.м.н., проф. (Екатеринбург, Россия)  
И.П. Шабалова, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
В.Л. Эмануэль, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)

Председатель редакционного совета: И.А. Ольховский, к.м.н.  
(Красноярск)

## Редакционный совет

С.П. Алпатов, к.м.н. (Москва, Россия)  
И.А. Зализняк, к.м.н. (Красноярск, Россия)  
П.Н. Золотарев, к.м.н., доц. (Самара, Россия)  
Е.В. Печковский, к.б.н. (Новосибирск, Россия)  
А.П. Ройтман, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
Л.И. Савельев, к.м.н. (Екатеринбург, Россия)  
Н.А. Стериополо, к.б.н. (Москва, Россия)  
М.Г. Вершинина, к.м.н. (Москва, Россия)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки  
РФ журнал «Лабораторная служба» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных  
журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендована  
публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых  
степеней доктора и кандидата наук.

Издательство МЕДИА СФЕРА Москва · MEDIA SPHERA Publishing Group Moscow

**MEDIA SPHERA Publishing Group**  
**Association of Laboratory Specialists**  
**and Organizations**  
«Federation of laboratory medicine» (FLM)

**Russian Journal Laboratory service** (Laboratornaya sluzhba) published by «MEDIA SPHERA» Publishing Group and Association of Laboratory Specialists and Organizations «Federation of laboratory medicine» (FLM)

**Laboratory service (Laboratory Service)** is a quarterly peer-reviewed medical journal published by **MEDIA SPHERA Publishing Group**.  
Founded in 2012

Journal indexed in Russian Science citation (RSCI), Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar

**MEDIA SPHERA Publishing Group:**

Address: 46-2 (level 4),  
Dmitrovskoe highway,  
Moscow, Russia, 127238  
Phone: +7(495)482-4329  
Fax: +7(495)482-4312  
E-mail: info@mediasphera.ru  
www.mediasphera.ru

**Address for correspondence:**  
POB 54, Moscow, Russia, 127238  
MEDIA SPHERA

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared in compliance with Authors' guidelines are accepted for publication. When submitting an article to the Editorial Board, the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and the public offer agreement can be found on website [www.mediasphera.ru](http://www.mediasphera.ru). Complete or partial reproduction is allowed by written permission of the Publisher (MEDIA SPHERA Publishing Group).

**Advertising Department:**  
Phone: +7(495)482-0604  
E-mail: reklama@mediasphera.ru

**Subscription department:**  
Phone: +7(495)482-5336  
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

**Editorial office:**  
Address: 46-2 (level 4)  
Dmitrovskoe highway  
Moscow, Russia, 127238  
Phone: +7(495)482-4329  
Managing editor: Yakovleva Tatiana  
E-mail: yakovleva@mediasphera.ru

# LABORATORY SERVICE

Vol. 8

4'2019

## SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

**Editor-In-Chief: A.V. Moshkin, MD, PhD (Moscow, Russia)**  
**Deputy Editor-in-chief: V.V. Dolgov, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)**  
**Assistant Editor: O.S. Plekhanova (Moscow, Russia)**

### Editorial board

A.Zh. Gilmanov, MD, PhD, Professor (Ufa, Russia)  
M.A. Godkov, MD, PhD (Moscow, Russia)  
T.I. Dolgikh, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
A.M. Ivanov, Corresponding-member of RAS, Professor (St. Petersburg, Russia)  
B.N. Izotov, D. Chem. Sci., Professor (Moscow, Russia)  
Yu.A. Zakharova, MD, PhD, Associate Professor (Yekaterinburg, Russia)  
A.V. Indutny, MD, PhD, Associate Professor (Omsk, Russia)  
O.V. Kozina, MD, PhD, Professor (Petropavlovsk-Kamchatsky, Russia)  
S.A. Lugovskaya, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
V.N. Malakhov, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
O.V. Ostrovskij, MD, PhD, Professor (Volgograd, Russia)  
E.V. Prosekova, MD, PhD, Professor (Vladivostok, Russia)  
I.S. Tartakovskiy, D. Biol. Sci., Professor (Moscow, Russia)  
S.V. Tsvirenko, MD, Professor (Yekaterinburg, Russia)  
I.P. Shabalova, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
V.L. Emanuel, MD, PhD, Professor (St. Petersburg, Russia)

**Chairman of the Editorial Council: I.A. Olkhovskiy, MD, PhD (Krasnoyarsk)**

### Editorial Council

S.P. Alpatov, MD, PhD (Moscow, Russia)  
I.A. Zaliznyak, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)  
P.N. Zolotarev, MD, PhD, Associate Professor (Samara, Russia)  
E.V. Pechkovskiy, PhD (Novosibirsk, Russia)  
A.P. Roytman, MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)  
L.I. Saveliev, MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)  
N.A. Steriopolo, PhD (Moscow, Russia)  
M.G. Vershinina, MD, PhD (Moscow, Russia)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Russian Journal Laboratory Service has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

**РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ**

<i>Вершинина М.Г.</i> Сепсис — проблема мирового масштаба .....	5
--	---

**ОБЗОРНЫЕ И ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ**

<i>Калашиникова А.А.</i> pCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей .....	7
<i>Попов Д.А., Хрусталева А.А.</i> Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде .....	13
<i>Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Вершинина М.Г.</i> Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы) .....	22
<i>Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Ибрагимова В.Ю.</i> Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии .....	29
<i>Воеводская Л.Ю., Кимайкина О.В., Гольник В.Н., Супрун Е.А., Григоричева Л.Г.</i> Перипротезная инфекция: мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови и околосуставной жидкости при двухэтапном реэндопротезировании коленного сустава .....	36

**СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ**

<i>Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Ибрагимова В.Ю.</i> Оценка риска развития инфекционных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом .....	42
--	----

**МНЕНИЕ ЭКСПЕРТОВ**

<i>Шуц Ф., Бейшуйзен А., Бройлс М., Феррер Р., Гавацци Г., Глюк Э.Х., дель Кастильо Х.Г., Йенсен Й.-У., Канисай П.Л., Лэй Хун Ква А., Крюгер С., Люйт Ш.-Э., Опперт М., Плебани М., Шляпников С.А., Токкафонди Д., Таунсенд Д., Вельте Т., Саид К.</i> Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике .....	46
--	----

**ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ АССОЦИАЦИИ ФЛМ**

<i>Годков М.А.</i> Годовой отчет президента Федерации лабораторной медицины за 2018—2019 гг. ....	59
--	----

**EDITORIAL**

*Vershinina M.G.*  
Sepsis is a global healthcare problem. . . . . 5

**ORIGINAL INVESTIGATIONS AND REVIEWS**

*Kalashnikova A.A.*  
*nCD64 and procalcitonin in the diagnosis of sepsis: similarities and differences in laboratory values* . . . . . 7

*Popov D.A., Khrustalev A.A.*  
Prognostic value of new biomarkers in newborns and children with congenital heart disease . . . . . 13

*Kutepov D.E., Pasechnik I.N., Vershinina M.G.*  
Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review) . . . . . 22

*Vershinina M.G., Steriopolo N.A., Ibragimova V.Yu.*  
Prognostic value of laboratory markers of sepsis in patients in critical condition . . . . . 29

*Voevodskaya L.Yu., Golnik V.N., Suprun E.A., Kimaikina O.V., Grigorieva L.G.*  
Periprosthetic infection: monitoring of the concentration of vancomycin in serum and periarticular fluid in a two-stage re-prosthesis of the knee joint . . . . . 36

**CASE REPORT**

*Vershinina M.G., Steriopolo N.A., Ibragimova V.Yu.*  
Risk assessment of infectious complications in patients with acute coronary syndrome . . . . . 42

**OPINION PAPER**

*Schuetz Ph., Beishuizen A., Broyles M., Ferrer R., Gavazzi G., Gluck E.H., del Castillo J.G., Jensen J.-U., Kanizsai P.L., Lay Hoon Kwa A., Krueger S., Luyt Ch.-E., Oppert M., Plebani M., Shlyapnikov S.A., Toccafondi G., Townsend J., Welte T., Saeed K.*  
Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use . . . . . 46

**ACTIVITY OF ASSOCIATION FLM**

*Godkov M.A.*  
Annual Report of the President of the Laboratory Medicine Federation for 2018—2019 . . . . . 59

## Сепсис — проблема мирового масштаба

### Sepsis is a global healthcare problem

Основная тема номера — сепсис: проблема тяжелых бактериальных инфекций, их диагностика, мониторинг течения и терапии. Сепсис как междисциплинарная проблема остается одной из самых сложных медицинских задач XXI века. Над ее решением работают врачи всех специальностей по всему миру. Это связано прежде всего с увеличением частоты возникновения и высокой смертностью, достигающей даже в ведущих клиниках 40% при сепсисе и 80–90% при септическом шоке.

В развитых странах количество случаев сепсиса за последнее десятилетие растет на 8–13% в год и в настоящее время уносит больше жизней, чем рак кишечника и молочной железы, вместе взятые. Сегодня тема сепсиса является одной из самых обсуждаемых проблем современной медицины, становится главной на международных конгрессах и конференциях. Сепсис — это глобальный кризис в области здравоохранения. Международным альянсом по сепсису с 2012 г. объявлен Всемирный день сепсиса. Каждый год 13 сентября во всех странах мира проводятся акции для повышения осведомленности о сепсисе.

Основы современной концепции сепсиса были заложены в 90-х годах прошлого столетия. В 1991 г. R. Bone предложил рассматривать сепсис как системную воспалительную реакцию организма больного на инфекцию. За последние неполных три десятилетия диагностические представления о сепсисе менялись трижды. В 1992 г. на согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов (ACCP) и Общества специалистов критической медицины (SCCM) были выработаны рекомендации, заложившие современные основы диагностики, классификации и лечения сепсиса. В перечне согласованных определений, лежащих в основе классификации сепсиса, были выделены последовательные понятия: «синдром системной воспалительной реакции» (CCBP) (Systemic Inflammatory Response Syndrome — SIRS), «сепсис», «тяжелый сепсис» и «септический шок». Впоследствии эти определения получили обозначение Сепсис-1, а дефиниции 2001 и 2016 гг. — соответственно Сепсис-2 и Сепсис-3. Было подчеркнуто, что сепсис является мультидисциплинарной проблемой. Действительно, надеяться на успех в лечении сепсиса можно только при слаженной командной работе врачей различных специальностей: анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, клинических лабораторных диагностов, клинических фар-

макологов и др. Такой подход смело можно назвать революционным, поскольку он в корне изменил наши представления о диагностике, патогенезе и лечении сепсиса. Безусловно, в этой дефиниции было много противоречий, критерии ССВР были расплывчатыми и вызывали определенную дискуссию. Тем не менее положения Сепсиса-1 стали широко использоваться в практической деятельности специалистов, работающих в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Результатом стало пристальное внимание клиницистов к проблематике сепсиса и выполнение многочисленных многоцентровых исследований.

Дефиниции Сепсиса-2, принятые в 2001 г. на International Sepsis Definitions Conference — совместной конференции экспертов медицинских обществ (SCCM/European Society Intensive Care Medicine — ESICM)/ACCP/ American Thoracic Society — ATS)/Surgical Infection Society — SIS), можно назвать эволюционными, так как они дополнили наши представления о сепсисе. Было добавлено три (к имеющимся четырем) критерия сепсиса, и акцентировано внимание на оценке полиорганной недостаточности (ПОН) с помощью специальной шкалы — Sepsis-Related Organ Failure Assessment (SOFA).

Дефиниции сепсиса и критерии его диагностики за последние 25 лет развивались поступательно, и логическим завершением этого процесса стало появление положений Сепсиса-3. Замечу, что именно 2016 г. ознаменовался принятием консенсусных дефиниций сепсиса, а также септического шока, авторами которых являются эксперты SCCM и ESICM. В них сепсис определяется уже как угрожающая жизни дисфункция, причиной которой является дисрегуляторный ответ на инфекцию. К дефинициям 2016 г. нам всем еще предстоит привыкать, не все специалисты восприняли это определение как должное, однако оно, несомненно, прогрессивно и направлено на раннюю диагностику сепсиса. Новые дефиниции позволяют раньше выявлять пациентов с сепсисом и начинать лечение в кратчайшие сроки.

Важная роль отводится мультидисциплинарному подходу. В этом номере журнала мы хотим показать именно слаженную работу врачей-специалистов и врачей лабораторной медицины. В номер включена большая переводная статья группы авторов (P. Schuetz и соавт.) «Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use»/«Стратегия кон-

троля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике». Это консенсус экспертов в области септических состояний, где представлен итог почти 20-летней работы исследователей в области важной и нужной темы эффективной антибиотикотерапии. Коллеги показывают алгоритм использования определения прокальцитонина (ПКТ) при назначении/отмене антибиотиков — алгоритм, который позволяет снизить побочные эффекты и улучшить клинические исходы для пациентов. С гордостью отмечу, что в создании этого документа принял участие известный российский ученый, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических инфекций СЗГМУ им. И.И. Мечникова, руководитель Городского центра по лечению тяжелого сепсиса СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе Сергей Алексеевич Шляпников.

Статьи этого номера посвящены обсуждению вопросов использования биомаркеров сепсиса для диагностики, мониторинга и прогноза состояния пациента с признаками сепсиса и тяжелых инфекций.

В работе «Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии» авторы делятся опытом оценки клиренса проадреномедулина (MR-proADM) и ПКТ как маркеров прогноза краткосрочной летальности у пациентов, по-

ступающих в реанимационные отделения (ОРИТ) многопрофильного стационара. В публикации «Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик» представлена возможность увидеть мультидисциплинарный подход к диагностике и лечению сепсиса. Авторы статьи «nCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей» исследовали взаимосвязь ПКТ и экспрессии CD64 на нейтрофилах с бактериемией и выраженностью органной дисфункции. Интересному опыту посвящена статья «Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде», где авторы изучали прогностическую ценность ПКТ, среднерегионарного проадреномедулина, копептина (СТ-proAVP) и среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида (MR-proANP) в периоперационном периоде у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца. Этот номер журнала интересен представленными клиническими примерами: «Оценка риска развития инфекционных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом». Авторы оценили возможности использования уровня ПКТ как прогностического маркера развития инфекционных осложнений при госпитализации у пациентов, поступивших в ОРИТ с подозрением на острый коронарный синдром.

**М.Г. Вершинина**



## nCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей

© А.А. КАЛАШНИКОВА

ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Прокальцитонин (ПКТ) и CD64 на нейтрофилах (nCD64) являются биологическими маркерами, используемыми для оценки бактериальной природы воспаления у тяжелобольных пациентов. Как правило, эти показатели коррелируют между собой, значительно превышая референтные интервалы у пациентов с бактериальным сепсисом. В некоторых случаях изменение этих показателей носит разнонаправленный характер, несмотря на сходство спектра триггеров синтеза ПКТ и nCD64. Вероятно, ПКТ и nCD64 отражают идентичные звенья патогенеза сепсиса.

**Цель исследования** — оценка связи ПКТ и экспрессии nCD64 с бактериемией и выраженностью органной дисфункции.

**Материал и методы.** Обследовали 80 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии: 24 — с тяжелой бактериальной инфекцией, 56 — с сепсисом. У всех пациентов в крови определяли ПКТ, nCD64, наличие или отсутствие возбудителя инфекции. Оценку выраженности органной дисфункции проводили по шкале SOFA.

**Результаты.** Выявили корреляционную зависимость между уровнями ПКТ и nCD64 и бактериемией, более значимую для nCD64. Повышение nCD64 более 89% позволяет предположить наличие бактериемии с чувствительностью 82% и специфичностью 73%. Обнаружена прямая корреляционная зависимость между значениями ПКТ и nCD64 и выраженностью полиорганной дисфункции по шкале SOFA, более значимая для ПКТ.

**Заключение.** Лабораторные показатели nCD64 и ПКТ, коррелирующие между собой, не являются полностью сопоставимыми. Первый в большей степени отражает инфекционную составляющую септического процесса, второй — выраженность органных нарушений как следствие системного воспалительного ответа. Использование тестов на ПКТ и nCD64 в комплексе позволяет улучшить качество обследования тяжелобольных пациентов: осуществлять раннюю диагностику сепсиса.

**Ключевые слова:** сепсис, CD64, прокальцитонин, полиорганная недостаточность, бактериемия.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Калашникова Анастасия Андреевна — <https://orcid.org/0000-0002-5338-0866>; e-mail: petkova\_nas@mail.ru

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Калашникова А.А. nCD64 и прокальцитонин в диагностике сепсиса: сходство и различие лабораторных показателей. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):7-12. <https://doi.org/10.17116/labs201980417>

## nCD64 and procalcitonin in the diagnosis of sepsis: similarities and differences in laboratory values

A.A. KALASHNIKOVA

The Federal State Budgetary Institute «The Nikiforov Russian Centre of Emergency and Radiation Medicine» The Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disaster, Saint-Petersburg, Russia

### ABSTRACT

Procalcitonin (PCT) and CD64 on neutrophils (nCD64) are biological markers used to assess the bacterial nature of inflammation in critically ill patients. As a rule, these indicators correlate closely with each other, significantly exceeding the reference intervals in patients with bacterial sepsis. In some cases, the change in these indicators is multidirectional, despite the similarity of the spectrum of the PCT and nCD64 synthesis triggers. Probably, PCT and nCD64 reflect somewhat different links in the pathogenesis of sepsis.

**Objective** — to assess the relationship of procalcitonin and nCD64 with bacteremia and severity of organ dysfunction.

**Material and methods.** In the blood of 80 patients of ICU with severe bacterial infection ( $n=24$ ) and sepsis ( $n=56$ ), PCT was determined, the relative number of CD64+ neutrophils (nCD64), the presence or absence of the pathogen. Evaluation of the severity of organ dysfunction was performed on a scale of SOFA.

**Results.** A correlation between the level of PCT and nCD64 and bacteremia, more significant for nCD64, was determined. An increase in nCD64 more than 89% suggests the presence of bacteremia with a sensitivity of 82% and a specificity of 73%. A direct correlation was found between PCT values and nCD64 and severity of multiorgan dysfunction on the SOFA scale, which is more significant for PCT.

**Conclusion.** Thus, the laboratory indices of nCD64 and procalcitonin, which are closely correlated with each other, are not fully comparable. They reflect the development of various parts of the septic process. The first, to a greater extent, is the infectious component, the second is the severity of organ disorders as a result of the system inflammatory response. The use of tests for procalcitonin and nCD64 in the complex allows to improve the quality of examination of seriously ill patients, namely, to carry out early diagnosis of sepsis.

**Keywords:** sepsis, CD64, procalcitonin, multiorgan failure, bacteremia.

**Автор, ответственный за переписку:** Калашникова Анастасия Андреевна — e-mail: petkova\_nas@mail.ru

**Corresponding author:** A.A. Kalashnikova — e-mail: petkova\_nas@mail.ru

**INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:**Kalashnikova A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5338-0866>; petkova\_nas@mail.ru**TO CITE THIS ARTICLE:**Kalashnikova AA. nCD64 and procalcitonin in the diagnosis of sepsis: similarities and differences in laboratory values. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):7-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs201980417>

В настоящее время основным лабораторным маркером, используемым в клинической практике для определения бактериальной природы воспаления у тяжелобольных пациентов, является прокальцитонин (ПКТ). Прокальцитониновый тест входит в международные и отечественные рекомендации по диагностике и оценке эффективности лечения пациентов с сепсисом [1, 2]. При нормальном физиологическом метаболизме синтез ПКТ как предшественника гормонально-активного кальцитонина осуществляется нейроэндокринными С-клетками щитовидной железы. Практически весь ПКТ, синтезируемый С-клетками, конвертируется в кальцитонин и в крови здоровых не определяется [3]. Повышение сывороточной концентрации ПКТ при ряде патологических состояний связано с деятельностью клеток — участников диффузной нейроэндокринной системы, расположенных в печени, почках, легких, нервной системе, желудочно-кишечном тракте и других органах и системах. Наиболее мощными индукторами синтеза ПКТ являются липополисахариды (ЛПС) клеточных мембран грамотрицательных бактерий и провоспалительные цитокины [4]. Белки теплового шока и факторы, ассоциированные с разрушением тканей (Damage associated molecular patterns — DAMP), также стимулируют синтез ПКТ [5].

В практике работы лабораторий прокальцитониновый тест обладает рядом достоинств и недостатков. К достоинствам относятся прежде всего высокая чувствительность стандартизованных тест-систем и быстрота получения результата. Вместе с тем есть результаты исследований [6, 7], показывающие, что при сепсисе, вызванном грамположительными микроорганизмами или грибами, отсутствуют выраженные повышения концентрации ПКТ. Известный эффект временной задержки повышения концентрации ПКТ, а также его неспецифическое по отношению к бактериальной инфекции повышение при тяжелых травмах, ожогах и других состояниях, обусловленное появлением в циркуляции больших количеств DAMP, в ряде случаев затрудняет трактовку результатов исследования.

В последние годы для быстрого определения бактериальной природы тяжелого воспаления изучается широкий спектр биологических маркеров. Одним из них является CD64, определяемый на нейтрофи-

лах периферической крови (nCD64) [8, 9]. CD64 — высокоаффинный рецептор к IgG (Fc- $\gamma$  RI), который не экспрессируется в норме зрелыми нейтрофилами крови. Его экспрессия возрастает в течение 15 мин после взаимодействия с ЛПС-активированным эндотелием сосудистого русла [10]. Появление в кровотоке ЛПС, продуктов расщепления компонентов комплемента и провоспалительных цитокинов также приводит к быстрому повышению экспрессии nCD64 [11].

Широкому применению теста по определению экспрессии nCD64 препятствуют необходимость использования дорогостоящего оборудования и отсутствие доступных стандартизованных тест-систем. Различия в способах оценки nCD64 и пороговых значениях (cut-off) приводят к выраженной вариабельности диагностической эффективности теста: чувствительность варьирует от 66 до 96%, специфичность — от 65 до 100% [11]. Тем не менее результаты метаанализов исследований этого маркера среди взрослых пациентов [12] и новорожденных [13] позволили авторам рекомендовать выявление nCD64 для ранней диагностики бактериальной инфекции при наличии в лаборатории стандартного протокола исследований и при определении пороговых значений.

Данные исследования концентраций ПКТ и относительного количества нейтрофилов CD64+ у пациентов с сепсисом различной этиологии показали связь между этими лабораторными маркерами [14]. Однако в некоторых случаях высокий уровень nCD64 не сопровождался повышением концентрации ПКТ и выраженной клинической картиной сепсиса. По-видимому, несмотря на то что триггеры синтеза ПКТ и nCD64 схожи, эти лабораторные маркеры могут отражать неидентичные звенья патогенеза сепсиса.

Цель настоящего исследования — оценка связи ПКТ и nCD64 с основными составляющими септического процесса: наличием бактерий в крови и выраженностью органной дисфункции.

## Материал и методы

Обследовали 80 пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России (ВЦЭРМ

МЧС России): 24 больных с тяжелыми бактериальными инфекциями, 56 — с сепсисом (табл. 1). У всех пациентов исследовали периферическую кровь. Диагноз «сепсис» устанавливался в соответствии с клиническими критериями (ACCP/SCCM Consensus Conference committee, 1992). Оценку полиорганной дисфункции проводили в баллах по шкале органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment — SOFA).

Обследование включало бактериологический посев, определение концентрации ПКТ и относительного количества nCD64. Взятие материала для всех исследований у пациентов проводили в один день.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета программ Statistica 10.0. Для расчета связей использовали непараметрический корреляционный анализ по Спирмену, для сравнения групп — критерий Манна—Уитни, для определения пороговой величины nCD64 — ROC-анализ. Результаты представлены в таблицах в виде медиан, 1 и 3 квартилей.

#### **Бактериологический посев**

Сбор материала проводили стандартными методами: кровь засеивали на две пары флаконов Bact/Alert 3D («БиоМерье», Франция), инкубировали. Выделенные микроорганизмы идентифицировали с использованием бактериологического анализатора VITEK2 («БиоМерье», Франция), определение чувствительности к антибактериальным препаратам осуществляли автоматическим методом, применяя соответствующие карты.

#### **Определение концентрации ПКТ**

Для количественного определения ПКТ в сыворотке крови применяли метод иммунохимии с использованием тест-систем VIDAS BRAHMS PCT (прибор и реактивы «БиоМерье», Франция).

#### **Проточная цитометрия**

Кровь брали из локтевой вены, в качестве антикоагулянта использовали этилендиаминтетрауксусную кислоту. Для обследования каждого пациента готовили 2 пробирки. В первую вносили 50 мкл крови и антитела IgG1(FITC), CD14(PE), CD16(PC5), CD45(PC7), во вторую — 50 мкл крови и антитела CD64(FITC), CD14(PE), CD16(PC5), CD45(PC7). Инкубировали 15 мин в темноте. Для лизиса эритроцитов использовали VersaLyse. Пробы анализировали на проточном цито-

флюориметре Navios. Все реактивы и прибор производства компании «Beckman Coulter» (США). Для выявления целевой популяции применяли многоэтапное гейтирование. Популяцию нейтрофилов определяли как CD45+dimSSCbrightCD16+ -клетки. Накапливали до 20 000 событий в регионе целевой популяции. Первая пробирка использовалась для оценки неспецифического связывания с антителами (негативный контроль по изотипу). Анализ второй пробирки позволял оценить относительное количество нейтрофилов CD64+ от их общей популяции. В качестве внутреннего позитивного контроля брали популяцию моноцитов (CD14+SSCdim-клетки), конститутивно экспрессирующих CD64.

## **Результаты**

### **Изменения ПКТ и nCD64 в зависимости от результатов посева крови**

Положительные результаты посевов крови определялись в 36% случаев (табл. 2).

Относительное количество нейтрофилов nCD64 статистически значимо отличалось в группах с наличием или отсутствием возбудителя в крови. Вместе с тем результаты теста на ПКТ в образцах с бактериемией и без нее были достаточно вариабельны, и, несмотря на тенденцию к повышению ПКТ при положительных результатах бактериологического посева, значимых отличий выявить не удалось. В образцах с нормальным и умеренно повышенным ПКТ были обнаружены возбудители в 25 и 38% случаев соответственно (табл. 3), с высоким и очень высоким ПКТ — в 18 и 60% случаев.

У пациентов с нормальным и умеренно повышенным уровнем ПКТ nCD64 дает возможность дифференцировать образцы с положительными и отрицательными результатами посева крови. При более высоких концентрациях ПКТ эти отличия стираются. У пациентов с высоким и очень высоким уровнем ПКТ относительное количество нейтрофилов CD64+ повышается до максимальных значений независимо от наличия микроорганизмов в крови. В этих группах наиболее выражена полиорганная дисфункция.

Корреляционный анализ показал наличие связи между обоими лабораторными значениями и бактериемией, которая была более выражена для nCD64, чем для ПКТ ( $\rho=0,46$  при  $p<0,001$  и  $\rho=0,39$  при  $p<0,05$  соответственно). Связь nCD64 с результатами бакте-

**Таблица 1. Характеристика обследованных пациентов (n=80)**

Число пациентов, абс.	Возраст, годы	Диагноз
24	57,5±15,2	
7		Пневмония
11		Бактериальный перитонит
6		Бактериальные инфекции почек и мочевого пузыря
56	61,2±18,9	Сепсис (по шкале SOFA 10,2±4,3 балла)

Таблица 2. Значения ПКТ и nCD64 при различных результатах посева крови

Показатель	«-» посевы (n=51)	«+» посевы (n=29)
ПКТ, нг/мл	1,6 [0,5–5,5]	9,1 [1,03–12,1]
nCD64, %	75,6 [50,1–90,3]*	97,0 [89,9–99,6]*

Примечание. \* — статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,01$ ).

Таблица 3. Изменение nCD64 в зависимости от результатов посева крови и уровня ПКТ

Уровень ПКТ	Значение ПКТ, нг/мл	«-» посевы (n=51)		«+» посевы (n=29)		SOFA, баллы
		nCD64, %	nCD64, %	возбудитель		
Нормальный (<0,5)	0,14 [0,07–0,22] (n=16)	55,3 [27,9–70,5]* (n=12)	89,3 [83,0–94,5]* (n=4)	<i>Candida</i> , <i>Staphylococcus</i>	2,0 [0–4]	
Умеренное повышение ( $\geq 0,5 < 2$ )	1,1 [0,7–1,3] (n=16)	63,7 [48,0–72,3]** (n=10)	97,6 [89,0–99,6]** (n=6)	<i>Candida</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i>	5,5 [4–7]	
Высокий ( $\geq 2 < 10$ )	4,0 [2,3–5,1] (n=22)	84,7 [67,5–98,5] (n=18)	97,1 [96,3–98,3] (n=4)	<i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i>	12,0 [6,3–13]	
Очень высокий ( $\geq 10$ )	11,9 [11,2–43,9] (n=26)	95,6 [79,9–99,6] (n=11)	93,4 [93,4–99,7] (n=15)	<i>Klebsiella</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> , <i>Escherichia</i> , <i>Proteus</i> , <i>Streptococcus</i>	12,0 [11–16,5]	

Примечание. \*, \*\* — статистически значимые отличия между группами ( $p < 0,01$ ).

риологического посева позволяет использовать этот маркер для предварительной диагностики бактериемии даже при нормальном или умеренно повышенном уровне прокальцитонина.

В результате ROC-анализа был определен пороговый уровень (cut-off) nCD64 для ранней диагностики бактериемии, который составляет 89%, при этом чувствительность метода — 82%, специфичность — 73%.

#### Изменения ПКТ и nCD64 в зависимости от выраженности полиорганной дисфункции

Для оценки выраженности полиорганной дисфункции использовали шкалу SOFA, которая основывается на сумме баллов клинико-лабораторных показателей дыхательной, сердечно-сосудистой, печеночной, коагуляционной, почечной и неврологической систем [15].

У пациентов с тяжелыми бактериальными инфекциями и сепсисом была выявлена прямая корреляционная зависимость между значениями лабораторных показателей и выраженностью полиорганной дисфункции по шкале SOFA. Эта связь была более заметна для ПКТ, чем для nCD64 ( $\rho = 0,65$  и  $\rho = 0,41$  соответственно при  $p < 0,05$ ).

#### Обсуждение

Сепсис — одна из клинических форм системного воспалительного ответа, где в качестве фактора, инициирующего повреждение, выступают микроор-

ганизмы [16]. Раннее выявление инфекции как триггера воспалительного процесса важно для его диагностики. Тесная связь между nCD64 и наличием возбудителя в крови позволяет использовать этот маркер для предварительной диагностики бактериальной природы воспаления. По мнению ряда исследователей [17–19], оценка nCD64 необходима для дифференциальной диагностики острого бактериального процесса от системного аутоиммунного, при котором повышение нейтрофилов CD64+ также имеет место, но выражено слабее.

Несмотря на то что индукторами синтеза nCD64 и ПКТ являются сходные биологически активные молекулы: ЛПС, цитокины, продукты разрушения тканей макроорганизма, nCD64 более связан с инфекционной составляющей сепсиса, тогда как ПКТ — с системным воспалительным ответом и полиорганной дисфункцией. Экспрессию nCD64 усиливают ростовые факторы гранулоцитарного и гранулоцитарно-моноцитарного ростка (G-CSF, GM-CSF), которые продуцируют эндотелиальные клетки, активированные ЛПС [20–22]. Среди нейтрофилов, образующих монослой на ЛПС-активированном эндотелии, преобладают клетки CD64+ [10]. При сепсисе индукция транскрипции Fc- $\gamma$  RI гена связана прежде всего с активацией транскрипционных факторов STAT1, STAT3, STAT5, опосредующих проведение сигналов от рецепторов G-CSF и GM-CSF [23, 24]. Возможно, зависимость уровня экспрессии CD64 нейтрофилами крови от продукции эндотелиоцитами ростовых факторов

определяет специфичность этого показателя по отношению к бактериальной инфекции. Активация транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B также индуцирует экспрессию гена *CD64*. Этот путь имеет место при стимуляции экспрессии pCD64 ЛПС или TNF- $\alpha$  [23].

При тяжелых поражениях отдельных органов и систем на первое место в поддержании неконтролируемого системного воспаления выходят продукты разрушения тканей — DAMP [25, 26]. Результаты настоящего исследования показали, что при развитии тяжелой полиорганной дисфункции pCD64 повышается независимо от наличия бактериемии. Взаимодействие DAMP с TLR приводит к экспрессии большого спектра провоспалительных цитокинов, в частности TNF- $\alpha$ . Последний является мощным индуктором синтеза как pCD64 [25], так и ПКТ [3].

В условиях воспаления основным регулятором транскрипции гена ПКТ (*Calc-1*) является NF- $\kappa$ B [27]. Продукция ПКТ, связанная с активацией этого транскрипционного фактора при взаимодействии TLR4 с ЛПС или DAMP, была отмечена в ряде исследований [28, 29]. NF- $\kappa$ B участвует в проведении сигналов большого количества внутриклеточных путей, в том числе от рецепторов провоспалительных цитокинов TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , и способен запускать быструю экспрессию множества генов [30]. Возможно,

высокая степень зависимости уровня ПКТ от тяжести полиорганной дисфункции (в меньшей степени — от наличия инфекции) связана с тем, что синтез ПКТ регулируется NF- $\kappa$ B.

## Заключение

Таким образом, лабораторные показатели pCD64 и ПКТ, тесно коррелирующие между собой, не являются полностью сопоставимыми. Они отражают развитие различных звеньев септического процесса. Первый в большей степени является маркером инфекционной составляющей, второй показывает выраженность органных нарушений как следствие системного воспалительного ответа. Совместное использование тестов на ПКТ и pCD64 позволяет улучшить качество обследования тяжелобольных пациентов. По мнению группы исследователей, занимавшихся разработкой комплексов лабораторных показателей для наблюдения за пациентами ОРИТ, включение в единую панель pCD64, ПКТ и триггерного рецептора миелоидных клеток 1 (sTREM-1) существенно улучшает раннюю диагностику сепсиса [31].

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008;36(1):296-327. <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000298158.12101.41>
- Распоряжение Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга от 08.02.12 №58-р «Об утверждении медико-экономических стандартов». Ссылка активна на 06.05.19. Rasporuzheniye Komiteta po zdravookhraneniyu Pravitel'stva Sankt-Peterburga ot 08.02.12 №58-r «Ob utverzhenii mediko-ekonomicheskikh standartov». Ssylka aktivna na 06.05.19. (In Russ.). <https://www.lawru.info/dok/2012/02/08/n1022571.htm>
- Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and Genetics of procalcitonin. *Physiol Res.* 2000;49(1):57-61.
- Oberhoffer M, Stonans I, Russwurm S, Stonane E, Vogelsang H, Junker U, Jäger L, Reinhart K. Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro. *J Lab Clin Med.* 1999;134:49-55. [https://doi.org/10.1016/s0022-2143\(99\)90053-7](https://doi.org/10.1016/s0022-2143(99)90053-7)
- Nylen ES, Alarifi A, Becker KL, Snider RH Jr, Alzeer A. Effect of classic heat stroke on serum procalcitonin. *Crit Care Med.* 1997;25:1362-1365. <https://doi.org/10.1097/00003246-199708000-00024>
- Thomas-Rüddel DO, Poidinger B, Kott M, Weiss M, Reinhart K, Bloos F; MEDUSA study group. Influence of pathogen and focus of infection on procalcitonin values in sepsis patients with bacteremia or candidemia. *Critical Care.* 2018;22:128. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2050-9>
- Guo SY, Zhou Y, Hu QF, Wang H. Procalcitonin is a marker of gram-negative bacteremia in patients with sepsis. *Am J Med Sci.* 2015;349:499-504. <https://doi.org/10.1097/maj.0000000000000477>
- Bhandari V, Wang C, Rinder C, Rinder H. Hematologic profile of sepsis in neonates: neutrophil CD64 as a diagnostic marker. *Pediatrics.* 2008;121:129-134. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1308>
- Icardi M, Erickson Y, Kilborn S, Stewart B, Grief B, Scharnweber G. CD64 index provides simple and predictive testing for detection and monitoring of sepsis and bacterial infection in hospital patients. *J Clin Microbiol.* 2009;47:3914-3919. <https://doi.org/10.1128/jcm.00628-09>
- Fadlon E, Vordermeier S, Pearson TC, Mire-Sluis AR, Dumonde DC, Phillips J, Fishlock K, Brown KA. Blood polymorphonuclear leukocytes from the majority of sickle cell patients in the crisis phase of the disease show enhanced adhesion to vascular endothelium and increased expression of CD64. *Blood.* 1998;91(1):266-274.

11. Hoffman JJML. Neutrophil CD64 as a sepsis biomarker. *Biochem Med.* 2011;21:282-290. <https://doi.org/10.11613/bm.2011.038>
12. Li S, Huang X, Chen Z, Chen Z, Zhong H, Peng Q, Deng Y, Qin X, Zhao J. Neutrophil CD64 expression in the early diagnosis of bacterial infection: a meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2013;17(1):12-23. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.07.017>
13. Umlauf VN, Dreschers S, Orlikowsky TW. Flow Cytometry in the Detection of Neonatal Sepsis. *Int J Pediatr.* 2013;763191. <https://doi.org/10.1155/2013/763191>
14. Калашникова А.А., Ворошилова Т.М. Фролова М.Ю. Диагностика сепсиса различной этиологии с использованием оценки CD64 на нейтрофилах и прокальцитонина. *Российский иммунологический журнал.* 2017;11(20):51-57. Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Frolova MYu. Neutrophil CD64 and procalcitonin in the diagnosis of sepsis of different etiologies. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal.* 2017;11(20):51-57. (In Russ.).
15. Александрович Ю.С., Гордеев В.И. *Оценочные и прогностические шкалы в медицине критических состояний.* СПб.: Сотис; 2007. Aleksandrovich YuS, Gordeev VI. *Otsenochnyye i prognosticheskiye shkaly v meditsine kriticheskikh sostoyaniy.* SPb.: Sotis; 2007. (In Russ.).
16. Савельев В.С., Гельфанд Б.П. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция.* Практическое руководство. М.: Медицинское информационное агентство; 2013. Savel'yev VS, Gel'fand BR. *Sepsis: klassifikaciya, kliniko-diagnosticheskaya kontsepciya.* Prakticheskoe rukovodstvo. M.: Meditsinskoe informatsionnoye agentstvo; 2013. (In Russ.).
17. Allen E. Neutrophil CD64 expression: distinguishing acute inflammatory autoimmune disease from systemic infections. *Ann Rheum Dis.* 2002;61(6):522-525. <https://doi.org/10.1136/ard.61.6.522>
18. Nishino J, Tanaka S, Kadono Y, Matsui T, Komiyama A, Nishimura K, Tohma S. The usefulness of neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local infection in patients with rheumatoid arthritis in daily practice. *J Orthop Sci.* 2010;15(4):547-552. <https://doi.org/10.1007/s00776-010-1498-5>
19. Oppegaard O, Skodvin B, Halse A-K, Langeland N. CD64 as a potential biomarker in septic arthritis. *BMC Infect Dis.* 2013;13:278-284. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-278>
20. Bovolenta C, Gasperini S, McDonald PP, Cassatella MA. High affinity receptor for IgG (Fc gamma RI/CD64) gene and STAT protein binding to the IFN-gamma response region (GRR) are regulated differentially in human neutrophils and monocytes by IL-10. *J Immunol.* 1998;160(2):911-919.
21. Boettcher S, Gerosa RC, Radpour R, Bauer J, Ampenberger F, Heikenwalder M, Kopf M, Manz MG. Endothelial cells translate pathogen signals into G-CSF-driven emergency granulopoiesis. *Blood.* 2014;124(9):1393-1403. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-04-570762>
22. Matsuda N. Alert cell strategy in SIRS-induced vasculitis: sepsis and endothelial cells. *J Intensive Care.* 2016;4:21. <https://doi.org/10.1186/s40560-016-0147-2>
23. Ellis TN, Beaman BL. Interferon- $\gamma$  activation of polymorphonuclear neutrophil function. *Immunology.* 2004;112:2-12. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2004.01849.x>
24. Bovolenta C, Gasperini S, Cassatella MA. Granulocyte colony-stimulating factor induces the binding of STAT1 and STAT3 to the IFN-gamma response region within the promoter of the Fc(gamma)RI/CD64 gene in human neutrophils. *FEBS Lett.* 1996;386(2-3):239-242. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00453-x](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00453-x)
25. Лазанович В.А., Маркелова Е.В., Смирнов Г.А., Смолина Т.П. Клиническая значимость экспрессии Toll2, Toll4, CD14, HLA-DR на моноцитах у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология.* 2015;17(3):221-228. Lazanovich VA, Markelova EV, Smirnov GA, Smolina TP. Clinical significance of Toll2, Toll4, CD14, and HLA-DR expression on monocytes in patients with sepsis. *Meditsinskaya immunologiya.* 2015;17(3):221-228. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2015-3-221-228>
26. D'Arpa P, Leung KP. Toll-like receptor signaling in burn wound healing and scarring. *Advances in wound care.* 2017;6(10):330-343. <https://doi.org/10.1089/wound.2017.0733>
27. Russwurm S, Wiederhold M, Oberhoffer M., et al. Molecular aspects and natural source of procalcitonin. *Clin Chem Lab Med.* 1999;37(3):789-797. <https://doi.org/10.1515/cclm.1999.119>
28. Bai Y, Lu J, Cheng Y, Zahag F, Fan X, Weng Y, Zhuo J. NF- $\kappa$ B increases LPS-mediated procalcitonin production in human hepatocytes. *Sci Rep.* 2018;8:8913. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27302-7>
29. Zhuo SY, Liao L. Expression of high-mobility group box 1 in neonates with sepsis. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2019;21(2):131-138.
30. Mackman N. Regulation of the tissue factor gene. *Thromb haemost.* 1997;78(1):747-754. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1657623>
31. Gibot S, Bene MC, Noel R, Massin F, Guy J, Cravoisy A, Barraud D, De Carvalho Bittencourt M, Quenot JP, Bollaert PE, Faure G, Charles PE. Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(1):65-71. <https://doi.org/10.1164/rccm.201201-0037oc>

Поступила 26.05.19

Received 26.05.19

Принята к печати 10.07.19

Accepted 10.07.19

## Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде

© Д.А. ПОПОВ, А.А. ХРУСТАЛЕВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования** — определить наибольшую прогностическую ценность (НПЦ) прокальцитонина (ПКТ), среднерегионарного проадреномедулина (MR-proADM), копептина (СТ-proAVP) и среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида (MR-proANP) в периоперационном периоде у детей 1-го года жизни с врожденными пороками сердца (ВПС).

**Материал и методы.** Обследовали 60 детей в возрасте 99 [10; 234] сут, оперированных по поводу ВПС в условиях искусственного кровообращения (ИК). В динамике (до операции, на 1, 2, 3-и и 6-е сутки после операции) определяли уровни ПКТ, MR-proADM, СТ-proAVP и MR-proANP в плазме крови с помощью анализатора Kryptor compact plus («Thermo Fisher Scientific», Германия).

**Результаты.** До операции в качестве маркера развития инфекционных осложнений НПЦ обладал MR-proADM (cut off 0,84 нмоль/л, чувствительность 75%, специфичность 74%, AUC ROC 0,75), в 1-е сутки после операции — MR-proADM (cut off 2,81 нмоль/л, чувствительность 76%, специфичность 78%, AUC ROC 0,8) и ПКТ (cut off 3,17 нг/мл, чувствительность 68%, специфичность 71%, AUC ROC 0,78). Среди предикторов продолжительности искусственной вентиляции легких более 72 ч НПЦ на дооперационном этапе имел MR-proADM (cut off 0,82 нмоль/л, чувствительность 73%, специфичность 74%, AUC ROC 0,79), а в 1-е послеоперационные сутки — MR-proANP (cut off 476 пмоль/л, чувствительность 70%, специфичность 72%, AUC ROC 0,81) и MR-proADM (cut off 2,44 нмоль/л, чувствительность 78%, специфичность 81%, AUC ROC 0,74). В отношении пребывания в отделении интенсивной терапии после операции более 7 сут НПЦ до операции была выявлена у MR-proADM (cut off 0,82 нмоль/л, чувствительность 70%, специфичность 74%, AUC ROC 0,71), а в 1-е послеоперационные сутки — MR-proANP (cut off 360 пмоль/л, чувствительность 73%, специфичность 74%, AUC ROC 0,83) и MR-proADM (cut off 2,4 нмоль/л, чувствительность 67%, специфичность 68%, AUC ROC 0,75). В качестве предикторов развития полиорганной недостаточности НПЦ до операции наблюдалась у MR-proADM (cut off 0,93 нмоль/л, чувствительность 63%, специфичность 65%, AUC ROC 0,74), в 1-е послеоперационные сутки — MR-proADM (cut off 3,28 нмоль/л, чувствительность 78%, специфичность 80%, AUC ROC 0,89) и ПКТ (cut off 6,7 нг/мл, чувствительность 73%, специфичность 76%, AUC ROC 0,84).

**Заключение.** Использование биомаркеров позволяет на дооперационном этапе и в ранние сроки после операции прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода. НПЦ при этом у детей 1-го года жизни с ВПС обладает MR-proADM.

**Ключевые слова:** биомаркеры, прокальцитонин, проадреномедулин, копептин, предсердный натрийуретический пептид, врожденные пороки сердца, искусственное кровообращение.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Попов Д.А. — <https://orcid.org/0000-0003-1473-1982>

Хрусталева А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2640-3292>; e-mail: arthrust8@gmail.com

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Попов Д.А., Хрусталева А.А. Прогностическая ценность новых биомаркеров у детей первого года жизни с врожденными пороками сердца в периоперационном периоде. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):13-21. <https://doi.org/10.17116/labs2019804113>

## Prognostic value of new biomarkers in newborns and children with congenital heart disease

D.A. POPOV, A.A. KHRUSTALEV

Federal State Budgetary Institution National Medical Research Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakuleva Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**The aim** to determine the prognostic value of procalcitonin (PCT), mid-regional pro-adrenomedullin (MR-proADM), copeptin (CT-proAVP) and mid-regional pro-atrial natriuretic peptide (MR-proANP) in the perioperative period in newborns and children of the first year of life with congenital heart disease (CHD).

**Автор, ответственный за переписку:** Хрусталева А.А. — e-mail: arthrust8@gmail.com

**Corresponding author:** Hrustalev A.A. — e-mail: arthrust8@gmail.com

**Material and methods.** The study included 60 children operated on for CHD with cardiopulmonary bypass. Patient age was 99 (10—234) days. The criteria for inclusion in the study were the age of up to 1 year, the planned operation with cardiopulmonary bypass, the initial absence of clinical signs of infection and multiple organ failure, the absence of the need for invasive respiratory support, infusion of inotropic and vasoactive drugs. In the dynamics (before the operation, then on 1, 2, 3 and 6 days after the operation) the levels of PCT, MR-proADM, CT-proAVP and MR-proANP in the blood plasma were determined using a Kryptor compact plus analyzer (Thermo Fisher Scientific, Germany).

**Results.** Before the operation, MR-proADM (cut off 0.84 nmol/L, sensitivity 75%, specificity 74%, AUC ROC 0.75) had a predictive value in relation to the development of infectious complications, as well as MR-proADM (cut off 2.81 nmol/L, sensitivity 76%, specificity 78%, AUC ROC 0.8) and PCT (cut off 3.17 ng/mL, sensitivity 68%, specificity 71%, AUC ROC 0.78) on the 1st day after the surgery. Among the predictors of mechanical ventilation more than 72 hours MR-proADM (cut off 0.82 nmol/L, sensitivity 73%, specificity 74%, AUC ROC 0.79) had the greatest prognostic value at the preoperative stage, and MR-proANP (cut off 476 pmol/L, sensitivity 70%, specificity 72%, AUC ROC 0.81) and MR-proADM (cut off 2.44 nmol/L, sensitivity 78%, specificity 81%, AUC ROC 0.74) — on the 1st day after the surgery. In relation to stay in the ICU after surgery more than 7 days MR-proADM (cut off 0.82 nmol/L, sensitivity 70%, specificity 74%, AUC ROC 0.71) had the highest predictive value before the operation, and MR-proANP (cut off 360 pmol/L, sensitivity 73%, specificity 74%, AUC ROC 0.83) and MR-proADM (cut off 2.4 nmol/L, sensitivity 67%, specificity 68%, AUC ROC 0.75) — on the 1st day after the surgery. As predictors of multiorgan failure, MR-proADM (cut off 0.93 nmol/L, sensitivity 63%, specificity 65%, AUC ROC 0.74) had the highest predictive value before the operation, and MR-proADM (cut off 3.28 nmol/L, sensitivity 78%, specificity 80%, AUC ROC 0.89) and PCT (cut off 6.7 ng/mL, sensitivity 73%, specificity 76%, AUC ROC 0.84) — on the 1st day after the surgery.

**Conclusion.** The use of biomarkers makes it possible to predict a complicated postoperative period during the preoperative stage and in the early periods after the operation. MR-proADM has the highest predictive value in children of the first year of life with CHD

**Keywords:** biomarkers, PCT, MR-proADM, CT-proAVP, MR-proANP, congenital heart disease, cardiopulmonary bypass.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Popov D.A. — <https://orcid.org/0000-0003-1473-1982>

Khrustalev A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2640-3292>; e-mail: arthrust8@gmail.com

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Popov DA, Khrustalev AA. Prognostic value of new biomarkers in newborns and children with congenital heart disease. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):13-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804113>

## Введение

Пороки развития системы кровообращения занимают значительное место среди всех врожденных заболеваний новорожденных и детей 1-го года жизни, составляя практически  $\frac{1}{3}$  их часть. Основная доля летальных случаев при врожденных пороках сердца (ВПС) при отсутствии необходимого медикаментозного и хирургического лечения приходится на 1-й год жизни ребенка [1]. Пусковым механизмом неблагоприятного исхода, как правило, является прогрессирующая сердечная недостаточность на фоне дефицита сердечного выброса, которая приводит к критической гипоксии тканей и развитию дисфункции жизненно важных органов.

Развитие пренатальной диагностики, совершенствование кардиохирургических вмешательств, а также современные возможности интенсивной терапии позволяют выполнять радикальную коррекцию различных, в том числе самых сложных ВПС в ранние сроки. По данным отечественных авторов, отмечается увеличение количества оперативных вмешательств, выполненных с применением искусственного кровообращения (ИК), в период 2013—2017 гг. Так, у детей 1-го года жизни число операций с ИК в этот период увеличилось на 8%, а у новорожденных — на 22,8% [2].

Ранний послеоперационный период при сложных ВПС в части случаев сопровождается развитием выраженной сердечной недостаточности, требующей интенсивной терапии с проведением ряда инвазивных пособий, что существенно повышает риск присоединения вторичных осложнений и развития полиорганной недостаточности (ПОН). Все это существенно ухудшает состояние пациента и прогноз заболевания в неонатальной кардиохирургии.

Наличие инструментов для прогнозирования тяжести течения раннего послеоперационного периода, применяемых для своевременной коррекции терапии, может снизить риск реализации ряда осложнений и улучшить результаты лечения пациентов. С этой целью традиционно применяются различные прогностические шкалы. Так, для оценки уровня сложности оперативных вмешательств у пациентов с ВПС используется шкала Aristotle Comprehensive Complexity Score (шкала Аристотеля) [3]. Применение этой шкалы дает возможность прогнозировать продолжительность пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) после операции и 30-дневную летальность [4], однако она не позволяет объективно интерпретировать сложность послеоперационного периода и персонафицировать риски пациента [5]. В связи с этим особенно



актуальным становится использование биохимических маркеров, позволяющих как своевременно диагностировать различные патологические состояния, так и прогнозировать развитие осложнений и определять исход заболевания в целом. В идеале такие биомаркеры должны иметь высокую чувствительность и специфичность, быть легко выполнимыми и воспроизводимыми в различных лабораториях, стабильными *in vitro* и приемлемыми по стоимости [6].

За последние годы было идентифицировано значительное количество потенциальных биомаркеров инфекции и сердечной недостаточности, которые были предложены для клинического использования, что подчеркивает сохраняющуюся потребность в точных практических инструментах для диагностических и прогностических целей. Тем не менее ни один из известных в настоящее время биомаркеров не соответствует в полной мере характеристикам идеального. Среди маркеров воспаления наиболее широко используется С-реактивный белок (СРБ). Однако его применение ограничено низкой специфичностью. Увеличение уровня СРБ в плазме крови при воспалительной реакции происходит независимо от причины ее развития. Некоторые авторы предполагают, что СРБ может использоваться в диагностических целях в сочетании с другими биомаркерами, такими как прокальцитонин (ПКТ) [7]. При этом его прогностическая ценность в отношении развития инфекции остается ограниченной, даже если выбраны более высокие пороговые уровни [8]. Использование в качестве маркеров провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов 1 и 6, для диагностики и прогнозирования развития бактериальной инфекции также не всегда возможно ввиду широкого спектра причин неспецифического повышения их концентрации в плазме крови [9].

Одним из сравнительно новых биомаркеров является пресепсин (ПСП) — растворимая укороченная форма макрофагального рецепторного белка CD14 (sCD14-ST). Известно, что повышение его концентрации в плазме крови происходит вследствие активации макрофагов, что отражает интенсивность фагоцитоза. ПСП может использоваться как биомаркер для диагностики сепсиса в комплексе с другими маркерами, однако он не обладает достаточной диагностической ценностью при изолированном применении [10]. Ранее была показана прогностическая ценность ПСП у взрослых и детей при операциях на открытом сердце [11, 12]. В проведенном ранее исследовании [12] была выявлена прогностическая ценность ПСП как предиктора инфекции нижних дыхательных путей у детей 1-го года жизни с ВПС после операций в условиях ИК с чувствительностью 78%, специфичностью 71% и AUC ROC 0,81 при пороговом значении 621 пг/мл. Следует отметить, что у больных с сердечной недостаточностью и острым коронарным синдромом даже в отсутствие инфек-

ции регистрируются высокие уровни ПСП [13]. Также неспецифическое повышение уровня ПСП описано у больных с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе [14]. Это в ряде случаев может существенно затруднять интерпретацию результатов теста на ПСП у больных с ХБП.

ПКТ является широко известным биохимическим маркером бактериальной инфекции, он в наибольшей мере приближается по своим параметрам к характеристикам «идеального» биомаркера. ПКТ — предшественник кальцитонина и не демонстрирует гормональную активность. Это полипептид, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 14,5 кДа. Образуюсь в норме в С-клетках щитовидной железы, он практически полностью трансформируется в кальцитонин, таким образом, у здоровых людей его уровень в плазме крови не превышает 0,1 нг/мл (здесь и далее пороговые значения указываются в соответствии с информацией компании-производителя «Thermo Fisher Scientific», Германия, приведенной в инструкциях к соответствующим тестовым наборам). Повышение уровня ПКТ в плазме крови специфично для бактериальной инфекции и сепсиса и происходит преимущественно под воздействием эндотоксина и провоспалительных цитокинов. Существенного увеличения уровня ПКТ при вирусных и грибковых инфекциях не наблюдается. Уже длительное время тест на ПКТ является «золотым стандартом» для диагностики и мониторинга бактериальной инфекции и сепсиса, также он может использоваться и с прогностическими целями, в частности в отношении развития инфекционных осложнений, ПОН и летальности у кардиохирургических больных [6].

В последние годы в практику приходят новые биомаркеры, обладающие высокой прогностической ценностью при ряде патологических состояний. В этом отношении большой интерес представляет использование среднерегионарного проадреномедулина (MR-proADM) при инфекции и ПОН, а также копептина (С-концевого провазопрессина — СТ-proAVP) и среднерегионарного предсердного натрийуретического пропептида (MR-proANP) при сердечной недостаточности и прочих ассоциированных состояниях.

MR-proADM — сравнительно новый биомаркер, используемый для диагностики и прогнозирования исхода при бактериальной инфекции и ПОН. Адреномедулин (ADM) — пептид, состоящий из 52 аминокислот, относится к семейству кальцитонина и синтезируется во многих тканях и органах, в большей степени в мозговом веществе надпочечников. Было показано, что он имеет ряд физиологических функций, включая иммуномодулирующую, бактерицидную и диуретическую. Его выраженные сосудорасширяющий и гипотензивный эффекты связаны с повышением уровня циклического аденозинмоно-

фосфата и последующим образованием оксида азота. Показана положительная связь между повышением уровня ADM в плазме и увеличением уровня норадреналина, что в конечном итоге приводит к снижению системного артериального давления [15]. Надежное измерение ADM в крови затруднено вследствие его низких концентраций, короткого периода полувыведения (около 22 мин), быстрого разложения протеазами и связывания с факторами комплемента. Для решения этих проблем предложено измерение уровня MR-ргоADM, представляющего собой фрагмент молекулы ргоADM и состоящего из 48 аминокислот. MR-ргоADM отщепляется от ргоADM в соотношении 1:1 с ADM и, следовательно, пропорционально отражает уровень последнего [16]. Среднее пороговое значение MR-ргоADM в плазме крови здоровых взрослых составляет 0,39 нмоль/л. Основные работы, посвященные изучению MR-ргоADM, описывают положительные результаты его применения как биомаркера сердечной недостаточности [17], ПОН и сепсиса [18]. Также показана возможность его использования для стратификации риска при неонатальном сепсисе [19].

СТ-ргоAVP — гликопептид, состоящий из 39 аминокислот, представляет собой C-концевой фрагмент предшественника аргинина — вазопрессина. Прямое определение вазопрессина, как и ADM, связано с отдельными трудностями из-за его нестабильности и короткого периода полувыведения. СТ-ргоAVP отражает продукцию вазопрессина и является более специфичным маркером острого эндогенного стресса по сравнению с кортизолом, связанным с циркадианным ритмом [20]. Уровень СТ-ргоAVP у здоровых взрослых зависит от половой дифференциации и в среднем составляет от 6,6 пмоль/л у мужчин и менее 5 пмоль/л у женщин. В литературе описаны результаты изучения диагностической и прогностической ценности СТ-ргоAVP при заболеваниях сердечно-сосудистой системы (острый коронарный синдром, стабильная ишемическая болезнь сердца, застойная сердечная недостаточность), а также при геморрагическом шоке [20, 21]. Повышенный уровень СТ-ргоAVP может являться предиктором летальности при сердечной недостаточности, позволяя стратифицировать пациентов по группам низкого, среднего и высокого риска [22]. Также результаты исследования показали, что уровень СТ-ргоAVP увеличивается у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей [23], сепсисом и септическим шоком [24].

Предсердный натрийуретический пептид в норме имеет ряд важных физиологических функций, регулируя диастолическое артериальное давление, диурез, натрийурез. Он синтезируется кардиомиоцитами преимущественно в предсердиях, в ответ на увеличение давления в камерах сердца. Среднерегионарный фрагмент его предшественника (MR-ргоANP) является более стабильным и удобным для определения

в сыворотке и плазме крови [25]. Средняя нормальная концентрация MR-ргоANP в плазме крови у здоровых взрослых составляет 46,1 пмоль/л. Концентрация MR-ргоANP значительно повышается при сердечной недостаточности и хорошо коррелирует с напряжением стенок желудочка и тяжестью заболевания [26]. Ряд исследований [25, 27] продемонстрировал, что MR-ргоANP эквивалентен или превосходит мозговой предсердный пептид при прогнозировании риска развития сердечной недостаточности.

Следует отметить, что в отличие от ПКТ, для которого определены четкие значения его плазменной концентрации при соответствующих клинических состояниях во всем возрастном диапазоне пациентов, приведенные средние пороговые значения MR-ргоADM, СТ-ргоAVP и MR-ргоANP носят ориентировочный характер и должны быть валидированы в отношении тестируемой популяции. Нормы данных биомаркеров для детей не установлены.

Основные работы по изучению вышеперечисленных биомаркеров выполнены применимо к взрослым пациентам; их периоперационная динамика, диагностическая и прогностическая ценность у новорожденных и детей раннего возраста, перенесших операции на сердце в условиях ИК, в настоящее время практически не изучены, что и явилось целью настоящего исследования.

## Материал и методы

В одноцентровое проспективное исследование были включены 60 детей, нуждающихся в радикальной коррекции ВПС в условиях ИК. Исходная клиническая характеристика пациентов и виды выполненных операций приведены в **табл. 1** и **2**. *Критериями включения пациентов в исследование* были: возраст до 1 года, планируемая операция с ИК, исходное отсутствие у пациентов клинических признаков инфекции и ПОН, потребности в инвазивной респираторной поддержке, инфузии инотропных и вазоактивных препаратов.

Всем пациентам, помимо рутинных клинико-лабораторных показателей, в динамике до операции, далее на 1, 2, 3-и и 6-е сутки после хирургического вмешательства определяли уровни ПКТ, MR-ргоADM, СТ-ргоAVP и MR-ргоANP в плазме крови с помощью анализатора Kryptor compact plus и соответствующих тестовых наборов («Thermo Fisher Scientific», Германия).

В зависимости от развития в послеоперационном периоде инфекционных осложнений, ПОН, потребности в пролонгированной искусственной вентиляции легких (ИВЛ) более 72 ч, а также пребывания в ОРИТ свыше 7 сут из общей выборки выделены группы больных, у которых была исследована прогностическая ценность указанных выше биомаркеров в отношении развития соответствующей

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов (n=60)

Характеристика	Значение
Возраст, сут	99 [10,7; 234]
Пол, м/ж	37/23
Масса тела, кг	4,5 [3,2; 6,8]
Время ИК, мин	149 [109; 200]
Время пережатия аорты, мин	71 [52; 93]

Примечание. Здесь и в табл. 3, 5, 7, 9: данные указаны в виде медианы и интерквартильного интервала (Ме [25; 75]), если не указано иное.

Таблица 2. Виды выполненных операций

Вид оперативного пособия	Количество операций	
	абс.	%
Радикальная коррекция		
транспозиции магистральных сосудов	13	21,7
тотального аномального дренажа легочных вен	10	16,7
тетрады Фалло	9	15
общего открытого атриовентрикулярного канала	8	13,3
транспозиции магистральных сосудов с дефектом межжелудочковой перегородки	5	8,3
общего артериального ствола	4	6,7
атрезии легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки	4	6,7
синдрома Бланда—Уайта—Гарленда	3	5
коарктации аорты с дефектом межжелудочковой перегородки	2	3,3
изолированного стеноза клапана легочной артерии	2	3,3
Всего	60	100

ющих состояний. В связи с тем, что эти состояния зачастую являются взаимозависимыми (например, развитие и прогрессирование инфекции приводят к развитию ПОН и пролонгированию пребывания больного на ИВЛ в ОРИТ и *vice versa*), в ряде случаев в выделенные группы входили пациенты с их сочетанием.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Microsoft Excel 2016 и IBM SPSS Statistics 22. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Ме [25; 75]), при сравнении данных использован *U*-тест Манна—Уитни. Значения  $p < 0,05$  приняты статистически значимыми. Для выявления прогностической ценности биомаркеров использовался ROC-анализ, в который включали биомаркеры, значения которых статистически значимо различались между группами больных с соответствующими состояниями/осложнениями и не имеющих таковых. Определялись следующие параметры: AUC ROC (area under ROC curve) — площадь под кривой (характеризует диагностическую и прогностическую ценность показателя: 0,9—1 — отличная; 0,8—0,9 — очень хорошая; 0,7—0,8 — хорошая; 0,6—0,7 — средняя; 0,6 и менее — неудовлетворительная), доверительный интервал (ДИ),

чувствительность и специфичность теста при соответствующих точках отсечения (cut-off).

## Результаты

### Предикторы инфекционных осложнений

У 32 (53,3%) из 60 пациентов в раннем послеоперационном периоде (в среднем на 3—6-е сутки) развилась инфекция нижних дыхательных путей: у 14 — ИВЛ-ассоциированная пневмония, у 12 — трахеобронхит, у 6 — ИВЛ-ассоциированная пневмония и сепсис. У пациентов с развившимися в последующем инфекционными осложнениями отмечались статистически значимо более высокие уровни MR-proADM до операции, которые сохранялись на протяжении последующего периода наблюдения (табл. 3). Статистически значимых различий по уровню лейкоцитов в крови у пациентов, послеоперационный период у которых протекал с инфекционными осложнениями, и у больных без признаков инфекции в течение всего периода исследования не наблюдалось. Данные ROC-анализа представлены в табл. 4. По данным исследования, на дооперационном этапе в отношении развития инфекционных осложнений прогностической ценностью обладал маркер MR-proADM (AUC ROC 0,75), а в 1-е сутки после операции — MR-proADM и ПКТ (AUC ROC 0,8 и 0,78 соответственно).

Таблица 3. Предикторы инфекционных осложнений

Показатель	Инфекционное осложнение	До операции	После операции, сут			
			1-е	2-е	3-и	6-е
ПКТ, нг/мл	Есть	0,2 [0,1; 0,8]	16,7 [2,9; 81]**	52 [20; 143]**	43 [17; 146]**	3,5 [2,1; 27]**
	Нет	0,09 [0,05; 0,12]	0,6 [0,14; 4,7]	4,8 [2,6; 10,9]	2,5 [1,2; 5]	0,3 [0,12; 0,5]
MR-proADM, нмоль/л	Есть	1,2 [0,8; 1,5]*	3,9 [3,1; 7]**	6 [3,8; 8,2]**	4 [2; 7,9]**	2,3 [1,5; 5,6]**
	Нет	0,7 [0,6; 0,9]	2,2 [1,5; 2,6]	1,8 [1; 2,6]	1,1 [0,9; 1,8]	0,8 [0,7; 1]
Лейкоциты, $1 \cdot 10^9/\text{л}$	Есть	10 [8; 13]	9 [6; 13]	17 [12; 21]	22 [14; 29]	16 [12; 23]
	Нет	8 [6; 11]	10 [7; 14]	18 [15; 21]	18 [14; 21]	13 [10; 17]

Примечание. Здесь и в табл. 5, 7 и 9: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,001$ .

Таблица 4. Результаты ROC-анализа для предикторов развития инфекционных осложнений

Маркер	Точка наблюдения	Cut-off	AUC ROC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПКТ, нг/мл	1-е сутки после операции	3,17	0,78 (0,67–0,9)	68	71
MR-proADM, нмоль/л	До операции	0,84	0,75 (0,6–0,89)	75	74
	1-е сутки после операции	2,81	0,8 (0,69–0,92)	76	78

Таблица 5. Предикторы длительности ИВЛ

Маркер	Длительность ИВЛ, ч	До операции	После операции, сут			
			1-е	2-е	3-и	6-е
ПКТ, нг/мл	<72	0,09 [0,05; 0,12]	1,48 [0,15; 6,7]	4,8 [2,7; 11,5]	2,7 [1,4; 5]	0,27 [0,15; 0,6]
	>72	0,2 [0,09; 0,6]	7,3 [1,27; 38]*	46 [13; 128]**	35,7 [14; 140]**	3,3 [1,1; 25]**
MR-proADM, нмоль/л	<72	0,67 [0,6; 0,8]	1,56 [1,2; 2,4]	1,6 [0,9; 2,2]	1 [0,9; 1,5]	0,87 [0,7; 1]
	>72	0,98 [0,8; 1,5]**	3,42 [2,5; 6]**	5,7 [3; 7,4]**	3,6 [2,1; 7,9]**	2,2 [1,5; 5,6]**
СТ-proAVP, пмоль/л	<72	16 [5,9; 22]	87 [40; 363]	68 [40; 118]	45 [17; 71]	18 [10; 21]
	>72	23,9 [14,7; 77]*	206 [114; 501]*	152 [109; 312]**	143 [46; 284]**	137 [84; 208]**
MR-proANP, пмоль/л	<72	143 [107; 418]	222 [193; 484]	355 [209; 505]	270 [237; 526]	327 [245; 496]
	>72	618 [515; 893]*	665 [401; 1661]**	961 [492; 1373]*	717 [396; 1422]*	562 [400; 2046]*

#### Предикторы длительности ИВЛ

Длительность ИВЛ после операции составила 96 [48; 240] ч (минимум 8 ч, максимум 1680 ч). У 32 (53,3%) из 60 пациентов применяли пролонгированную ИВЛ более 72 ч. В этой группе пациентов еще до операции отмечались статистически значимо более высокие уровни MR-proADM, СТ-proAVP и MR-proANP, сохраняющиеся на протяжении всего периода исследования (табл. 5). По данным ROC-анализа (табл. 6), в качестве предикторов ИВЛ более 72 ч наибольшей прогностической ценностью на дооперационном этапе обладал MR-proADM (AUC ROC 0,79), а в первые послеоперационные сутки — MR-proANP (AUC ROC 0,81) и MR-proADM (AUC ROC 0,74).

#### Предикторы продолжительности пребывания в ОРИТ

Пребывание больных в ОРИТ составило 156 [81; 300] ч (минимум 24 ч, максимум 1700 ч), при этом 30 (50%) пациентов находились в ОРИТ более 168 ч (7 сут). В этой группе до операции также отмечались статистически значимо более высокие уровни MR-proADM и MR-proANP, которые сохранялись

на протяжении всего периода наблюдения (табл. 7). В отношении пролонгированного пребывания в ОРИТ свыше 7 сут наибольшей прогностической ценностью до операции обладал MR-proADM (AUC ROC 0,71), а в 1-е послеоперационные сутки — MR-proANP и MR-proADM (AUC ROC 0,83 и 0,75 соответственно) (табл. 8).

#### Предикторы развития ПОН

У 21 (35%) пациента послеоперационный период осложнился развитием ПОН (сердечная, дыхательная и почечная недостаточность). До операции в группе пациентов с развившейся впоследствии ПОН отмечались статистически значимо более высокие уровни MR-proADM и MR-proANP. С 1-х послеоперационных суток и далее в течение остального периода наблюдения уровни всех исследуемых биомаркеров были статистически значимо выше у пациентов с ПОН (табл. 9). По данным ROC-анализа, до операции наибольшей прогностической ценностью в отношении развития ПОН обладал MR-proADM (AUC ROC 0,74), а в 1-е послеоперационные сутки — MR-proADM и ПКТ (AUC ROC 0,89 и 0,84 соответственно) (табл. 10).

Таблица 6. Результаты ROC-анализа для предикторов длительности ИВЛ

Показатель	Точка наблюдения	Cut-off	AUC ROC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПКТ, нг/мл	1-е сутки после операции	3,17	0,71 (0,57–0,85)	60	67
MR-proADM, нмоль/л	До операции	0,82	0,79 (0,66–0,92)	73	74
СТ-proAVP, пмоль/л	1-е сутки после операции	2,44	0,74 (0,57–0,85)	78	81
СТ-proAVP, пмоль/л	До операции	18	0,66 (0,5–0,82)	58	65
MR-proANP, пмоль/л	1-е сутки после операции	168	0,65 (0,48–0,82)	57	57
MR-proANP, пмоль/л	До операции	378	0,72 (0,58–0,87)	68	70
MR-proANP, пмоль/л	1-е сутки после операции	476	0,81 (0,67–0,94)	70	72

Таблица 7. Предикторы длительности пребывания в ОРИТ

Маркер	Длительность в ОРИТ, сут	До операции	После операции, сут			
			1-е	2-е	3-и	6-е
ПКТ, нг/мл	<7	0,08 [0,05; 0,12]	1,37 [0,19; 6]	5,1 [2,7; 11,8]	2,8 [1,2; 9,9]	0,27 [0,15; 0,63]
	>7	0,15 [0,09; 0,6]	5,3 [0,4; 27]*	35 [13; 100]**	26 [7,4; 113]**	3 [0,8; 19]**
MR-proADM, нмоль/л	<7	0,67 [0,6; 0,82]	2,2 [1,3; 2,5]	1,76 [1; 2,5]	1 [0,9; 2,2]	0,92 [0,72; 1]
	>7	0,93 [0,8; 1,5]*	3,3 [2,1; 4,2]*	4,5 [2,1; 6,5]**	2,7 [1,7; 6,1]*	1,78 [1; 3]**
СТ-proAVP, пмоль/л	<7	18,5 [9; 30]	158 [87; 280]	104 [56; 152]	49 [28; 86]	17 [12,9; 24]
	>7	24 [14; 87]	181 [59; 487]	144 [70; 234]	132 [39; 202]*	134 [56; 185]**
MR-proANP, пмоль/л	<7	142 [108; 402]	220 [148; 361]	408 [213; 731]	270 [237; 526]	318 [238; 403]
	>7	458 [311; 800]*	618 [382; 912]**	605 [416; 1308]*	513 [361; 1090]*	513 [393; 964]*

Таблица 8. Результаты ROC-анализа для предикторов длительности пребывания в ОРИТ

Маркер	Точка наблюдения	Cut-off	AUC ROC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПКТ, нг/мл	1-е сутки после операции	3	0,63 (0,47–0,79)	58	59
MR-proADM, нмоль/л	До операции	0,82	0,71 (0,55–0,87)	70	74
MR-proADM, нмоль/л	1-е сутки после операции	2,4	0,75 (0,60–0,89)	67	68
MR-proANP, пмоль/л	До операции	312	0,69 (0,52–0,85)	71	71
MR-proANP, пмоль/л	1-е сутки после операции	360	0,83 (0,71–0,96)	73	74

## Обсуждение

Помимо диагностики различных патологических состояний, ряд биомаркеров обладает прогностической значимостью в отношении их развития, что открывает возможности путем упреждающих действий улучшать результаты лечения. Актуальным вопросом является стратификация риска развития осложнений в раннем периоперационном периоде. Период новорожденности, выраженная сердечная недостаточность, инфекционные осложнения, а также легочные осложнения неинфекционной этиологии связаны с пролонгированием ИВЛ после операции в условиях ИК [28], а также с возрастанием длительности пребывания в ОРИТ. В настоящем исследовании у пациентов с длительностью пребывания в ОРИТ более 7 сут частота развития инфекционных осложнений составила 23 (76,6%) случая против 9 (30%) случаев при менее длительной потребности в интенсивной терапии;  $p=0,009$ .

Ранее была показана возможность применения ПКТ как предиктора инфекционных осложнений, ПОН и летальности у кардиохирургических больных [6]. В настоящей работе были выявлены новые про-

гностические возможности теста на ПКТ как предиктора длительности ИВЛ и пролонгированного пребывания в ОРИТ с 1-х послеоперационных суток.

По данным многоцентрового исследования TRIAGE [29], сочетание клинических данных с результатами определения уровня MR-proADM при поступлении в ОРИТ позволяет проводить раннюю и более адекватную стратификацию риска длительного пребывания пациента в отделении, что в дальнейшем позволяет снизить количество осложнений и летальность. В исследовании TRIAGE наибольшую прогностическую ценность как предиктора длительности пребывания в ОРИТ у пациентов в детской кардиохирургической реанимации продемонстрировал MR-proADM (чувствительность 70%, специфичность 74% до операции). Полученные в настоящей работе данные согласуются с выводами исследования TRIAGE — наибольшая прогностическая ценность в качестве предиктора длительности пребывания пациента в ОРИТ выявлена у MR-proADM. Также представляет интерес определение уровня MR-proANP в плазме крови до операции, что может быть использовано при создании

Таблица 9. Предикторы развития ПОН

Маркер	ПОН	До операции	После операции, сут			
			1-е	2-е	3-и	6-е
ПКТ, нг/мл	Есть	0,23 [0,114; 0,58]	27 [6; 137]**	100 [43; 189]**	120 [42; 210]**	25 [4,8; 40]**
	Нет	0,1 [0,05; 0,2]	2,2 [1,5; 2,8]	8,1 [3; 16]	3,95 [1,7; 12]	0,5 [0,18; 1,45]
MR-proADM, нмоль/л	Есть	1,4 [0,8; 1,6]*	5,7 [3,5; 9,2]**	6,5 [4,8; 11,4]**	7 [2,8; 8,7]**	4,7 [1,8; 18]**
	Нет	0,77 [0,6; 1]	2,2 [1,5; 2,8]	1,9 [1,5; 2,8]	1,45 [0,9; 2,6]	1 [0,8; 1,45]
СТ-proAVP, пмоль/л	Есть	21 [13; 87]	510 [189; 708]*	312 [170; 572]**	284 [143; 458]**	186 [99; 1200]**
	Нет	18 [11; 35]	129 [49; 376]	94 [53; 138]	56 [22; 91]	21 [16; 125]
MR-proANP, пмоль/л	Есть	631 [424; 910]*	1585 [579; 2043]*	1194 [915; 518]**	780 [615; 2826]*	2130 [629; 037]**
	Нет	312 [112; 654]	403 [218; 679]	428 [213; 764]	427 [241; 722]	370 [245; 495]

Таблица 10. Результаты ROC-анализа для предикторов развития ПОН

Маркер	Точка наблюдения	Cut-off	AUC (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %
ПКТ, нг/мл	1-е сутки после операции	6,7	0,84 (0,73—0,95)	73	76
MR-proADM, нмоль/л	До операции	0,93	0,74 (0,61—0,88)	63	65
	1-е сутки после операции	3,28	0,89 (0,8—0,97)	78	80
СТ-proAVP, пмоль/л	1-е сутки после операции	271	0,76 (0,63—0,89)	66	69
MR-proANP, пмоль/л	До операции	506	0,67 (0,5—0,84)	60	63
	1-е сутки после операции	656	0,78 (0,65—0,91)	66	68

комплексной прогностической модели, включающей MR-proADM, ПКТ и MR-proANP и позволяющей улучшить характеристики данных тестов в отдельности.

Согласно концепции «Сепсис-3», введено новое определение сепсиса как остро развившейся жизнеугрожающей органной дисфункции вследствие нарушения регуляции ответа организма на инфекцию [30]. Выявленное в настоящем исследовании повышение уровня MR-proADM в плазме крови в случаях развития инфекционных осложнений и сепсиса, характерное для ПОН, может быть использовано совместно с результатами ПКТ-теста для дифференциальной диагностики «инфекционной» ПОН (сепсиса) и ПОН, развившейся вследствие других причин.

## Вывод

Использование биомаркеров позволяет прогнозировать осложненное течение послеоперационного периода. Наибольшей прогностической ценностью у детей 1-го года жизни с ВПС обладает MR-proADM, позволяющий на дооперационном этапе и в 1-е сутки после операции определять пациентов с повышенным риском развития инфекционных осложнений и ПОН, а также больных, которым потребуются более длительная ИВЛ и пролонгированное пребывание в ОРИТ.

**Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бокерия Л.А., Ступаков И.Н., Самородская И.В., Болотова Е.В., Очерет Т.С. Общие тенденции показателей заболеваемости врожденными пороками сердца населения Российской Федерации. *Бюллетень НИИССХ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2007;8(5):28-34. Bokeriya LA, Stupakov IN, Samorodskaya IV, Bolotova EV, Ocheret TS. Obshchie tendencii pokazatelej zaboлеваemosti vrozhdennymi porokami serdca naseleniya Rossijskoj Federacii. *Byulleten' NCSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN*. 2007;8(5):28-34. (In Russ.).
2. Бокерия Л.А., Гудкова Р.Г., Милюевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия — 2016. *Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения*. М.: НМИССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2017. Bokeriya LA, Gudkova RG, Milievskaya EB, Kudzoeva ZF, Pryanishnikov VV. Serdechno-sosudistaya hirurgiya — 2016. *Bolezni i vrozhdennye anomalii sistemy krovoobrashcheniya*. М.: NMISSKH im. A.N. Bakuleva MZ RF; 2017. (In Russ.).
3. Aristotle Institute, USA. Ссылка активна на 31.05.19. <http://www.aristotleinstitute.com>
4. Bojan M, Gerelli S, Gioanni S, Pouard P, Pascal V. The Aristotle Comprehensive Complexity Score Predicts Mortality and Morbidity After Congenital Heart Surgery. *Ann Thorac Surg*. 2011;91:1214-1221. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2011.04.056>
5. Волков С.А., Зеленикин М.А., Вульф К.А., Нармания И.Т., Гушчин Д.К. Шкала Аристотеля в оценке качества хирургического лечения детей с врожденными пороками сердца. *Бюллетень Научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания»*. 2016; 4:41-42. Volkov SA, Zelenikin MA, Vul'f KA, Narmaniya IT, Gushchin DK. SHkala Aristotelya v ocenke kachestva hirurgicheskogo lecheniya detej s vrozhdennymi porokami serdca. *Byulleten' Nauchnogo cen-*

- tra serdechno-sosudistoj hirurgii im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistye zabolevaniya». 2016;4:41-42. (In Russ.).
6. Попов Д.А. Современные аспекты клинического применения теста на прокальцитонин. *Клиническая патофизиология*. 2015;3:2-8.  
Popov DA. Sovremennye aspekty klinicheskogo primeneniya testa na prokal'citonin. *Klinicheskaya patofiziologiya*. 2015;3:2-8. (In Russ.).
  7. Castelli GP, Pognani C, Meisner M, Stuani A, Bellomi D, Sgarbi L. Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction. *Crit Care*. 2004;8:234-242.  
<https://doi.org/10.1186/cc2877>
  8. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci*. 2009;337(4):248-255.  
<https://doi.org/10.1097/MAJ.0b013e31818af6de>
  9. Kojic D, Siegler BH, Uhle F, Lichtenstem C, Nawroth PP, Weigand MA, Hofer S, Brenner T. Are there new approaches for diagnosis, therapy guidance and outcome prediction of sepsis? *World J Exp Med*. 2015;5(2):50-63.  
<https://doi.org/10.5493/wjem.v5.i2.50>
  10. Zhang J, Hu Z, Song J, Shao J. Value of Presepsin for Sepsis. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(47):2158.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>
  11. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овseenko С.Т., Абрамян М.В., Подшеколдина О.О., Ярустовский М.Б. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2013;3:30-35.  
Popov DA, Plyushch MG, Ovseenko ST, Abramyan MV, Podshchekoldina OO, Yarustovskij MB. Monitoring urovnya sCD14-ST (presepsina) v perioperacionnom periode u kardiohirurgicheskikh bol'nyh. *Anestezjologiya i reanimatologiya*. 2013;3:30-35. (In Russ.).
  12. Khrustalev A, Popov D, Plyushch M, Podshchekoldina O. Modern Biomarkers as Predictors of Postoperative Lower Respiratory Tract Infection Development in Newborns and Children with Congenital Heart Diseases. M.: The 26th Annual Meeting of the Asian Society for Cardiovascular and Thoracic Surgery; 2018. Ссылка активна на 31.05.19. <https://ascvts2018.org/personal/reports/4557>
  13. Spanuth E, Hess G, Giannitsis E. Presepsin (sCD14-ST) and ST2 as Prognostic Markers in Acute Heart Failure. *Clin Chim Acta*. 2015;450:169-175.
  14. Nagata T, Yasuda Y, Ando M, Abe T, Katsuno T, Kato S, Tsuboi N, Matsuo S, Maruyama S. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One*. 2015;10(6):0129159.
  15. Krzeminski K. The role of adrenomedullin in cardiovascular response to exercise — a review. *J Hum Kinet*. 2016;53:127-142.  
<https://doi.org/10.1515/hukin-2016-0017>
  16. Morgenthaler NG, Struck J, Alonso C, Bergmann A. Measurement of midregional proadrenomedullin in plasma with an immunoluminometric assay. *Clin Chem*. 2005;51:1823-1829.  
<https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.051110>
  17. Voors AA, Kremer D, Geven C, Ter Maaten JM, Struck J, Bergmann A, et al. Adrenomedullin in heart failure: pathophysiology and therapeutic application. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:163-171.  
<https://doi.org/10.1002/ehfj.1366>
  18. Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Ann Transl Med*. 2016;4:329.  
<https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.65>
  19. Fahmey SS, Mostafa H, Elhafeez NA, Hussain H. Diagnostic and prognostic value of proadrenomedullin in neonatal sepsis. *Korean J Pediatr*. 2018;61(5):156-159.  
<https://doi.org/10.3345/kjp.2018.61.5.156>
  20. Dobsa L, Edozien KC. Copeptin and its potential role in diagnosis and prognosis of various diseases. *Biochem Med (Zagreb)*. 2013;23(2):172-192.  
<https://doi.org/10.11613/BM.2013.021>
  21. Parizadeh SM, Ghandehari M, Parizadeh MR, Ferns GA, Ghayour-Mobarhan M, Avan A, Hassanian SM. The diagnostic and prognostic value of copeptin in cardiovascular disease, current status, and prospective. *Cell Biochem*. 2018;119(10):7913-7923.  
<https://doi.org/10.1002/jcb.27093>
  22. Zhong Y, Wang R, Yan L, Lin M, Liu X, You T. Copeptin in heart failure: Review and meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2017;475:36-43.  
<https://doi.org/10.1016/j.cca.2017.10.001>
  23. Muller B, Morgenthaler N, Stolz D, Schuetz P, Müller C, Bingisser R, Bergmann A, Tamm M, Christ-Crain M. Circulating levels of copeptin, a novel biomarkers, in lower respiratory tract infections. *Eur J of Clinical Invest*. 2007;37(2):145-152.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01762.x>
  24. Palmiere C, Augsburg M. Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths. *Peptides*. 2014;59:75-80.  
<https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.07.011>
  25. Kun Cui, Wei Huang, Jinqi Fan, Han Lei. Midregional pro-atrial natriuretic peptide is a superior biomarker to N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart failure patients with preserved ejection fraction. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(36):e12277.  
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000012277>
  26. Januzzi JL Jr. Natriuretic peptides as biomarkers in heart failure. *J Investig Med*. 2013;61(6):950-955.  
<https://doi.org/10.2310/JIM.0b013e3182946b69>
  27. Miller WL, Hartman KA, Grill DE, Struck J, Bergmann A, Jaffe AS. Serial measurements of midregion proANP and copeptin in ambulatory patients with heart failure: incremental prognostic value of novel biomarkers in heart failure. *Heart*. 2012;98(5):389-394.  
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300823>
  28. Polito A, Paterno E, Costello JM, Salvin JW, Emami SM, Rajagopal S, Laussen PC, Thiagarajan RR. Perioperative factors associated with prolonged mechanical ventilation after complex congenital heart surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e122-126.  
<https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e912bd>
  29. Schuetz Ph, Hausfater P, Amin D, Amin A, Haubitz S, Faessler L, Kutz A, Conca A, Reutlinger B, Canavaggio P, Sauvin G, Bernard M, Huber A, Mueller B; TRIAGE Study group. Biomarkers from distinct biological pathways improve early risk stratification in medical emergency patients: the multinational, prospective, observational TRIAGE study. *Critical Care*. 2015;19:377.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-015-1098-z>
  30. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, Rubenfeld G, Kahn JM, Shankar-Hari M, Singer M, Deutschman CS, Escobar GJ, Angus DC. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-774.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2016.0288>

Поступила 04.06.19

Received 04.06.19

Принята к печати 31.07.19

Accepted 31.07.19

## Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы)

© Д.Е. КУТЕПОВ<sup>1,2</sup>, И.Н. ПАСЕЧНИК<sup>1</sup>, М.Г. ВЕРШИННИНА<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Сепсис и септический шок (СШ) остаются важной проблемой медицины, поскольку являются одной из наиболее частых причин смерти в отделении интенсивной терапии. Согласно данным литературы, внутрибольничная летальность от сепсиса колеблется в пределах 14—41%. Сепсис запускает каскад клеточных и иммунологических реакций, главную роль в которых играют эндотоксин (ЭТ) и провоспалительные цитокины. Массивный выброс ЭТ и провоспалительных цитокинов приводит к тканевому и капиллярному повреждению, вызывая нарушение микроциркуляции, генерализованную вазодилатацию, что в итоге приводит к циркуляторную и тканевую гипоксию и полиорганную недостаточность (ПОН) с высокой летальностью. В настоящее время методом, который может снизить летальность больных с сепсисом/СШ, является сорбция ЭТ. Цель обзора — обобщение результатов применения экстракорпоральной сорбции ЭТ и цитокинов как одного из методов терапии сепсиса/СШ. В обзоре представлены данные зарубежных и отечественных авторов о результатах применения сорбционных методик у больных сепсисом/СШ. Анализ мировой литературы показал, что на сегодняшний день наиболее эффективным и широко используемым в клинической практике является картридж с иммобилизованным полимиксином В. Часть сорбентов находится в стадии клинических исследований и накопления полученных результатов. Перспективным и многообещающим является использование сорбентов, способных элиминировать цитокины, участвующие в развитии ПОН. Таким образом, представленные данные литературы показывают, что в настоящее время сорбция ЭТ и цитокинов является методом, позволяющим улучшить результаты лечения больных сепсисом/СШ.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, эндотоксин, цитокины, сорбция эндотоксина и цитокинов.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кутепов Д.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>

Пасечник И.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>

Вершинина М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кутепов Д.Е., Пасечник И.Н., Вершинина М.Г. Современные возможности лечения сепсиса на основе сорбционных методик (обзор литературы). *Лабораторная служба*. 2019;8(4):22-28. <https://doi.org/10.17116/labs2019804122>

## Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review)

© D.E. KUTEPOV<sup>1,2</sup>, I.N. PASECHNIK<sup>1</sup>, M.G. VERSHININA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Clinical Hospital No1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia

### ABSTRACT

Sepsis and septic shock remain an important medical problem, as they are one of the most common causes of death in the intensive care unit. In-hospital mortality ranges from 14 to 41% according to various literature sources. Sepsis triggers a cascade of cellular and immunological reactions, in which endotoxin and proinflammatory cytokines play an important role. Massive release of endotoxin and Pro-inflammatory cytokines leads to tissue and capillary damage, causing microcirculation disorders, generalized vasodilation. This eventually leads to circulatory and tissue hypoxia and organ failure with high mortality. Currently, the method that can reduce the mortality of patients with sepsis/septic shock is endotoxin sorption. The purpose of the review is to summarize the results of the use of extracorporeal sorption of endotoxin and cytokines as one of the methods of therapy of sepsis/septic shock. The literature review presents the data of foreign and domestic authors on the results of the application of sorption techniques in patients with sepsis/septic shock. Analysis of the world literature has shown that today the most effective and widely used in clinical practice is a cartridge with immobilized polymyxin B. some sorbents are still in the stage of clinical research and accumulation of the results. Promising and promising is the use of sorbents capable of eliminating cytokines involved in the development of multi-organ failure. Thus, the presented literature data indicate that currently the sorption of endotoxin and cytokines is a method to improve the results of treatment of patients with sepsis/septic shock.

**Keywords:** sepsis, septic shock, endotoxin, cytokines, sorption of endotoxin and cytokines.

**Автор, ответственный за переписку:** Кутепов Дмитрий Евгеньевич — e-mail: [Kutepovde@gmail.com](mailto:Kutepovde@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>

**Corresponding author:** Kutepov D.E. — e-mail: [Kutepovde@gmail.com](mailto:Kutepovde@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>



**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**Kutepov D.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7236-6288>Pasechnik I.N. — <https://orcid.org/0000-0002-8121-4160>Vershina M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>**TO CITE THIS ARTICLE:**Kutepov DE, Pasechnik IN, Vershinina MG. Current treatment options for sepsis based on sorption methods (review). *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):22-28. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804122>

Повышенное внимание к сепсису и септическому шоку (СШ) со стороны клиницистов и специалистов по лабораторной диагностике обусловлено следующими причинами: увеличением числа случаев, высоким уровнем летальности и сложностями при установлении диагноза.

Согласно данным литературы, в США ежегодно диагностируется 650–750 случаев сепсиса на 100 тыс. населения, СШ развивается в 58% случаев [1]. Число больных сепсисом в Европе варьирует от 79 в Словакии до 295 случаев на 100 тыс. населения в Нидерландах [2–5].

Прогноз при сепсисе зачастую непредсказуем, летальность даже в ведущих клиниках развитых стран достигает 40%, а при СШ — 80–90% [6].

Необходимо констатировать, что внутрибольничная летальность при сепсисе остается на высоком уровне, несмотря на современные возможности медицины. По данным международного многоцентрового исследования Sepsis Occurrence In Acutely ill Patients (SOAP) (представлены результаты 198 европейских медицинских центров), средняя внутрибольничная летальность составила 24,1% (от 14% в Швейцарии до 41% в Португалии) [7]. Результаты другого многоцентрового исследования — Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS) показали, что внутрибольничная летальность достигает 49,6% [8].

По данным Европейского эпидемиологического проспективного исследования SOAP, первичный очаг при сепсисе в 68% случаев локализуется в легких, в 22% — в брюшной полости [3]. Имеются определенные особенности развития источника первичного очага инфекции в зависимости от региона мира. В частности, в странах Западной Европы и Северной Америке в качестве источника преобладают легкие и брюшная полость. В странах Восточной Европы, включая 8 центров из России, очагами первичной инфекции были легкие и мочевыводящие пути [9].

Представление о патогенезе сепсиса и методах его лечения за последние 30 лет неоднократно менялись. В 2016 г. были приняты новые консенсусные дефиниции сепсиса (Сепсис-3) и СШ, авторами которых являлись эксперты Society of Critical Care Medicine (SCCM) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) [10]. В них сепсис определяется как угрожа-

ющая жизни дисфункция, причина которой — дисрегуляторный ответ на инфекцию. Новые дефиниции позволяют раньше выявлять больных с сепсисом и начинать лечение в кратчайшие сроки [6, 10, 11].

При формировании сепсиса в ответ на инфекцию активируется множество биологических систем: кининовая, комплемента, коагуляции, метаболизма, а также клетки периферической крови — нейтрофилы, эозинофилы, моноциты, макрофаги. Одновременно происходит выброс большого количества медиаторов, что образно рассматривается как «метаболическая анархия» [12]. Полиорганная недостаточность (ПОН) — клиническое проявление метаболического хаоса, возникающего при дисциркуляторном ответе организма больного на инфекцию.

При сепсисе и СШ важная роль в возникновении ПОН отводится эндотоксину (ЭТ) грамотрицательных бактерий, который выявляется приблизительно у 80% больных [13]. Высокий уровень ЭТ в крови больных сепсисом коррелирует с высоким риском летального исхода. Повышенный уровень ЭТ регистрируется при бактериологически подтвержденной грамотрицательной инфекции, однако имеются сведения, что уровень ЭТ увеличивается при грамположительной флоре, грибковой инфекции, а также при СШ, когда источник инфекции не установлен микробиологическими методами. В настоящее время известно, что желудочно-кишечный тракт является резервуаром ЭТ. Поэтому нарушение перфузии и барьерной функции слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта приводит к транслокации ЭТ и манифестации сепсиса [13, 14].

ЭТ представляет собой облигатный липополисахарид бактериальной стенки грамотрицательных бактерий. Структура ЭТ включает длинную цепь жирных кислот (липид А) и полисахаридное ядро. К сердцевине ядра прикреплена вариабельная углеводная цепочка (О-антиген), которая уникальна для каждой бактерии и определяет ее серотип. В результате разрушения бактериальной стенки грамотрицательной бактерии происходит высвобождение ЭТ. Поступление ЭТ в кровь вызывает активацию различных биологически активных систем. Кроме того, ЭТ, взаимодействуя с макрофагами, усиливает продукцию свободных кислородных радикалов, что приводит к инициации диссеминированного внутрисосуди-

стого свертывания крови. Высокую чувствительность к ЭТ имеют почки, легкие и сердечно-сосудистая система [15, 16].

Удаляя ЭТ из крови больных сепсисом и СШ, можно уменьшить выраженность ПОН, а следовательно, снизить летальность. Для реализации этой идеи были разработаны специальные методы.

Метод сорбции заключается в способности притягивать растворенные вещества к сорбенту. Сорбенты обладают высокой адсорбционной емкостью, что делает их идеальными для применения у больных с сепсисом и СШ. Сорбенты могут применяться как самостоятельно, так и в комбинации с другими широко известными экстракорпоральными методами лечения (ЭМЛ).

В настоящее время в клинической практике применяются следующие сорбенты: картридж с иммобилизованным полимиксином В (ПМ-В) («Toraymixin 20R», Япония), LPS Adsorber («Alteco Medical AB», Швеция), MATISSE-Fresenius system («Fresenius SE» Германия), Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия).

Наиболее изученным и широко используемым у больных с сепсисом и СШ является картридж с иммобилизованным ПМ-В. ПМ-В представляет собой катионный полипептидный антибиотик с высокой активностью по отношению к грамотрицательным бактериям и аффинной способностью к ЭТ. Внутривенное применение ПМ-В ограничено из-за его высокой нефро- и нейротоксичности. Возможность фиксации ПМ-В на полистиреновом волокне картриджа позволяет удалять ЭТ без риска развития побочных эффектов. Картридж с ПМ-В был разработан и разрешен к клиническому применению в Японии в 1993 г. В 1998 г. применение ПМ-В одобрено в Европе.

Таким образом, наибольший опыт использования препарата накоплен в Японии, где на протяжении 17 лет методика картриджа с ПМ-В включена в комплексное лечение СШ, вызванного грамотрицательными бактериями. Имеется лабораторное подтверждение эффективности картриджа с ПМ-В как компонента ЭМЛ: после процедуры в крови больных снижалась концентрация ЭТ, цитокинов, фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [17].

Результаты одного из крупнейших открытых контролируемых исследований, проведенных в Японии, были опубликованы в 2003 г. [18]. Под наблюдением находились 314 больных сепсисом, 206 из которых (основная группа) проводилась терапия с использованием ПМ-В. Итогом исследования явилось снижение уровня 28-дневной летальности в основной группе до 32% (в контрольной летальность составила 67%) ( $p < 0,05$ ). Дополнительно в основной группе, в которой была использована гемоперфузия, отмечались стабилизация артериального давления, нормализация температуры тела и увеличение соотношения  $PO_2/FiO_2$  ( $p < 0,05$ ).

Эффективность применения ПМ-В у пациентов с сепсисом и СШ в Европе также подтверждена несколькими исследованиями. В 2009 г. были опубликованы данные рандомизированного открытого исследования, проведенного в 10 итальянских отделениях интенсивной терапии у 64 больных абдоминальным сепсисом. Авторы наблюдали статистически значимое снижение 28-дневной летальности: 32% — в основной группе, получавшей ПМ-В, 53% — в группе, получавшей традиционное лечение [19]. Еще в двух европейских исследованиях: ретроспективном, включавшем 1425 больных, и рандомизированном EURHAS, было установлено, что применение ПМ-В позволяет снизить летальность у больных сепсисом и СШ с 61,5 до 28% и с 53 до 21% соответственно [20].

В России также имеется большой опыт применения ПМ-В у больных, находящихся в критических состояниях. Первые публикации, посвященные сепсису и СШ, появились в 2008 г. [21, 22].

В 2014 г. были представлены результаты лечения 105 больных сепсисом, развившимся после хирургических вмешательств на сердце и сосудах. В терапию 65 больных были включены процедуры сорбции с использованием ПМ-В. Согласно данным, представленным авторами, 28-дневная выживаемость при применении ПМ-В составила 58% против 35% в группе со стандартной консервативной терапией [23].

LPS Adsorber состоит из серии пористых полиэтиленовых пластин, покрытых пептидом, специфичным к ЭТ. Этот адсорбент предназначен для сорбции ЭТ из крови. В настоящее время в мировой литературе встречается мало публикаций, посвященных применению LPS Adsorber у больных сепсисом. В отечественной литературе представлены результаты использования LPS Adsorber при лечении больных сепсисом и СШ [24]. Авторы указывают, что включение адсорбента в комплексную терапию приводит к снижению концентрации ЭТ, медиаторов воспаления и клиническому улучшению течения заболевания, которое проявляется восстановлением респираторных и гемодинамических показателей.

Сравнительный анализ эффективности ПМ-В и LPS Adsorber у больных с грамотрицательным сепсисом не выявил существенных различий в исходе заболевания [25, 26].

MATISSE-Fresenius system — система для сорбции ЭТ, основанная на способности альбумина сывотки крови ковалентно связываться с макропористыми шариками акрилового полимера. Результаты рандомизированного исследования [27] не обнаружили какого-либо значимого эффекта в сравнении со стандартной терапией у больных сепсисом.

Сорбционная колонка Токсипак (НПФ «ПОКАРД», Россия) предназначена для селективной сорбции ЭТ. Она состоит из сорбента, синтезированного на основе полисахаридной гранулирован-

ной матрицы, и химического лиганда, специфичного к грамотрицательным бактериям. В настоящее время клинический опыт применения этого сорбента ограничен. В сообщениях, представленных в 2016 г. А.А. Соколовым и соавт. [28] и в 2017 г. Л.Л. Гендель и соавт. [29], отмечаются улучшение клинико-лабораторных показателей и снижение органной дисфункции у больных сепсисом и СШ на фоне применения колонки Токсипак.

В последнее время появились работы, свидетельствующие о неэффективности стандартных режимов использования ПМ-В. Так, в проспективном рандомизированном многоцентровом контролируемом исследовании [30] у 243 больных СШ определили недостоверное увеличение летальности в группе, где применяли гемосорбент. Кроме того, использование ПМ-В не влияло на выраженность ПОН. В другом исследовании [31], включавшем 450 больных СШ с высоким уровнем ЭТ, не было обнаружено влияния ПМ-В на 28-дневную выживаемость. В связи со столь противоречивыми результатами интересна статья Р. Pickkers и D. Pauen [32], опубликованная в 2017 г., которая ставила целью изучение роли ЭМЛ у больных сепсисом и СШ. В работе авторы высказали мнение, что единой точки зрения на эффективность гемоперфузии с ПМ-В нет и в ближайшее время не предвидится. Неэффективность ПМ-В может быть объяснена возможной сорбцией антибиотиков во время процедуры ЭМЛ, поэтому исследования с коррекцией дозы антибиотика в зависимости от его концентрации во время гемоперфузии могут повлиять на окончательные выводы.

Другой подход к лечению сепсиса связан с элиминацией цитокинов. Доказано, что цитокины играют важную роль в патогенезе сепсиса, СШ и ПОН. У большинства больных сепсисом выявляется устойчивое повышение в крови уровня цитокинов. Цитокины синтезируются макрофагами и представляют собой пептиды с множественными паракринными и дистанционными эффектами. Они отвечают за эффекторные и регуляторные функции при иммунном ответе [16]. В результате дисбаланса между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами первые начинают преобладать. Данное явление получило название «цитокиновый шторм». Цитокинам отводится ведущая роль в разворачивании медиаторного механизма сепсиса. При сепсисе имеет место неотрегулированная экспрессия различных цитокинов. Считается, что избыточное высвобождение провоспалительных цитокинов, к которым относятся ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО, оказывает прямое цитотоксическое действие и вызывает эффект «иммунопаралича». Повреждающее действие цитокинов усиливается повышенной продукцией радикалов кислорода, супероксид анионов и оксида азота. В результате быстрый и массивный выброс цитокинов и биологически активных веществ приводит

к тканевому и капиллярному повреждению, вызывая нарушение микроциркуляции, генерализованную вазодилатацию, что в конечном итоге определяет развитие ПОН [33, 34].

Проводятся исследования [35, 36], посвященные применению экстракорпоральных устройств, способных элиминировать цитокины за счет их сорбции. Одно из наиболее известных устройств — система CytoSorb («Cytosorbents Inc.», США), предназначенная для удаления цитокинов из крови больных сепсисом. В структуру системы CytoSorb входит высокотехнологичный гранулированный полимер, позволяющий адсорбировать молекулы от 8 до 55 кДа. Система CytoSorb может использоваться самостоятельно, в комбинации с методиками заместительной терапии, а также в контуре аппарата искусственного кровообращения.

Отчеты о применении системы CytoSorb указывают на хороший клиренс цитокинов и улучшение гемодинамики у больных сепсисом и ПОН [37—39]. К. Kogelmann и соавт. [37] в 2017 г. представили результаты применения CytoSorb у 26 больных с хирургическим и терапевтическим сепсисом и СШ. Использование CytoSorb, особенно в первые часы от момента постановки диагноза СШ, сопровождалось быстрой стабилизацией гемодинамики, летальность составила 69% при ожидаемой (расчетной) — 92%. В настоящее время опубликованы данные двух работ по изучению эффективности CytoSorb у больных СШ: пилотного рандомизированного контролируемого исследования [40] и проспективного одноцентрового исследования [41]. Согласно их результатам, применение CytoSorb сопровождается гемодинамической и метаболической стабилизацией у больных СШ, одновременно сообщается о снижении концентрации прокальцитонина и эндотелина-1.

Сорбент СТР-001 («Kaneka Corp.», Япония) представляет собой пористые целлюлозные шарики, на которых ковалентно иммобилизован гидрофобный компонент с гексадецил-алкиновой цепочкой. Исследования, проведенные *in vitro* [36, 42], продемонстрировали способность сорбента СТР-001 элиминировать ЭТ и цитокины, такие как ФНО и ИЛ-6.

Сорбент СУТ-860 («Toray Industries Inc.», Япония) был получен путем химической модификации полистирола на основе конъюгированного волокна — армированного полипропилена, изначально разработанного для адсорбции ЭТ. Согласно отчету Y. Kobe и соавт. [42] о лечении 7 больных, сорбент СУТ-860 показал способность снижать концентрацию цитокинов и улучшать общее состояние пациентов.

Сорбционная колонка НА330 («Lizhu», Китай) состоит из искусственной нейронной полимерной смолы. Она предназначена для удаления цитокинов, таких как ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 [43, 44]. НА330 зарегистрирована в реестре системы здравоохранения Китая. По данным первых публикаций [45], исполь-

зование сорбционной колонки НА330 улучшает показатели гемодинамики и снижает уровень цитокинов у больных сепсисом.

Безусловно, большинство описанных методик находится на начальных стадиях изучения и их клиническую эффективность еще предстоит оценить в рандомизированных исследованиях.

Проводя обзор литературы, посвященный сорбционным методикам лечения больных сепсисом и СШ, необходимо отметить такой экстракорпоральный метод детоксикации, как сочетанная плазмофильтрация и адсорбция (СПФА) («Bellco», Италия). Этот метод можно отнести к гибридной технологии, поскольку он предусматривает использование плазменного фильтра, предназначенного для отделения плазмы от крови и сорбента. Компонентом сорбента является синтетический сшитый дивинилбензолом стирольный полимер, способный удалять медиаторы воспаления.

До сих пор нет однозначного мнения по поводу эффективности СПФА у больных сепсисом и СШ. Ряд авторов указывают, что СПФА эффективно снижает концентрацию медиаторов воспаления и оказывает стабилизирующее действие на гемодинамику у больных сепсисом и СШ. В работах, представленных А.В. Ватазиным и соавт. [46] и А.М. Фоминым и А.А. Зацепиной [47], отмечается, что на фоне СПФА наблюдаются повышение среднего артериального давления, улучшение газообмена в легких и снижение потребности в вазопрессорной поддержке у больных сепсисом.

В 2014 г. S. Livigni и соавт. [48] опубликовали работу по изучению эффективности СПФА у больных СШ. В 18 отделениях интенсивной терапии Италии изучали влияние СПФА на 90-дневную и стационарную летальность. Как показали результаты исследования, смертность в группе СПФА не отличалась от контрольной группы. Кроме того, авторы отметили частое тромбирование экстракорпорального контура и высокую стоимость методики, что затрудняет проведение СПФА в полном объеме.

В 2017 г. международное сообщество Current Surviving Sepsis Campaign (Компания за выживание при сепсисе) опубликовало очередной релиз рекомендаций по лечению сепсиса и СШ [49]. Акцент в них был сделан на раннюю диагностику и лечение, поскольку сепсис легче лечить на начальных стадиях, чем бороться с манифестированной ПОН.

Вместе с тем необходимо признать, что кардинального прорыва в терапии сепсиса не наступило. Основа успешного результата заключается в ранней диагностике сепсиса (шкалы sepsis-related organ failure assessment (SOFA) и quick-SOFA) и начале терапевтических мероприятий до перевода в ОРИТ. Важная роль отводится мультидисциплинарному подходу. Стартовая терапия подразумевает внутривенное введение кристаллоидных растворов, назначение при необходимости вазопрессоров, проведение искусственной вентиляции легких, определение уровня лактата в крови, идентификацию возбудителя инфекции, эффективную антибактериальную терапию, санацию очага инфекции.

Отношение к ЭМЛ в этих рекомендациях не определено и остается на усмотрение лечащего врача. Во многом это связано с ошибками, допущенными в предыдущих рекомендациях (2008 г.), когда недостаточно проверенные методики оказывались неэффективными. Безусловно, необходимы дальнейшие исследования, разработка новых сорбционных методик, которые позволят определить вид ЭМЛ, подходящий для тех или иных состояний. Хотя, на взгляд авторов настоящей статьи, единый универсальный подход к лечению сепсиса и СШ выработать невозможно, так как уже сейчас очевидно, что превалирование того или иного компонента ПОН диктует применение различных методов детоксикации.

**Авторы подтверждают, что статья или ее части ранее не были опубликованы.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348:1546-1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa022139>
- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S. et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med.* 2007; 33:606-618. <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0517-7>
- Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, Le Gall JR, Reinhart K, Ranieri VM, Gerlach H, Fielden J, Groba CB, Payen D. An evaluation of systemic inflammatory response syndrome signs in the Sepsis Occurrence In Acutely ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med.* 2006;32:421-427. <https://doi.org/10.1007/s00134-005-0039-8>
- Zahore R, Firment J, Strakova J, Mikula J, Malik P, Novak I, Zeman J, Chlebo P. Epidemiology of severe sepsis in intensive care units in the Slovak Republic. *Infection.* 2005;33(3):122-128. <https://doi.org/10.1007/s15010-005-4019-2>
- van Gestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. *Crit Care.* 2004;8(4):153-162. <https://doi.org/10.1186/cc2858>

6. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M; Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0289>
7. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34:344-353. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000194725.48928.3A>
8. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD; PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37:222-232. <https://doi.org/10.1007/s11010-008-8203-z>
9. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., исследовательская группа РИОРИТА. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиол антимикроб химиотер*. 2011;13(4):294-303. Rudnov VA, Belsky DV, Dekhnic AV, and the RIORITA Study Group. Infections in Russian ICUs: Results of the Nationwide Multicenter Study. *Klin microbiology antimicrob khimioter*. 2011;13(4):294-303. (In Russ.).
10. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Anane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Cooper-Smith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, van der Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-810.
11. Пасечник И.Н., Решетников Е.А., Вершинина М.Г., Сальников П.С., Мещеряков А.А., Калугина Е.Ю., Пак И.В. Сепсис: дефиниции новые — проблемы старые. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2017;4(2):170-177. Pasechnik IN, Reshetnikov EA, Vershinina MG, Salnikov PS, Mecerjajov AA, Kalugina EU, Pak IV. Sepsis: definitions are new-problems are old. *Kremlevskaai medicina. Klinicheskii vestnik*. 2017;4(2):170-177. (In Russ.).
12. Aikawa N, Fujishima S, Shinozawa Y, Hori S. Cytokine-mediated biological response to severe infections in surgical patients. *Nippon Geka Gakkai Zasshi*. 1996;97:1054-1059.
13. Marshall JC, Foster D, Vincent JL, Cook DJ, Cohen J, Dellinger RP, Opal S, Abraham E, Brett SJ, Smith T, Mehta S, Derzko A, Romaschin A; MEDIC study. Diagnostic and prognostic implications of endotoxemia in critical illness: results of the MEDIC study. *J Infect*. 2004;190(3):527-534. <https://doi.org/10.1086/422254>
14. Рашуан Ж.С., Фостер Д., Деллинджер Р.Ф. Удаление эндотоксина: что необходимо для окончательного подтверждения обоснованности метода? На смену исследованию EUPHAS приходит исследование EUPHRATES. *Медицинский алфавит. Больница*. 2011;4:22-26. Rashuan JS, Foster D, Dellinger RP. Udalenie endotoksina: chto neobhodimo dlya okonchatel'nogo podtverzhdheniya obosnovannosti metoda? Na smenu issledovaniyu EUPHAS prihodit issledovanie EUPHRATES. *Medicinskij alfavit. Bol'nica*. 2011;4:22-26. (In Russ.).
15. Ватазин А.В. *Селективная адсорбция эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе*. М.: Издатель Балабанов И.В.; 2011. Vatazin AV. *Selective adsorption of endotoxin of gram-negative bacteria in surgical sepsis*. М.: Publisher Balabanov IV. 2011. (In Russ.).
16. Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Эфферентное лечение критических состояний. *Общая реаниматология*. 2012;8(4):30-41. Khoroshilov SE, Nikulin AV. Efferent Treatment for Critical Conditions. *General Reanimatology*. 2012;8(4):30-41. (In Russ.).
17. Круз Д., Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. *Гемоперфузия с применением полимиксина В при сепсисе*. Руководство по экстракорпоральному очищению крови и интенсивной терапии. Издание 3-е, переработанное и дополненное. М.: НЦССЧ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2016. Cruz D, Bockeria LA, Yarustovsky MB. *Hemoperfusion with the use of polymyxin B in sepsis*. Textbook of blood purification in intensive care. Third Edition Revised and Update. М. 2016. (In Russ.).
18. Nakamura T, Matsuda T, Suzuki Y, Shoji H, Koide H. Polymyxin B immobilized fiber hemoperfusion in patients with sepsis. *Dial Transplant*. 2003;32:602-607.
19. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA*. 2009;301:2445-2452. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069499>
20. Sato K, Maekawa H, Sakurada M, Orita H, Komatsu Y. Direct hemoperfusion with polymyxin B immobilized fiber for abdominal sepsis in Europe. *Surg Today*. 2011;41(6):754-760. <https://doi.org/10.1007/s00595-010-4504-9>
21. Ватазин А.В., Фомин А.М., Кошелев Р.В., Москалец О.В., Зулькарнаев А.Б. Эффективность селективной экстракорпоральной сорбции эндотоксина грамотрицательных бактерий при хирургическом сепсисе. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2008;3(41):40-43. Vatazin AV, Fomin AM, Koshelev RV, Moskalets OV, Zulkarnayev AV. Endotoxin selective adsorption efficiency in a case of surgical sepsis. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2008;3(41):40-43. (In Russ.).
22. Ватазин А.В., Ярустовский М.Б., Фомин А.М., Кошелев Р.В., Зулькарнаев А.Б. Первый опыт применения селективной гемоперфузии у больных с хирургическим сепсисом. *Альманах клинической медицины*. 2008;18:22-29. Vatazin AV, Yarustovsky MB, Fomin AM, Koshelev RV, Zulkarnayev AV. The first experience of applying selective hemoperfusion in patients with surgical sepsis. *Almanac of clinical medicine*. 2008;18:22-29. (In Russ.).
23. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Кротенко Н.П., Попов Д.А., Плюш М.Г., Назарова Е.И., Гордеева С.Л. Опыт применения селективной адсорбции эндотоксина у пациентов с тяжелым сепсисом после открытых операций на сердце. *Анестезиология и реаниматология*. 2014;3:39-46. Yarustovsky MB, Abramyan MV, Krotenko NP, Popov DA, Plyushch MG, Nazarova EI, Gordeeva SL. Experience of use of endotoxin of selective adsorption in patients with heavy sepsis after open-heart surgery. *Anesthesiology and intensive care*. 2014;3:39-46. (In Russ.).
24. Хорошилов С.Е., Карпун Н.А., Половников С.Г., Никулин А.В., Кузовлев А.Н. Селективная гемосорбция эндотоксина в лечении абдоминального сепсиса. *Общая реаниматология*. 2009;5(6):83-87. Khoroshilov SE, Karpun NA, Polovnikov SG, Nikulin AV, Kuzovlev AN. Selective hemosorption of Endotoxin in the Treatment of Abdominal Sepsis. *General Reanimatology*. 2009;5(6):83-87. (In Russ.).
25. Ватазин А.В., Зулькарнаев А.Б., Крстич М. Сорбция эндотоксина при сепсисе у больных после трансплантации почки и функции трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2012;14(4):33-39. Vatazin AV, Zulkarnayev AV, Krstich M. Endotoxin adsorption in sepsis in patients after renal transplantation and graft function. *Russian journal of transplantology and artificial organs*. 2012;14(4):33-39. (In Russ.).
26. Ярустовский М.Б., Абрамян М.В., Попок З.В., Назарова Е.И., Ступченко О.С., Попов Д.А., Плюш М.Г. Селективная гемоперфузия при грамотрицательном тяжелом сепсисе у больных после кардиохирургических операций. *Бюллетень НЦССЧ им. А.Н. Бакулева РАМН*. 2010;11(5):43-52. Yarustovsky MB, Abramyan MV, Popok ZV, Nazarova EI, Stupchenko OS, Popov DA, Plyushch MG. Selective hemoperfusion in gram-negative severe sepsis in patients after cardiac surgery. *Bulletin of SCCS named after A.N. Bakulev RAMS*. 2010;11(5):43-52. (In Russ.).
27. Reinhart K, Meier-Hellmann A, Beale R, Forst H, Boehm D, Willatts S, Rothe KF, Adolph M, Hoffmann JE, Boehme M, Bredle DL; EASy-Study Group. Open randomized phase II trial of an extracorporeal endotoxin adsorber in suspected Gram-negative sepsis. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1662-1668. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000132902.54925.B5>

28. Соколов А.А., Гендель Л.Л., Попов А.В., Губанова С.Н., Жаровских О.С., Адамова И.Ю. *ЛПС-адсорбция с использованием отечественных колонок «Токсипак» при лечении тяжелого сепсиса*. Сборник материалов X Юбилейной Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии». М. 2016. Sokolov AA, Gendel LL, Popov AV, Gubanova SN, Zharovskikh OS, Adamova IYu. *LPS-adsorption using domestic columns «Toxipak» in the treatment of severe sepsis*. The collection of materials X Jubilee International conference «Actual aspects of extracorporeal blood purification in intensive care». М. 2016. (In Russ.).
29. Гендель Л.Л., Соколов А.А., Губанова С.Н., Адамова И.Ю., Левашов П.А. Первый клинический опыт применения колонок для ЛПС-адсорбции «ТОКСИПАК» в лечении пациентов с сепсисом. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2017;14(5):42-50. Gendel LL, Sokolov AA, Gubanova SN, Adamova IYu, Levashov PA. First clinical experience of using column for LPS-adsorption of TOXIPAK in treatment of sepsis patients. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*. 2017;14(5):42-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2017-14-5-42-50>
30. Payen DM, Guilhot J, Launey Y, Lukaszewicz AC, Kaaki M, Veber B, Pottecher J, Joannes-Boyau O, Martin-Lefevre L, Jabaudon M, Mimoz O, Coudroy R, Ferrandière M, Kipnis E, Vela C, Chevallier S, Mallat J, Robert R; ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intens Care Med*. 2015;41(6):975-984. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-3751-z>
31. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, Foster DM, Klein DJ, Marshall JC, Palevsky PM, Weisberg LS, Schorr CA, Trzeciak S, Walker PM; EUPHRATES Trial Investigators. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(14):1455-1463. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14618>
32. Pickkers P, Payen D. What's new in the extracorporeal treatment of sepsis? *Intensive Care Med*. 2017;43:1498-1500. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4738-8>
33. Cho SY, Choi JH. Biomarkers of Sepsis. *Infect Chemother*. 2014;46(1):1-12. <https://doi.org/10.3947/ic.2014.46.1.1>
34. Giamarellos-Bourboulis EJ. What is the pathophysiology of the septic host upon admission? *Int J Antimicrob Agents*. 2010;36(2):2-5. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.11.003>
35. Овегес Н., Илдико Л., Молнар Ж., Бокерия Л.А., Ярустовский М.Б. *Экстракорпоральное удаление цитокинов при лечении сепсиса*. Руководство по экстракорпоральному очищению крови и интенсивной терапии. Издание 3-е, переработанное и дополненное. М.: НЦССЧ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ; 2016. Oveges N, Ildikó L, Molnár Z, Bockeria L.A., Yaroustovsky M.B. *Extracorporeal removal of cytokines in sepsis treatment*. Textbook of blood purification in intensive care. Third Edition Revised and Update. М. 2016. (In Russ.).
36. Taniguchi T. Cytokine adsorbing columns. *Contrib Nephrol*. 2010;166:134-141. <https://doi.org/10.1159/000314863>
37. Kogelmann K, Jarczak D, Scheller M, Drüner M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21:74. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1662-9>
38. Hinz B, Jauch O, Noky T, Friesecke S, Abel P, Kaiser R. CytoSorb, a novel therapeutic approach for patients with septic shock: a case report. *Int J Artif Organs*. 2015;38(8):461-464. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000429>
39. Morris C, Gray L, Giovannelli M. Early report: The use of CytoSorb haemabsorption column as an adjunct in managing severe sepsis: initial experiences, review and recommendations. *J Intensive Care Soc*. 2015;16:257-264.
40. Friesecke S, Stecher SS, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017;20(3):252-259. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0967-4>
41. Hawchar F, László I, Öveges N, Trásy D, Ondrik Z, Molnar Z. Extracorporeal cytokine adsorption in septic shock: A proof of concept randomized, controlled pilot study. *J Crit Care*. 2018;49:172-178. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.11.003>
42. Kobe Y, Oda S, Matsuda K, Nakamura M, Hirasawa H. Direct hemoperfusion with a cytokine-adsorbing device for the treatment of persistent or severe hypercytokinemia: a pilot study. *Blood Purif*. 2007;25:446-453. <https://doi.org/10.1159/000111568>
43. Huang Z, Wang SR, Su W, Liu JY. Removal of humoral mediators and the effect on the survival of septic patients by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial*. 2010;14:596-602. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2010.00825.x>
44. Liu LY, Zhu YJ, Li XL, Liang YF, Liang ZP, Xia YH. Blood hemoperfusion with resin adsorption combined continuous veno-venous hemofiltration for patients with multiple organ dysfunction syndrome. *World J Emerg Med*. 2012;3(1):44-48.
45. Huang Z, Wang SR, Yang ZL, Liu JY. Effect on extrapulmonary sepsis induced acute lung injury by hemoperfusion with neutral microporous resin column. *Ther Apher Dial*. 2013;17(4):454-461. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01083.x>
46. Ватазин А.В., Зул'карнаев А.Б., Крстич М., Подойнищин А.А. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция при гнойно-септических осложнениях у реципиентов почечного трансплантата. *Вестник трансплантологии и искусственных органов*. 2014;16(1):5-11. Vatazin AV, Zul'karnaev AB, Krstich M, Podojnitsyn AA. Coupled plasmafiltration and adsorption in septic complications in renal transplant recipients. *Russian Journal of Transplantology and Artificial Organs*. 2014;16(1):5-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2014-1-5-11>
47. Фомин А.М., Зацепина А.А. Сочетанная плазмофильтрация и адсорбция при септическом шоке у хирургических больных. *Проблемы в современной науке и образования*. 2016;29(71):88-91. Fomin AM, Zatsepina AA. Clinical efficacy of coupled plasma filtration and adsorption (CPFA) in surgical patients with septic shock. *Problems of modern science and education*. 2016;29(71):88-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.20861/2304-2338-2016-71>
48. Livigni S, Bertolini G, Rossi C, Ferrari F, Giardino M, Pozzato M, Remuzzi G. GiViTI: Efficacy of coupled plasma filtration adsorption (CPFA) in patients with septic shock: A multicenter randomised controlled clinical trial. *BMJ Open*. 2014;4:e003536. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-003536>
49. Rhodes A, Evans L, Alhazzani W, Levy M, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellingham GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017;45:486-552. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255>

Поступила 11.06.19

Received 11.06.19

Принята к печати 01.08.19

Accepted 01.08.19

## Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии

© М.Г. ВЕРШИННИНА<sup>1</sup>, Н.А. СТЕРИОПОЛО<sup>2</sup>, В.Ю. ИБРАГИМОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Исследования в области септических состояний привели к значительному прогрессу в определении ответа организма на инфекцию. Однако сохраняется потребность в ранних индикаторах развития дисфункции органа или ухудшения реакции организма для выбора наиболее подходящего терапевтического вмешательства в максимально ранние сроки.

**Цель исследования** — оценить клиренс проадреномедулина и прокальцитонина как маркеров прогноза краткосрочной летальности (28 сут) у пациентов, поступающих в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ).

**Материал и методы.** Обследовали 119 пациентов, поступивших в ОРИТ с признаками сепсиса или тяжелых инфекций, которые были разделены на две группы в зависимости от исхода. В 1-ю группу вошли 55 пациентов с летальным исходом, во 2-ю — 64 выживших. Для биомаркеров (прокальцитонин, проадреномедулин, лактат, креатинин, сывороточный билирубин, количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов) и их клиренса были рассчитаны медианные значения, межквартильные диапазоны (25-й и 75-й), и с использованием теста Манна—Уитни определена достоверность различий измеряемых показателей в группах при поступлении, на 1-е и 5-е сутки нахождения в ОРИТ.

**Результаты.** Достоверные различия ( $p < 0,05$ ) между группами были выявлены: при поступлении — для проадреномедулина, креатинина, лактата; на 1-е сутки — только для клиренса прокальцитонина и проадреномедулина; на 5-е сутки — для прокальцитонина и проадреномедулина и их клиренса, для креатинина и С-реактивного белка. Для этих лабораторных показателей методом ROC-анализа были определены пороги принятия решений (cut off) для прогноза исхода заболевания с максимальной чувствительностью и специфичностью.

**Заключение.** Настоящее исследование показало важность одновременного расчета клиренса прокальцитонина и проадреномедулина, увеличивающего их диагностическую ценность, что, несомненно, может быть полезно для определения риска неблагоприятного исхода пациентов ОРИТ.

**Ключевые слова:** сепсис, прокальцитонин, проадреномедулин, неблагоприятный исход, клиренс биомаркеров.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вершинина М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Стериополо Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3887-9869>

Ибрагимова В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2539-4600>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Ибрагимова В.Ю. Прогностическое значение лабораторных маркеров сепсиса у пациентов в критическом состоянии. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):29-35. <https://doi.org/10.17116/labs2019804129>

## Prognostic value of laboratory markers of sepsis in patients in critical condition

© M.G. VERSHININA<sup>1</sup>, N.A. STERIOPOLO<sup>2</sup>, V.YU. IBRAGIMOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Healthcare (of the Russian Federation), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs (of the Russian Federation), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

**Introduction.** Research into septic conditions has led to significant progress in determining the body's response to infection. However, there is still a need for early indicators of the development of organ dysfunction or deterioration of the body's response, which will allow to choose the most appropriate therapeutic intervention as early as possible.

**The aim of the work:** was to evaluate the clearance of proadrenomedulline and procalcitonin as markers of prognosis of short-term mortality (28 days) in patients of the intensive care units with signs of sepsis or severe infections.

**Material and methods.** A total of 119 patients were included in the study, which were divided into two groups depending on the outcome: non-survivors (55 people) and survivors (64 people). For biomarkers (procalcitonin, proadrenomedulline, lactate, creatinine, serum bilirubin, leukocyte, neutrophils and platelets count) and their clearance was calculated the median value, interquartile ranges (25th and 75th), and, with Mann—Whitney test, determined the significance of differences of the measured indicators in groups at admission, at 1 and 5 days spent in intensive care.

**Results.** Significant differences ( $p < 0.05$ ) in the groups were identified: on admission for proadrenomedulline, creatinine, lactate; after 1 day — only for clearance of procalcitonin and proadrenomedulline; on day 5 — for procalcitonin and proadrenomedulline and their clearance, for creatinine and C-reactive protein. The ROC-analysis method for these laboratory parameters was used to determine decision limits for predicting the outcome of the disease with maximum sensitivity and specificity.

**Conclusions.** This study has shown the importance of simultaneous calculation of the clearance of procalcitonin and proadrenomedulline, which may to increase their diagnostic value and can be useful to determine the risk of adverse outcome of patients in intensive care units.

**Keywords:** sepsis, procalcitonin, proadrenomedulline, outcomes, clearance of biomarkers.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vershinina M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>.

Steriopolo N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3887-9869>

Ibragimova V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2539-4600>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Vershinina MG, Steriopolo NA, Ibragimova VYu. Prognostic value of laboratory markers of sepsis in patients in critical condition. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):29-35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804129>

## Введение

Сепсис и синдром системного воспалительного ответа сегодня продолжают оставаться важной проблемой современной медицины, являясь основной причиной смерти в отделениях интенсивной терапии некоронарного профиля и занимая 11-е место среди всех причин смертности населения [1].

Ежегодно в мире регистрируются от 20 до 30 млн больных с сепсисом, около 8 млн умирают ежегодно от этого заболевания. Развитие сепсиса диагностируют у 6,0—30,0% больных, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а септический шок развивается в 58% случаев. Число больных с сепсисом возрастает на 1,5—2,0% в год, продолжает увеличиваться и смертность, несмотря на все более раннюю диагностику этого тяжелого состояния [2, 3]. В России, по данным официальной статистической отчетности (2005—2008 гг.), за 4 года было зарегистрировано 16 840 случаев сепсиса, частота стационарной встречаемости заболевания — 0,14 случая на 1000 госпитализаций, летальность составила 4079 (24%) [4]. Для сравнения: по данным университетской клиники Утрехта (Нидерланды), частота сепсиса составляет 13,6 случая на 1000 госпитализированных пациентов [5].

В 2016 г. были опубликованы новые консенсусные дефиниции сепсиса и септического шока — Третий международный консенсус по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3), авторами которого являются эксперты Society Critical Care Medicine (SCCN) и European Society Intensive Care Medicine (ESICM) [6]. Дефиниции определяют сепсис как

угрожающую жизни дисфункцию, причиной которой является дисрегуляторный ответ на инфекцию. К дефинициям 2016 г. врачам еще предстоит привыкать, не все клиницисты восприняли это определение как должное, однако оно, несомненно, прогрессивно и направлено на раннюю диагностику сепсиса. Новые дефиниции позволяют раньше выявлять пациентов с сепсисом и начинать лечение в кратчайшие сроки. Их концепция подразумевает установление диагноза «сепсис» при наличии подтвержденного очага инфекции и органной дисфункции, которую рекомендуется оценивать по шкале оценки органной недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment — SOFA) [6]. Ранняя постановка диагноза и своевременное начало терапии являются определяющими факторами выздоровления пациента.

В ходе большого количества клинических испытаний и исследований в области септических состояний были выявлены их потенциальные биомаркеры. Всего было изучено более 170 биомаркеров с целью их использования для оценки диагностики и течения сепсиса, часть которых приведена в **табл. 1**.

До сих пор нет окончательного согласия при интерпретации их эффективности, поскольку концентрации многих маркерных молекул значительно повышаются не только при развитии септического процесса, но и при развитии любого острого воспалительного заболевания, после травмы или обширного хирургического вмешательства даже у больных, не имевших септических осложнений в более поздние сроки [7]. Сохраняется потребность в ранних индикаторах развития дисфункции органа или ухудшения реакции организма, что позволит выбрать наи-



более подходящее терапевтическое вмешательство в максимально ранние сроки.

Цель настоящего исследования — оценить клиренс проадреномедулина (ргоADM) и прокальцитонина (PCT) как маркеров прогноза краткосрочной летальности (28 сут) у пациентов, поступающих в ОРИТ многопрофильного стационара с признаками сепсиса или тяжелых инфекций.

## Материал и методы

Обследовали 119 пациентов в возрасте от 26 до 99 лет, которые поступили в ОРИТ с подозрением на сепсис или тяжелые инфекции. Распределение пациентов по полу, возрасту, диагнозу при поступлении в ОРИТ и исходу представлено в табл. 2.

Подозрение на сепсис считалось подтвержденным, если у пациентов наблюдались микробиологически

или клинически доказанная инфекция и признаки полиорганной недостаточности (по шкале SOFA 2 балла и более при поступлении или увеличение на 2 балла и более). Для подтверждения наличия/отсутствия инфекции применяли классические микробиологические методы и ПЦР-диагностику. Наличие инфекции было доказано при соответствии клинической картины и диагноза при проводимой антибиотикотерапии.

Критериями исключения из исследования были беременность, возраст менее 18 лет, застойная сердечная недостаточность (класс по NYHA III и более), правожелудочковая недостаточность, хроническая почечная недостаточность III стадии и более по KDOQI и острая легочная эмболия. Пробы пациентов, по которым невозможно было установить/опровергнуть наличие сепсиса, у которых были выявлены дефекты взятия биоматериала, а также взятые у пациентов, у которых не было возможности собрать полностью входящие данные, для

**Таблица 1. Маркеры, которые могут быть связаны с развитием очага инфекции, уровнем воспалительной реакции и сепсисом**

Реактанты острой фазы	Параметр гемостаза	Цитокины	Прочие	Маркеры инфекционных агентов
Количество лейкоцитов (LEU)	Продукты деградации фибриногена	Интерлейкин-1	Оксид азота	Глюканы
Количество нейтрофилов (NEU), в том числе их незрелых форм	Фактор фон Виллебранда	Интерлейкин-1	Пероксид водорода	Маннан
С-реактивный белок (CRP)	Д-димеры	Интерлейкин-6	Конъюгированные диены	Бактериальная ДНК
Прокальцитонин (PCT)	Тромбомодулин	Интерлейкин-8	Жирные кислоты	Бактериальный липопротеин
Проадреномедуллин (ргоADM)	Фибриноген	Интерлейкин-12	Эндокан (белок продукт гена <i>ESM1</i> )	Эндотоксин
Пресепсин	Фибриноген	Интерлейкин-10	Кортизол	
Неоптерин	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Лептины	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Препальбумин	Фибриноген	Интерлейкин-18		
$\alpha 1$ -Антитрипсин	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Эластаза	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Миелопероксидаза	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Лактоферрин	Фибриноген	Интерлейкин-18		
Тропонин I	Фибриноген	Интерлейкин-18		
	Протеин С	Фактор некроза опухоли		
	Ингибитор тканевого плазминогена-1	Макрофагальный интерстициальный фактор		

**Таблица 2. Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Характеристика	Мужчины	Женщины	Всего
Число пациентов, абс. (%)	71 (60)	48 (40)	119 (100)
Возраст (среднее $\pm$ СКО), годы	68,0 $\pm$ 16,6	71,0 $\pm$ 16,9	69,2 $\pm$ 16,7
Возрастной диапазон, годы	26—94	30—99	26—99
Диагноз при госпитализации в ОРИТ			
патология легких	20	7	27
инфекции другой локализации (ЖКТ, почек, мягких тканей)	12	11	23
злокачественные новообразования	12	8	20
хирургическая патология	9	11	20
заболевания сердечно-сосудистой системы	13	6	19
острое нарушение мозгового кровообращения	5	5	10
Исход			
выжившие пациенты, абс. (%)	37 (59%)	27 (41%)	64
невыжившие пациенты, абс. (%)	34 (62%)	21 (38%)	55

исследования не использовались. За конечную точку исследования была принята внутрибольничная смертность (до 28 сут).

Пациенты были разделены на две группы согласно исходам лечения: в 1-ю группу вошли 64 выживших, 2-ю группу составили 55 невыживших.

Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, больным в динамике — при поступлении, на 1-е (24 ч) и 5-е (120 ч) сутки — измеряли уровни PCT и proADM. При проведении анализа образец цельной крови центрифугировали с целью отделения сыворотки/плазмы и использовали для определения всех маркеров одновременно. Измерение осуществляли с помощью технологии двойной метки TRACE для проведения прямых высокоспецифичных иммунофлюоресцентных измерений в гомогенной фазе (анализатор Kryptor Compact plus, «Brahms», Германия). В качестве рутинных лабораторных маркеров органной дисфункции были выбраны лактат, креатинин, сывороточный билирубин, количество лейкоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов, для определения концентрации которых использовались стандартные лабораторные технологии.

Клиренс биомаркеров рассчитывали по формуле: концентрация при поступлении — концентрация через 24 ч (120 ч): концентрация при поступлении · 100%.

Для биомаркеров и их клиренса были рассчитаны медианные значения, межквартильные диапазоны (Ме [25-й; 75-й]), и с использованием теста Манна—Уитни (Mann—Whitney) определена достоверность различий измеряемых показателей. Чувствительность и специфичность маркеров, а также значение cut off

для стратификации пациентов по риску неблагоприятного исхода определяли по методу ROC-анализа.

## Результаты и обсуждение

Рутинные лабораторные тесты в диагностике сепсиса неспецифичны, однако предоставляют важную информацию о состоянии и функции систем организма, помогают выявить дисфункцию органов. Поэтому оценивалась концентрация не только признанных маркеров септического состояния (proADM и PCT), но и CRP, креатинина (CREA), лактата (Lac), общего билирубина (TBIL), LEU, NEU (абсолютного числа и в процентах — NEU%), тромбоцитов (PLT).

При сопоставлении медианных значений концентраций исследуемых биомаркеров в стратифицированных группах пациентов (выжившие/невыжившие) достоверные различия были выявлены только для PCT, proADM, CREA, Lac и CRP (в зависимости от продолжительности нахождения в ОРИТ). Медианные значения, межквартильные диапазоны маркеров при поступлении, через 24 и 120 ч и критерий Манна—Уитни представлены в **табл. 3**.

Обращает на себя внимание, что в 1-е сутки пребывания в ОРИТ не было достоверных различий в обеих группах пациентов для PCT, proADM, CREA и Lac в отличие таковых показателей при поступлении и через 5 сут. Для CRP значимые различия в концентрации были выявлены только на 5-е сутки, что может быть связано с особенностями индукции синтеза этого маркера в ответ на повреждение или инфекцию — CRP повышается через 72 ч [8].

**Таблица 3.** Изменение уровней маркеров при поступлении, через 24 и 120 ч в обеих группах

Биомаркер	1-я группа, выжившие (n=64)	2-я группа, невыжившие (28 сут) (n=55)	p (Манн—Уитни)
При поступлении в ОРИТ			
PCT, нг/мл	3,58 [0,61; 10,68]	4,08 [0,91; 21,33]	0,288 (n.s.)
proADM, нмоль/л	1,33 [0,69; 2,50]	2,28 [1,19; 5,50]	0,014 (<0,05)
CREA, мкмоль/л	92 [63; 155]	133 [86; 226]	0,0059 (<0,05)
Lac, ммоль/л	1,7 [1,4; 2,2]	3,1 [1,5; 4,5]	0,009 (<0,05)
CRP, нг/мл	130 [89; 215]	112 [79; 213]	0,574 (n.s.)
Через 24 ч (1-е сутки)			
PCT, нг/мл	2,48 [0,70; 10,37]	4,45 [0,94; 26,20]	0,424 (n.s.)
proADM, нмоль/л	1,24 [0,89; 2,84]	1,89 [0,88; 3,11]	0,705 (n.s.)
CREA, мкмоль/л	81 [65; 180]	130 [72; 289]	0,467 (n.s.)
Lac, ммоль/л	2,1 [1,7; 2,6]	2,1 [1,2; 2,8]	0,804 (n.s.)
CRP, нг/мл	114 [48; 186]	164 [64; 212]	0,735 (n.s.)
Через 120 ч (5-е сутки)			
PCT, нг/мл	2,29 [0,43; 6,70]	11,5 [2,20; 39,24]	0,021 (<0,05)
proADM, нмоль/л	1,4 [1,07; 2,81]	4,37 [2,99; 10,44]	0,009 (<0,05)
CREA, мкмоль/л	71 [59; 180]	143 [86; 321]	0,035 (<0,05)
Lac, ммоль/л	1,6 [1,4; 2,4]	1,9 [1,1; 3,48]	0,862 (n.s.)
CRP, нг/мл	47,7 [18,9; 119,8]	203 [134,5; 211,3]	0,027 (<0,05)

*Примечание.* n.s. (non significant) — различия недостоверны.

Таблица 4. Клиренс PCT и proADM через 24 и 120 ч в обеих группах пациентов

Клиренс, %	1-я группа, выжившие (n=64)	2-я группа, невыжившие (28 сут) (n=55)	p (Манн—Уитни)
Через 24 ч (1-е сутки)			
по PCT	(+15) [(-18); (+49)]	(-10) [(-78); (+20)]	0,029 (<0,05)
по proADM	(+14) [(-7); (+36)]	(-17) [(-94); (+7)]	0,032 (<0,05)
Через 120 ч (5-е сутки)			
по PCT	(+74) [(+7); (+89)]	(-54) [(-172); (+57)]	0,010 (<0,05)
по proADM	(+10) [(-40); (+55)]	(-252) [(-537); (-4)]	0,026 (<0,05)

Синтез proADM и PCT был опосредован через экспрессию генов семейства кальцитонина, которая происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов. В ответ на бактериальные эндотоксины уровень PCT быстро возрастает в течение 3—4 ч с достижением пика к 6—24 ч после инфицирования и остается высоким на протяжении 24—48 ч. Период полувыведения PCT составляет около 24 ч [9]. Адреномедуллин (ADM) обладает коротким периодом полураспада (22 мин) в циркулирующей крови, быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента H. ProADM отщепляется от предшественника молекулы ADM, соотношение ProADM и ADM составляет 1:1. Как и для PCT, под действием эндотоксинов максимум концентрации ProADM достигается через 6 ч [10].

По данным литературы [11—14], клиренс биомаркеров сепсиса может быть более чувствительным показателем для прогноза исхода заболевания. Если во-

просы использования клиренса PCT при различных патологиях обсуждаются в большом количестве работ (более 140, по данным PubMed), то информация по использованию клиренса ProADM весьма ограничена (8 публикаций в PubMed).

Для всех больных был рассчитан клиренс PCT и proADM через 24 и 120 ч и оценена достоверность различий в группах (табл. 4).

По данным настоящего исследования, клиренс PCT и proADM был достоверно выше в группе выживших пациентов. Графически различия по клиренсу proADM в обеих группах представлены на рис. 1. Похожие результаты получили F. Valenzuela-Sánchez и соавт. [11], которые показали, что снижение концентрации proADM у выживших и невыживших пациентов с сепсисом через 48 ч и на 5-е сутки с момента поступления в ОРИТ достоверно различается (рис. 2).

Интересно отметить, что показатели по клиренсу PCT через 24 ч в разных исследованиях отличаются. Так, в работе M. Mat Nor и A. Md Ralib [15] с вы-

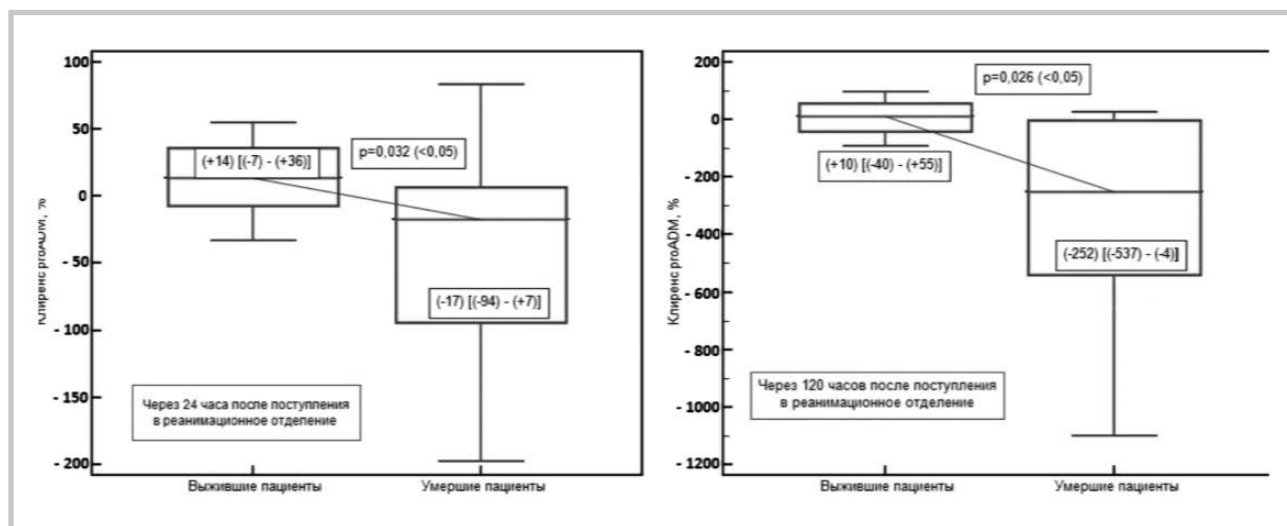


Рис. 1. Клиренс proADM у пациентов обеих групп через 24 ч и на 5-е сутки с момента поступления в ОРИТ.

Fig. 1. Clearance proADM (median values, interquartile ranges (25th and 75th percentiles), minimum and maximum values for groups) in survivors and non-survivors of septic patients after 24 hours and on 5 days from admission to intensive care units (our data).

Таблица 5. Пороги принятия решений, чувствительность и специфичность, площадь под кривой AUC ROC

Биомаркер	Cut off	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под кривой (AUC ROC)	p
При поступлении в ОРИТ					
proADM, нмоль/л	>0,8309	35	92	0,661	0,0089
CREA, мкмоль/л	>110	63	69	0,647	0,0043
Лас, ммоль/л	>2,9	53	93	0,697	0,0071
Через 24 ч (1-е сутки)					
клиренс PCT, %	> (-43)	43	84	0,673	0,0197
клиренс proADM, %	> (-17)	53	89	0,719	0,0234
Через 120 ч (5-е сутки)					
PCT, нг/мл	>13,73	50	100	0,736	0,0126
proADM, нмоль/л	>1,487	100	60	0,856	<0,0001
CREA, мкмоль/л	>74	93	60	0,757	0,0221
CRP, нг/мл	>80	100	73	0,855	0,0004
клиренс PCT, %	>(-16)	64	85	0,761	0,0035
клиренс proADM, %	>(-458)	50	100	0,813	0,0027

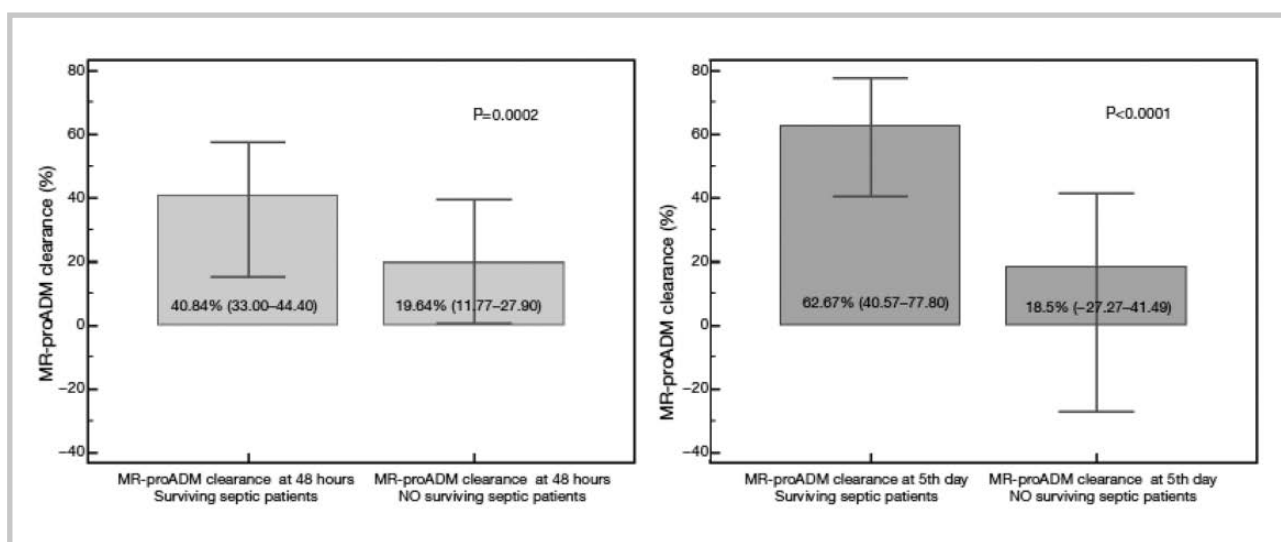


Рис. 2. Клиренс proADM у выживших и невыживших пациентов с сепсисом через 48 ч и на 5-е сутки с момента поступления в ОРИТ (по данным F. Valenzuela-Sánchez и соавт. [11]).

Fig. 2. Clearance proADM in survivors and non-survivors of septic patients after 48 hours and on 5 days from admission to the intensive care unit according to Valenzuela-Sánchez F. co-authors [11].

боркой больных, сопоставимой с пациентами настоящего исследования, не было показано достоверных различий клиренса PCT для выживших и умерших больных — 24,7% [(-48,2); 45,0] и (-60,3)% [(-423,2); 54,6] соответственно ( $p=0,11$ ). Достоверно различались только значения клиренса PCT через 48 ч от поступления — 45,8% [(-4,5); 70,2] и (-54,5)% [(-369,0); 53,7] соответственно ( $p=0,02$ ). В этой же работе не было выявлено различий в зависимости концентрации PCT при поступлении от исхода — 5,8 [0,8; 20,6] и 18,5 [1,1; 77,2] нг/мл для выживших и невыживших пациентов с сепсисом соответственно ( $p=0,11$ ), что согласуется с результатами настоящего исследования (см. табл. 3).

Для лабораторных показателей, у которых имелись достоверные различия в группах, методом ROC-анализа были определены пороги принятия решений (cut

off) для прогноза исхода заболевания с максимальной чувствительностью и специфичностью (табл. 5).

Следует обратить внимание на низкую чувствительность большинства исследуемых показателей при выбранных значениях cut off для стратификации пациентов по исходам. Исключения составили proADM и CRP на 5-е сутки от поступления в ОРИТ, для которых, кроме того, была рассчитана максимальная площадь под характеристической кривой (AUC ROC). Cut off для оценки клиренса proADM через 120 ч отражает значительное увеличение концентрации proADM у пациентов с летальным исходом (почти в 5 раз), хотя полученные в настоящем исследовании значения cut off являются предварительными. Для использования пороговых значений биомаркеров в клинической практике требуются дополнительные масштабные исследования и как итог формирование консенсуса по ал-

горитмам принятия клинических решений с учетом концентраций биомаркеров.

## Заключение

Настоящее исследование показало важность расчета клиренса PCT и proADM, увеличивающее диагностическую ценность этих маркеров, и, несомненно, может быть полезно для определения риска неблагоприятного исхода пациентов ОРИТ.

Клиренс PCT и proADM может являться ранним прогностическим маркером летальности для больных, находящихся в ОРИТ. Необходимо проведение крупного многоцентрового исследования с участием большого числа пациентов для полного изучения прогностической значимости расчета клиренса PCT и proADM.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zou Q, Wen W, Zhang XC. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med.* 2014;5(1):16-19. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002>
- Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Global Health.* 2012;2:1-9. <https://doi.org/10.7189/jogh.01.010404>
- Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2012;10:701-706. <https://doi.org/10.1586/eri.12.50>
- Секриеру Е.М., Моравская С.В., Захарова А.Б. Некоторые особенности формирования статистики госпитальной заболеваемости по данным федеральной отчетности. *Социальные аспекты здоровья населения.* 2009;3(11):24-28. Sekrieru EM, Moravskaya SV, Zakharova AB. Some features of formation of statistical data on hospital morbidity using the federal reporting data. *Social aspects of population health.* 2009;3(11):24-28. (In Russ.).
- Хацко В.В., Потапов В.В., Зенин О.К. Этиология, патогенез и диагностика сепсиса (обзор литературы). Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. *Медицинские науки.* 2017;3(43):139-150. Khatsko VV, Potapov VV, Zenin OK. Etiology, pathogenesis and diagnosis of sepsis (a review of literature). *News of higher educational institutions. Volga region. Medical science.* 2017;3(43):139-150. (In Russ.). <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2017-3-15>
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.002>
- Булава Г.В., Шабанов А.К., Никитина О.В., Кислухина Е.В. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с ургентными состояниями в зависимости от развития сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь.* 2018;7(1):13-19. Bulava GV, Shabanov AK, Nikitina OV, Kislukhina EV. Dynamics of systemic inflammatory response markers in patients with urgent conditions depend-ing on the development of sepsis. *Russian Sklifosovskiy Journal of Emergency Medical Care.* 2018;7(1):13-19. (In Russ.). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2018-7-1-13-19>
- Bansal T, Pandey ADD, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(7):21-24. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/8355.4646>
- Becker KL, Snider R, Nysten ES. (2008). Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations. *Crit Care Med.* 2008;36(3):941-952. <https://doi.org/10.1097/CCM.0B013E318165BABB>
- Li YY, Wong LY, Cheung BM, Hwang IS, Tang F. Differential induction of adrenomedullin, interleukins and tumour necrosis factor-alpha by lipopolysaccharide in rat tissues in vivo. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2005;32(12):1110-1118. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2005.04307.x>
- Valenzuela-Sánchez F, Valenzuela-Méndez B, Rodríguez-Gutiérrez JF, Estella-García Á, González-García MÁ. New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure. *Annals of Translational Medicine.* 2016;4(17):329. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.08.65>
- Ruiz-Rodríguez JC, Caballero J, Ruiz-Sanmartin A, Ribas VJ, Pérez M, Bóveda JL, Rello J. Usefulness of procalcitonin clearance as a prognostic biomarker in septic shock. A prospective pilot study. *Med Intensiva.* 2012;36(7):475-480. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2011.11.024>
- Poddar B, Gurjar M, Singh S, Aggarwal A, Singh R, Azim A, Baronia A. Procalcitonin kinetics as a prognostic marker in severe sepsis/septic shock. *Indian J Crit Care Med.* 2015;19(3):140-146. <https://doi.org/10.4103/0972-5229.152755>
- Yu H, Qi Z, Hang C, Fang Y, Shao R, Li C. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurements for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017;35(6):835-841. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2017.01.037>
- Mat Nor MB, Md Ralib A. Procalcitonin clearance for early prediction of survival in critically ill patients with severe sepsis. *Crit Care Res Pract.* 2014;819034. <https://doi.org/10.1155/2014/819034>

Поступила 19.07.19  
Received 19.07.19

Принята к печати 31.07.19  
Accepted 31.07.19

## Перипротезная инфекция: мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови и околосуставной жидкости при двухэтапном реэндопротезировании коленного сустава

© Л.Ю. ВОЕВОДСКАЯ, В.Н. ГОЛЬНИК, Е.А. СУПРУН, О.В. КИМАЙКИНА,  
Л.Г. ГРИГОРИЧЕВА

ФГБУ «Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования» МЗ РФ, Барнаул, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Актуальность.** Перипротезная инфекция (ППИ) — одна из сложных проблем здравоохранения.

**Цель исследования** — оценить концентрацию ванкомицина (КВ) на 1, 3, 7-е сутки в сыворотке крови и околосуставной жидкости у больных с ППИ коленного сустава после установки артикулирующего спейсера (СП) с антибиотиком на фоне проведения внутривенной антибактериальной терапии.

**Материал и методы.** Обследованы 17 пациентов с ППИ. В 1-ю группу вошли 9 больных, которым после оперативного вмешательства внутривенно вводили ванкомицин и применяли СП с ванкомицином. Во 2-ю группу включили 8 пациентов, которым был назначены другой антибиотик и СП с ванкомицином. КВ была исследована методом иммунохемилюминесцентного анализа в сыворотке крови и околосуставной жидкости на минимуме концентрации (на 1, 3, 7-е сутки после операции).

**Результаты.** У пациентов 1-й группы средняя КВ в сыворотке крови на 1-е сутки после операции приближалась к терапевтической — 16,8 [9,8; 16,9] мкг/мл, на 3-и и 7-е сутки она составила соответственно 20,18 [16,6; 22,69] и 16,43 [13,2; 27,3] мкг/мл. В околосуставной жидкости на 1-е и 3-и сутки обнаружены высокие КВ — 59,84 [57,3; 74,0] и 43,0 [36,53; 31,2] мкг/мл соответственно, снижающиеся к 7-м суткам до 29,94 [21,44; 36,5] мкг/мл, однако значительно превышающие минимальную ингибирующую концентрацию выделенных возбудителей. Во 2-й группе в сыворотке пациентов на 1, 3-и и 7-е сутки определялись низкие КВ — 2,86 [1,23; 3,9], 3,05 [1,25; 4,25]; 3,14 [2,16; 3,47] мкг/мл соответственно. В околосуставной жидкости на 1-е и 3-и сутки КВ были высокими — 52,95 [20,4; 60,4], 31,36 (22,6; 36,5) мкг/мл соответственно, однако с постепенным снижением к 7-м суткам до 11,09 [8,69; 17,15] мкг/мл. Достоверная разница КВ в околосуставной жидкости у больных 1-й и 2-й групп была получена только на 7-е сутки после операции ( $U_{\text{эмп}}=7; p<0,01$ ).

**Заключение.** Использование ванкомицина в составе цементного СП позволяет добиваться уровня препарата, значительно превышающего минимальную ингибирующую концентрацию для наиболее распространенных грамположительных возбудителей ППИ. На фоне комбинированной внутривенной и локальной терапии ванкомицином достигаются более высокие концентрации на более длительный период.

**Ключевые слова:** перипротезная инфекция, коленный сустав, двухэтапное реэндопротезирование, концентрация ванкомицина.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Воеводская Л.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-3578-2108>

Кимайкина О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5673-4941>

Гольник В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5047-2060>

Супрун Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9497-1363>

Григоричева Л.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-1302-0433>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Воеводская Л.Ю., Гольник В.Н., Супрун Е.А., Кимайкина О.В., Григоричева Л.Г. Перипротезная инфекция: мониторинг концентрации ванкомицина в сыворотке крови и околосуставной жидкости при двухэтапном реэндопротезировании коленного сустава. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):36-41. <https://doi.org/10.17116/labs2019804136>

## Periprosthetic infection: monitoring of the concentration of vancomycin in serum and periarticular fluid in a two-stage re-prosthesis of the knee joint

© L.YU. VOEVODSKAYA, V.N. GOLNIK, E.A. SUPRUN, O.V. KIMAIKINA, L.G. GRIGORICHEVA

Federal Center of Traumatology, Orthopedics and Endoprosthetics, Barnaul, Russia

### ABSTRACT

**Relevance.** Periprosthetic infection is one of the most difficult health problems.

**Objective** — to assess the concentration of vancomycin on days 1, 3 and 7 in serum and periarticular fluid in patients with periprosthetic infection of the knee joint after installing an articulating spacer with an antibiotic against the background of intravenous antibacterial therapy.

Автор, ответственный за переписку: Воеводская Лидия Юрьевна — [lidavoevodskaya@mail.ru](mailto:lidavoevodskaya@mail.ru)

Corresponding author: Voevodskaya L.Yu. — [lidavoevodskaya@mail.ru](mailto:lidavoevodskaya@mail.ru)

**Material and methods.** The concentration of vancomycin was studied by the method of immunochemiluminescent analysis in serum and periaricular fluid from the joints at a minimum concentration at 1, 3 and 7 days after surgery in 9 patients (group I) with intravenous administration of vancomycin and using a spacer with vancomycin, 8 patients with intravenous administration of another antibiotic (group II).

**Results.** In group I, the average concentration of vancomycin in serum on day 1 after surgery was close to the therapeutic 16.8 µg/ml [9.8; 16.9], on days 3 and 7 it was respectively 20.18 µg/ml [16.6; 22.69] and 16.43 µg/ml [13.2; 27.3]. In the periaricular fluid on days 1 and 3, high concentrations of vancomycin were found: 59.84 µg/ml [57.3; 74.0] and 43.0 µg/ml [36.53; 31.2], respectively, decreasing by 7 days to 29.94 µg/ml [21.44; 36.5], but significantly exceeding the minimum inhibitory concentration of isolated pathogens. In group II, low serum vancomycin concentrations of 2.86 µg/ml [1.23; 3.9] were detected in patients' serum on days 1, 3, and 7; 3.05 µg/ml [1.25; 4.25]; 3.14 µg/ml [2.16; 3.47]. In the paraarticular fluid, on the 1st, 3rd day, the concentrations of vancomycin on the other hand were high 52.95 µg/ml [20.4; 60.4]; 31.36 µg/ml [22.6; 36.5]; but with a gradual decrease to 7 days 11.09 µg/ml [8.69; 17.15]. A significant difference in the concentrations of vancomycin in the periaricular fluid in patients of groups I and II was obtained only on day 7 after surgery ( $U_{emp}=7$ ) with  $p<0.01$ .

**Conclusion.** The use of vancomycin in the composition of the cement allows achieving concentrations of vancomycin, significantly higher than the minimum inhibitory concentration for the most common gram-positive pathogens of periprosthetic infection. The combination of intravenous and local therapy with vancomycin yields higher concentrations for a longer period.

**Keywords:** periprosthetic infection, knee joint, two-stage re-prosthesis, vancomycin concentration.

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Voevodskaya L. Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-3578-2108>

Kimaikina O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5673-4941>

Golnik V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5047-2060>

Suprun E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9497-1363>

Grigoricheva L.G. — <https://orcid.org/0000-0003-1302-0433>

#### TO CITE THIS ARTICLE:

Voevodskaya LYu, Golnik VN, Suprun EA, Kimaikina OV, Grigoricheva LG. Periprosthetic infection: monitoring of the concentration of vancomycin in serum and periaricular fluid in a two-stage re-prosthesis of the knee joint. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):36-41. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804136>

Инфекционные осложнения при эндопротезировании крупных суставов — одна из значимых медицинских и социально-экономических проблем. Частота проявлений инфекционных осложнений при тотальном эндопротезировании коленного сустава (ТЭКС) — 0,4—4%, при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава (ТЭТБС) — 0,3—2,2% [1]. По прогнозам к 2030 г. ожидается увеличение инфекционных осложнений до 6,8 и 6,5% соответственно. Лечение перипротезной инфекции (ППИ) ложится серьезным экономическим бременем на здравоохранение [2]. Ежегодные расходы на ревизионное эндопротезирование по поводу инфекционных осложнений в США возросли за 2001—2009 гг. с 320 до 566 млн долларов США. Ожидается, что к 2020 г. эти расходы превысят 1,62 млрд долларов США [3, 4].

Причиной развития поздней хронической ППИ, как правило, является перенос возбудителей из очагов острой и хронической инфекции (целлюлит, диабетическая стопа, инфекции кожи, периодонта, дыхательных и мочевыводящих путей) [2, 5]. В основе патогенеза ППИ лежит способность микроорганизмов формировать биопленки на поверхности имплантатов. Возбудители ППИ в форме биопленки становятся устойчивыми к факторам иммунной защиты, включая фагоцитоз, и действию антимикробных препаратов [6—9].

Современная классификация ППИ опирается на процесс развития микробной биопленки. В зависимости от стадии ее развития выделяют раннюю ППИ

с незрелой биопленкой, которая возникает в течение первых 4 нед после имплантации эндопротеза, и хроническую — со зрелой биопленкой, которая проявляется в сроки более 4 нед после имплантации [2]. Таким образом, в случае хронической ППИ эффективное лечение возможно только при условии удаления инфицированного имплантата.

Препаратом выбора для лечения ППИ, вызванной метициллинрезистентной (MR) бактерией *Staphylococcus aureus* (золотистый стафилококк) и коагулазонегативными стафилококками, является ванкомицин [10—13]. От 20 до 90% интраоперационно создаваемых плазменных концентраций ванкомицина (КВ) могут проникать в структуру кости в зависимости от ее васкуляризации и плотности [14]. При локальном применении препарата в составе цементного спейсера<sup>1</sup> (СП) максимальное количество антибиоти-

<sup>1</sup>Спейсер — временный имплантат, нагруженный антибактериальным препаратом, который устанавливается вместо удаленной инфицированной металлоконструкции или фрагмента кости с целью замещения образовавшегося дефекта и создания локальной высокой концентрации антибиотика в области инфекции. Применение спейсеров в настоящий момент является «золотым стандартом» в двухэтапном лечении перипротезной инфекции. Они могут быть преформированными, т.е. созданными в фабричных условиях, или могут изготавливаться во время оперативного вмешательства на основе костного цемента (полиметилметакрилата) с добавлением антибиотика, активного в отношении выделенного возбудителя. (Kienapfel H., Kühn K.D. (eds.). *The Infected Implant*. Heidelberg: Springer-Verlag, 2009).

ка высвобождается в течение первых нескольких суток после имплантации, затем элюция замедляется, продолжаясь в течение нескольких недель и месяцев [6, 14]. По данным литературы, локальное использование ванкомицина позволяет поддерживать его концентрацию в области имплантата на высоком уровне в течение нескольких суток после операции [5, 6, 19].

В качестве эффективной терапевтической КВ в сыворотке крови для лечения инфекций, вызванных MR золотистым стафилококком, принимается остаточная концентрация 15—20 мкг/мл [15]. В отношении других возбудителей уровень сывороточной концентрации должен быть в несколько раз выше минимальных ингибирующих концентраций (МИК) для выделенных микробиологических культур пациентов [6, 15]. В настоящее время нет единого мнения по поводу клинически эффективной КВ в околосуставной жидкости. Согласно клиническим рекомендациям, в зависимости от вида стафилококка МИК ванкомицина должна быть до 4 мкг/мл [16].

Существуют сообщения об исследованиях КВ в биологических жидкостях (сыворотка крови, дренажная и синовиальная жидкость, костная ткань) при ППИ. При использовании костных трансплантатов, импрегнированных ванкомицином, обнаружены высокие уровни экскретированного антибиотика, которые подавляли ванкомицин-чувствительные стафилококки в течение всего 16-суточного периода наблюдения [17].

Группой авторов [18] было проведено исследование концентраций ванкомицина и азтреонама в сыворотке крови и синовиальной жидкости методом высокоэффективной жидкостной хроматографии у 46 пациентов с ППИ после первого этапа ревизионного эндопротезирования с установкой СП на цемент, а также взятых интраоперационно во время второго этапа. В 1-е сутки после установки СП в околосуставной жидкости наблюдались высокие уровни антибиотиков (ванкомицин  $1538,0 \pm 243,6$  мкг/мл; азтреонам  $1003,5 \pm 323,5$  мкг/мл). Концентрация антибиотиков в сыворотке крови через 1 сут после операции была низкой (ванкомицин  $0,58 \pm 0,2$  мкг/мл, азтреонам  $0,46 \pm 0,3$  мкг/мл). Через 107 сут после первого этапа реэндопротезирования концентрации антибиотиков в синовиальной жидкости (второй этап) были значительно выше МИК для наиболее распространенных микроорганизмов.

Оптимальный уровень локальной концентрации антибиотика и необходимая длительность его поддержания при лечении ППИ на настоящее время остаются предметом дискуссии.

Цель исследования — оценить КВ на 1, 3, 7-е сутки в сыворотке крови и околосуставной жидкости у больных с ППИ коленного сустава после установки артикулирующего СП с антибиотиком на фоне проведения внутривенной антибактериальной терапии.

## Материал и методы

Обследовали пациентов с ППИ, находящихся на лечении в ФГБУ ФЦТОЭ МЗ РФ Барнаула. У большинства больных (76,4%) преобладали стафилококки: в 38% случаев *S. aureus*, в 62% — коагулазонегативные стафилококки. MR штаммы стафилококков составляли 40,5% [10].

В исследование включили 17 пациентов (14 женщин, 3 мужчины) с диагнозом хронической ППИ коленного сустава. Диагноз был установлен согласно принятым критериям ППИ [13, 20], выделенный возбудитель был чувствителен к ванкомицину. Критериями исключения являлись почечная недостаточность, индивидуальная непереносимость ванкомицина, поверхностная инфекция.

Всем пациентам было проведено двухэтапное реэндопротезирование с применением на первом этапе временного артикулирующего СП, импрегнированного ванкомицином. Все исследования и манипуляции, в том числе пункции сустава, осуществлялись по показаниям в рамках лечебного процесса.

Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 9 больных, получавших ванкомицин внутривенно и локально в составе СП. У пациентов этой группы были выделены в 3 случаях MR *S. epidermidis* (MRSE), по одному случаю *P. magnus* и MR *S. aureus* (MSSA), еще в 4 случаях при наличии клинических проявлений инфекции роста микробиологической культуры не было получено.

Во 2-ю группу включили 8 пациентов, которым были назначены 2 разных антибиотика: внутривенно амоксициллин/клавуланат, линезолид или цефоперазон/сульбактам, и локально в составе СП ванкомицин. У пациентов этой группы были определены в 4 случаях MSSA, по одному случаю стрептококк, стрептококк и кишечная палочка, MRSE, еще в одном случае при наличии клинических проявлений инфекции роста микробиологической культуры не было выявлено. После получения окончательных результатов микробиологических исследований у части пациентов терапия была изменена.

Изготовление СП производилось интраоперационно на основе компонентов эндопротеза коленного сустава с использованием полиэтиленового вкладыша и бедренного компонента эндопротеза с сохранением задней крестообразной связки. Взятие материала (кровь и околосуставная жидкость) проводилось на 1, 3-и и 7-е сутки после операции. Околосуставную жидкость брали на 1-е и 3-и сутки с помощью дренажной трубки, подведенной в рану, на 7-е сутки путем пункции сустава. Материал набирался в шприц в объеме 3—5 мл. Кровь для исследования забирали из периферической вены предплечья через установленный венозный катетер в вакуумные пробирки VACUETTE, для сыворотки — PREMIUM («Greiner Bio-One», Австрия) в объеме 5 мл перед оче-



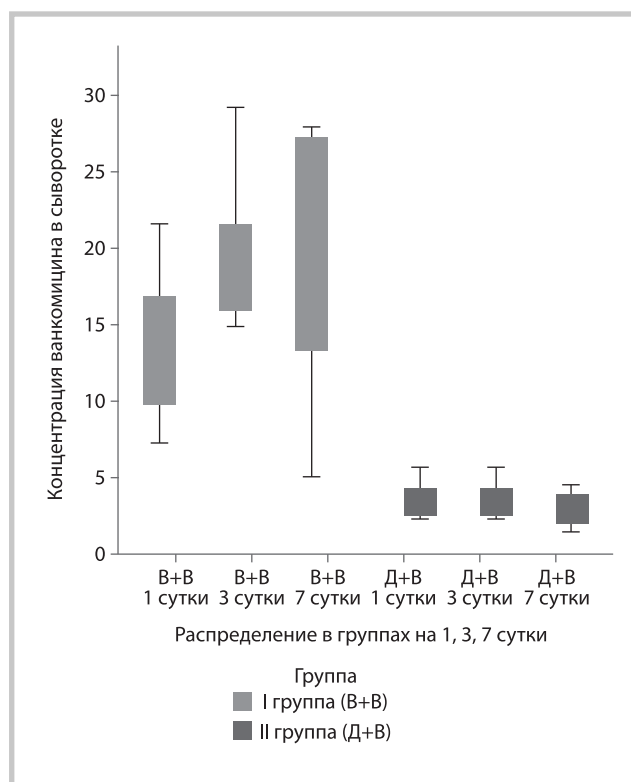


Рис. 1. Распределение КВ в сыворотке крови в обеих группах на 1, 3, 7-е сутки.

Fig. 1. Distribution of vancomycin concentration in serum in groups on 1, 3, 7 days.

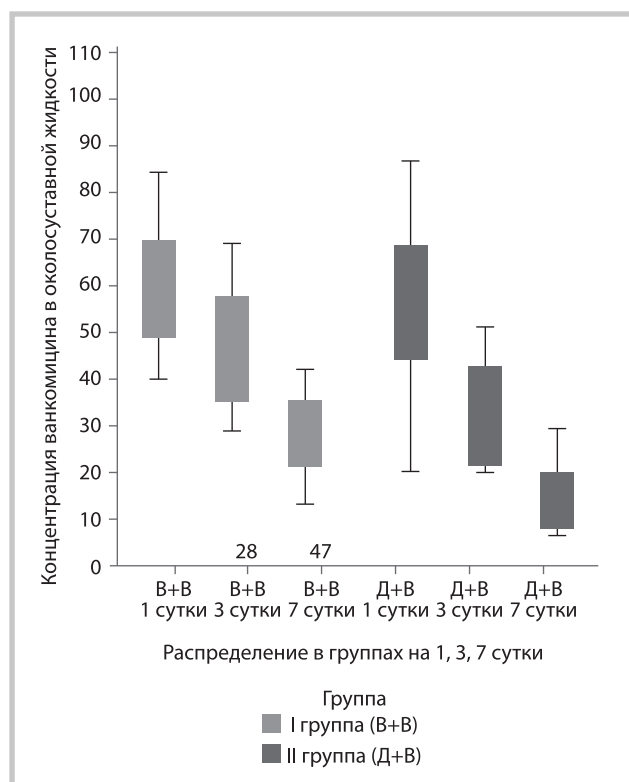


Рис. 2. Распределение КВ в околосуставной жидкости в обеих группах на 1, 3, 7-е сутки.

Fig. 2. Distribution of vancomycin concentration in periarthral fluid in groups on 1, 3, 7 days.

редным внутривенным введением антибактериального препарата.

Таким образом, определение КВ выполнялось параллельно в сыворотке крови и околосуставной жидкости на минимуме концентрации (до введения препарата). Кровь центрифугировали 15 мин при  $g=1500$ . Сыворотку аликвотировали и замораживали при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Собранную околосуставную жидкость из шприца помещали в аналогичную вакуумную пробирку. После доставки в лабораторию околосуставную жидкость также центрифугировали, при наличии в надосадочной жидкости фибриновых сгустков супернатант подвергали повторному центрифугированию. Полученный материал аликвотировали и замораживали при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Непосредственно перед исследованием пробы биологических жидкостей были разморожены и исследованы в одной аналитической серии на иммунохимической системе ADVIA CENTAUR CP («Siemens Healthcare GmbH», Германия) с реагентами ADVIA Centaur VANC MCM («Siemens Healthcare GmbH», Германия) методом прямого иммунохемилюминесцентного анализа.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы Microsoft Excel. С учетом того,

что были использованы непараметрические методы статистического анализа, результаты представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Для всех статистических критериев был принят критический уровень значимости  $p<0,05$ . Сравнение групп осуществляли по критерию Манна—Уитни.

## Результаты

В 1-й группе средняя КВ в сыворотке крови на 1-е сутки после операции приближалась к терапевтической — 16,8 [9,8; 16,9] мкг/мл, на 3-и и 7-е сутки она составила соответственно 20,18 [16,6; 22,69] и 16,43 [13,2; 27,3] мкг/мл. В околосуставной жидкости на 1-е и 3-и сутки были обнаружены высокие КВ — 59,84 [57,3; 74,0] и 43,0 [36,53; 31,2] мкг/мл соответственно, снижающиеся к 7-м суткам до 29,94 [21,44; 36,5] мкг/мл, однако значительно превышающие МИК выделенных возбудителей.

У пациентов 2-й группы в сыворотке крови на 1, 3, 7-е сутки определялись низкие КВ — 2,86 [1,23; 3,9], 3,05 [1,25; 4,25], 3,14 [2,16; 3,47] мкг/мл соответственно. В околосуставной жидкости во 2-й группе на 1-е и 3-и сутки КВ были высокими, как и в 1-й

группе, — 52,95 [20,4; 60,4] и 31,36 [22,6; 36,5] мкг/мл соответственно, и тоже постепенно снижались к 7-м суткам — 11,09 [8,69; 17,15] мкг/мл (рис. 1, 2). Достоверная разница КВ в околосуставной жидкости у больных 1-й и 2-й групп была получена только на 7-е сутки после операции ( $U_{эмп} = 7; p < 0,01$ ).

Патологических отклонений креатинина в сыворотке крови и скорости клубочковой фильтрации в обеих группах пациентов выявлено не было. У всех больных после проведения первого этапа отсутствовали клинические признаки воспаления. Уровень С-реактивного белка в 1-е сутки составлял 118,6 [97,8; 123,4] мг/л и постепенно снижался к 7-м суткам до 58,3 [41,7; 67,5] мг/л, что соответствовало обычному течению послеоперационного периода. Уровень СОЭ значимо не изменялся на всех контрольных точках.

Второй этап эндопротезирования у всех пациентов был проведен в среднем через 11 [7; 12] нед. У больных обеих групп после двухэтапного реэндопротезирования признаков рецидива инфекции не отмечались (средний период наблюдения 26,1 [17,2; 27,3] мес).

## Заключение

1. КВ в околосуставной жидкости после установления СП с антибиотиком с 1-х по 7-е сутки наблюдения значительно превышали МИК для наиболее распро-

страненных грамположительных возбудителей ППИ в обеих группах пациентов.

2. Отмечалось снижение КВ в околосуставной жидкости в обеих группах к 7-м суткам, однако его концентрация оставалась выше МИК.

3. При сочетании системного и локального применения ванкомицина на 7-е сутки у пациентов достигались достоверно более высокие локальные концентрации антибиотика в полости коленного сустава по сравнению с группой, использовавшей СП с ванкомицином и системным введением другого антибиотика.

4. В отдаленном периоде (средний период наблюдения 26,1 [17,2; 27,3] мес) рецидивов ППИ у пациентов обеих групп не было зафиксировано.

5. Мониторинг КВ в сыворотке крови у больных с ППИ позволяет использовать более высокие дозы препарата и достигать значительных концентраций в области инфекции, не увеличивая при этом риск повреждения почек.

6. Необходимы дополнительные клинические исследования для уточнения связи уровней сывороточной и околосуставной КВ и других антибиотиков с исходом лечения инфекционного процесса.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World J Orthop.* 2014;5(3):362-367. <https://doi.org/10.5312/wjo.v5.i3.362>
- Винклер Т., Трампуш А., Ренц Н., Перка К., Божкова С.А. Классификация и алгоритм диагностики и лечения ППИ тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России.* 2016;1(79):33. Winkler T, Trumpush A, Renz N, Perca K, Bozhkova S.A. Classification and algorithm for diagnosing and treating periprosthetic hip joint infection. *Traumatology and orthopedics of Russia.* 2016;1(79):33. (In Russ.). <https://doi.org/10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45>
- Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic Burden of Periprosthetic Joint Infection in the United States. *J Arthroplasty. Suppl 1.* 2012;27(8):61-65. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.02.022>
- Struelens B, Claes S, Bellemans J. Spacer-related problems in two-stage revision knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg.* 2013;79(4):422-426. <https://doi.org/10.1007/s00264-013-2241-6>
- Комаров Р.Н., Новиков А.В., Митрофанов В.Н., Акулов М.М., Корыткин А.А. Применение спейсеров в лечении периимплантной инфекции после эндопротезирования тазобедренного сустава. *Современные проблемы науки и образования.* 2014;5:30. Komarov RN, Novikov AV, Mitrofanov VN, Akulov MM, Korytkin AA. Application of spacers in the treatment of periimplant infection after hip replacement. *Modern problems of science and education.* 2014;5:30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17513/spno.2014.5>
- Mark NA, Mazaitis J, Costerton JW, Leid JG, Powers ME, Shirtliff ME. Staphylococcus aureus biofilms Properties, regulation and role in human disease. *Virulence.* 2011;2(5):445-459. <https://doi.org/10.4161/viru.2.5.17724>
- Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий. *Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия.* 2012;14(1):51-58. Chebotar IV, Mayansky AN, Konchakova ED, Lazareva AV, Chistyakova VP. Antimicrobial Resistance of Bacteria in Biofilms. *Klinicheskaja mikrobiologicheskaja antimakronaia himioterapija.* 2012;14(1):51-58. (In Russ.).
- Toyofuku M, Inaba T, Iyokawa T, Obana N, Yawata Y, Nomura N. Environmental factors that shape biofilm formation. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2015;80:7-12. <https://doi.org/10.1080/09168451.2015.1058701>
- Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections: Significance and practical implementation. *Orthopade.* 2015;44(12):942-945. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3192-y>
- Кимайкина О.В., Григоричева Л.Г., Супрун Е.А. Результаты эксперимента: использование Chromagar Staphylococcus с добавлением цефокситина для раннего выявления метициллинрезистентности стафилококков, возбудителей имплантассоциированных инфекций (ИАИ) в травматологии-ортопедии. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2017;19(51):20. Kimaykina OV, Grigoricheva LG, Suprun EA. The results of the experiment: the use of Chromagar Staphylococcus with the addi-

- tion of ceftioxin for the early detection of methicillin-resistance of staphylococci, causative agents of implant-associated infections (IAI) in traumatology-orthopedics. *Clinical microbiology and antimicrobial therapy*. 2017;19(51):20. (In Russ.).
11. Божкова С.А., Тихилов Р.М., Краснова М.В., Рукина А.Н., Тишина В.В., Полякова Е.М., Торопов С.С. Профиль резистентности возбудителей как основа выбора эффективного антибиотика при стафилококковых инфекциях протезированных суставов. *Клиническая микробиологическая антимикробная химиотерапия*. 2013;15(2):115-123. Vozhkova SA, Tikhilov RM, Krasnova MV, Rukina AN, Tishina VV, Polyakova EM, Toropov SS. Drug Resistance Profile as a Basis for Choosing an Effective Antibiotic for Staphylococcal Prosthetic Joint Infections. *Clinical Microbiological Antimicrobial Chemotherapy*. 2013;15(2):115-123. (In Russ.).
  12. Jefferson KK, Goldmann DA, Pier GB. Use of confocal microscopy to analyze the rate of vancomycin penetration through Staphylococcus aureus biofilms. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005;49(6):2467-2473. <https://doi.org/10.1128/AAC.49.6.2467-2473.2005>
  13. Gehrke T, Parvizi J. Proceedings of the International Consensus Meeting on Periprosthetic Joint Infection Chairmen. Foreword. *J Orthop Res*. 2014;32(suppl 1):2-3. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.95B11.33135>
  14. Garazzino S, Aprato A, Baietto L. et al. Glycopeptide bone penetration in patients with septic pseudoarthrosis of the tibia. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(12):793-805. <https://doi.org/10.2165/0003088-200847120-00004>
  15. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafner JC, Moellering RC, Craig WA, Billeter M, Dalovisio JR, Levine DP. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2009;49(3):325-327. <https://doi.org/10.1086/600877>
  16. Клинические рекомендации. *Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам*. Версия 2015-02. М.: Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии; 2015. *Clinical recommendations. Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs*. Version 2015-02. М.: Megregionalnaia asociacija po klinicheskoj mikrobiologii I antimikrobnoj terapii; 2015. (In Russ.).
  17. Melicherčík P, Jahoda D, Nyč O, Klapková E, Barták V, Landor I, Pokorný D, Judl T. Bone grafts as vancomycin carriers in local therapy of resistant infections. *Sosna Folia Microbiologica*. 2012;57(5):459-461. <https://doi.org/10.1007/s12223-011-0093-2>
  18. Hsieh PH, Chang YH, Chen SH, Ueng SW, Shih CH. High Concentration and Bioactivity of Vancomycin and Aztreonam Eluted from Simplex Cement Spacers in Two-Stage Revision of Infected Hip Implants: A Study of 46 Patients at an Average Follow-Up of 107 Days. *J Orthop Res*. 2006;24(8):1615-1621. <https://doi.org/10.1002/jor.20214>
  19. Buttaro MA, Gimenez MI, Greco G, Barcan L, Piccaluga F. High active local levels of vancomycin without nephrotoxicity released from impacted bone allografts in 20 revision hip arthroplasties. *Acta Orthop*. 2005;76(3):336-340. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B12.16781>
  20. Trampuz A, Renz N. *Pocket guide: diagnosis & treatment of pji & iff/proimplant foundation*. Berlin: PRO-IMPLANT Foundation; 2017.
- Поступила 03.06.19  
Received 03.06.19  
Принята к печати 27.08.19  
Accepted 27.08.19

## Оценка риска развития инфекционных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом

© М.Г. ВЕРШИННИНА<sup>1</sup>, Н.А. СТЕРИОПОЛО<sup>2</sup>, В.Ю. ИБРАГИМОВА<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Представлены данные о возможности использования уровня прокальцитонина как прогностического маркера развития инфекционных осложнений во время последующей госпитализации у пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии с подозрением на острый коронарный синдром.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, прокальцитонин, инфекционные осложнения.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вершинина М.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Стериополо Н.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3887-9869>

Ибрагимова В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2539-4600>

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Вершинина М.Г., Стериополо Н.А., Ибрагимова В.Ю. Оценка риска развития инфекционных осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):42–45. <https://doi.org/10.17116/labs2019804142>

## Risk assessment of infectious complications in patients with acute coronary syndrome

© M.G. VERSHININA<sup>1</sup>, N.A. STERIOPOLO<sup>2</sup>, V.YU. IBRAGIMOVA<sup>3</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Healthcare (of the Russian Federation), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central State Medical Academy Department for Presidential Affairs (of the Russian Federation), Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

### ABSTRACT

The data on the possibility of using the level of procalcitonin as a prognostic marker of infectious complications during subsequent hospitalization in patients admitted to the ICU with suspected ACS are presented.

**Keywords:** acute coronary syndrome, procalcitonin, infectious complications.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Vershinina M.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6051-5231>

Sterioполо N.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3887-9869>

Ibragimova V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2539-4600>

### TO CITE THIS ARTICLE:

Vershinina MG, Sterioполо NA, Ibragimova VYu. Risk assessment of infectious complications in patients with acute coronary syndrome. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):42–45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804142>

Своевременная диагностика инфекционных осложнений является одной из первоочередных задач, возникающих перед медицинским персоналом стационаров. Особенно остро эта проблема стоит перед врачами отделений реанимации и интенсивной

терапии (ОРИТ). По общепринятым лабораторным тестам, используемым для диагностики системного воспаления, врачу-специалисту сложно оценить этиологию и патогенез воспалительного процесса. Исследования последних десятилетий показали, что

**Автор, ответственный за переписку:** Стериополо Ника Александровна — e-mail: [stenika@yandex.ru](mailto:stenika@yandex.ru)

**Corresponding author:** Sterioполо N.A. — [stenika@yandex.ru](mailto:stenika@yandex.ru) — e-mail: [stenika@yandex.ru](mailto:stenika@yandex.ru)

прокальцитонин (Procalcitonin — PCT) имеет высокую диагностическую чувствительность и специфичность по сравнению с другими маркерами воспаления, такими как С-реактивный белок, лейкоциты, нейтрофилы, интерлейкины и др. Доказано, что уровень PCT увеличивается при бактериальных инфекциях. Согласно клиническим рекомендациям 2016 г. Европейского общества кардиологов (Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, ESC, 2016): «Оценка уровня прокальцитонина может быть рекомендована для пациентов с острой сердечной недостаточностью с подозрением на сопутствующую инфекцию, особенно для дифференциальной диагностики пневмонии и для проведения антибактериальной терапии» (рекомендации класса 2b) [1]. Определение уровня PCT в крови позволяет подтвердить/исключить наличие бактериальной инфекции, оценить эффективность антибактериальной терапии [2].

Особое значение определение уровня PCT в крови приобретает у пациентов ОРИТ, поступивших с подозрением на острый коронарный синдром (ОКС). У такого контингента чаще встречаются симптомы синдрома системного воспалительного ответа [3, 4].

Цель исследования — оценить возможность использования уровня PCT как прогностического маркера развития инфекционных осложнений во время последующей госпитализации у пациентов, поступивших в ОРИТ с подозрением на ОКС.

## Материал и методы

Ретроспективно обследовали 154 пациентов, поступивших в ОРИТ с ОКС без признаков бактериальной инфекции (см. таблицу).

В результате стандартного обследования и измерения уровня PCT больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты, у которых от-

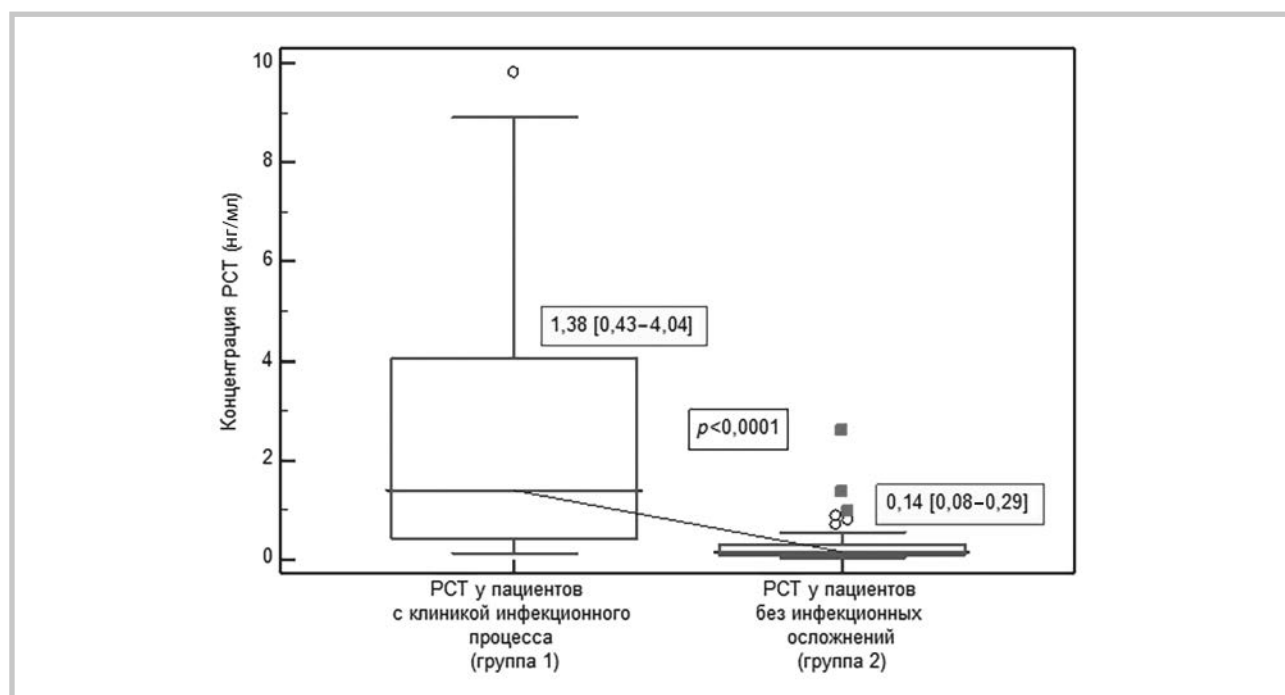


Рис. 1. Концентрация PCT в обеих группах пациентов.

## Характеристика пациентов по стратифицированным группам

Характеристика	Мужчины	Женщины	Всего
Общее число пациентов, абс. (%)	95 (62)	59 (38)	154 (100)
средний возраст, годы	66,9±14,9	76,1±11,0	70,4±14,3
возрастной диапазон, годы	25–94	42–93	25–94
Пациенты 1-й группы (с клиникой инфекционного процесса), абс. (%)	34 (55)	28 (45)	62 (100)
средний возраст, годы	69,6±15,8	77,5±11,6	73,1±14,5
Пациенты 2-й группы (без клиники инфекционного процесса), абс. (%)	61 (66)	31 (34)	92 (100)
средний возраст, годы	65,3±14,4	75,0±10,5	68,6±13,9

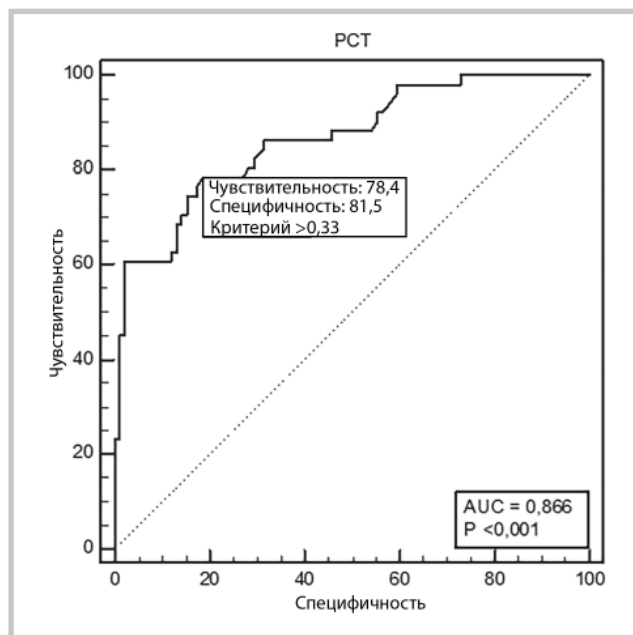


Рис. 2. Чувствительность и специфичность PCT >0,33 нг/мл для выявления пациентов с риском развития инфекционных осложнений.

мечались клинические и лабораторные признаки системного воспаления (повышение температуры тела, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз, повышение биохимических маркеров — PCT <10,0 нг/мл), была выявлена микробиологически или клинически доказанная инфекция. Для подтверждения наличия/отсутствия инфекции применяли классические микробиологические методы и ПЦР-диагностику. Инфекция считалась клинически подтвержденной, если было доказано соответствие клинической картины и диагноза и если пациенту проводилась эффективная антибиотикотерапия. Остальные пациенты (без признаков инфекционного процесса) были включены во 2-ю в группу.

Измерение концентрации PCT в крови выполнялось на анализаторе Kryptor Compact plus с помощью технологии регистрации усиленного излучения криптата с временным разрешением (TRACE) коммерчески доступными иммунолюминесцентными тестами (BRAHMS).

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P; ESC Scientific Document Group. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic

Для уровня PCT были рассчитаны медианные значения (Me), межквартильные диапазоны [25-й; 75-й], для достоверности различий измеряемых показателей использовали тест Манна—Уитни. Чувствительность и специфичность маркера, а также пороговое значение (Cut off) для стратификации пациентов по риску развития инфекционных осложнений определяли методом ROC-анализа.

## Результаты и обсуждение

При поступлении в ОРИТ уровень PCT в 1-й группе составил 1,38 [0,43—4,04] нг/мл, во 2-й группе — 0,14 [0,08—0,29] нг/мл (рис. 1). Различия значений Me концентраций PCT у пациентов 1-й и 2-й групп были достоверны ( $p < 0,0001$ ).

Кроме того, рассчитывали значения AUC ROC (рис. 2), Cut off, чувствительность и специфичность PCT как прогностического маркера для выявления пациентов с риском развития инфекционных осложнений, определяли положительную (ППЗ) и отрицательную (ОПЗ) прогностическую значимость теста при выбранном Cut off. Так, при Cut off PCT >0,33 нг/мл чувствительность была равна 78,4, специфичность — 81,5, ППЗ — 68,9, ОПЗ — 87,1, площадь под кривой (AUC ROC) — 0,866, уровень значимости  $p < 0,0001$ .

Важно отметить, что Cut off PCT для стратификации пациентов были ниже, чем рекомендованные референсные интервалы для здоровой популяции (PCT <0,5 нг/мл).

## Заключение

Вероятной причиной увеличения уровня PCT у пациентов при поступлении может быть скрытая инфекция или расстройство регуляции иммунного ответа. Уровень PCT при поступлении более 0,33 нг/мл с достаточной чувствительностью и специфичностью позволяет стратифицировать пациентов с ОКС по риску развития инфекционных осложнений в ОРИТ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare no conflicts of interest.**

- els LB, Christenson RH, Potocki M, McCord J, Terracciano G, Hartmann O, Bergmann A, Morgenthaler NG, Anker SD. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(3):278-286.  
<https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfr177>
3. Alba GA, Truong QA, Gaggin HK, Gandhi PU, De Berardinis B, Magrini L, Bajwa EK, Di Somma S, Januzzi JL Jr; Global Research on Acute Conditions Team (GREAT) Network. Diagnostic and Prognostic Utility of Procalcitonin in Patients Presenting to the Emergency Department with Dyspnea. *Am J Med.* 2016;129(1):96-104.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.06.037>
4. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, Ishihara S, Zhang J, Choi DJ, Park JJ, Alhabib KF, Sato N, Miro O, Maggioni AP, Zhang Y, Spinar J, Cohen-Solal A, Iwashyna TJ, Mebazaa A; GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):201-208.  
<https://doi.org/10.1002/ejhf.682>

Поступила 18.06.19

Received 18.06.19

Принята к печати 14.07.19

Accepted 14.07.19

## Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике

© Ф. ШУЦ, А. БЕЙШУЙЗЕН, М. БРОЙЛС, Р. ФЕРРЕР, Г. ГАВАЦЦИ, Э.Х. ГЛЮК, Х.Г ДЕЛЬ КАСТИЛЬО, Й.-У. ЙЕНСЕН, П.Л. КАНИЗСАЙ, А. ЛЭЙ ХУН КВА, С. КРЮГЕР, Ш.-Э. ЛЮЙТ, М. ОППЕРТ, М. ПЛЕБАНИ, С.А. ШЛЯПНИКОВ, Д. ТОККАФОНДИ, Д. ТАУНСЕНД, Т. ВЕЛЬТЕ, К. САИД

### РЕЗЮМЕ

**Введение.** Результаты многих современных исследований показали, что стратегия контроля антимикробной терапии (СКАТ) с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста) оптимизирует применение антибиотиков (АБ), приводит к меньшему количеству осложнений и улучшению клинических результатов.

**Цель исследования** — создание алгоритма применения ПКТ-теста при реализации СКАТ для его более легкого внедрения в медицинскую практику в различных клинических ситуациях.

**Материал и методы.** Были проанализированы и обсуждены клинические данные и практический опыт реализации СКАТ с использованием ПКТ-теста. Внимание экспертов было сфокусировано на оптимальном применении ПКТ-теста в клиническом контексте и повышении комплаентности соблюдения протоколов теста. При использовании дельфийского метода группа экспертов пришла к согласию по различным алгоритмам применения ПКТ-теста, основанным на тяжести состояния пациента и вероятности бактериальной инфекции.

**Результаты.** Имеются убедительные доказательства того, что СКАТ с использованием ПКТ-теста допускает принятие личного решения о начале и продолжении лечения АБ пациентов с острыми респираторными инфекциями и сепсисом любого происхождения, тем самым снижая общую экспозицию АБ и их побочные эффекты, а также улучшая клинические результаты. Для упрощения практического применения группа экспертов усовершенствовали созданные алгоритмы использования ПКТ-теста, включив в них тяжесть состояния и вероятность бактериальной инфекции и сократив количество пороговых значений теста до одного значения для заболеваний легкой и средней степени тяжести и одного значения для тяжелого состояния (0,25 и 0,5 мкг/л соответственно). Также предложены рекомендации по интерпретации показателей ПКТ-теста для начала, приостановления или прекращения лечения АБ.

**Вывод.** Сочетание клинической оценки состояния пациентов и анализа уровней ПКТ происходило согласно четко определенным алгоритмам СКАТ. Таким образом, при условии постоянного обучения и регулярной обратной связи со всеми заинтересованными участниками СКАТ может улучшить диагностику и лечение пациентов, имеющих риск развития бактериальной инфекции, и тем самым повысить эффективность СКАТ.

**Ключевые слова:** стратегия контроля антимикробной терапии, бактериальная инфекция, биомаркер, прокальцитонин, инфекции дыхательных путей, сепсис.

### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Филипп Шуц — врач, магистр здравоохранения, терапевтическое отделение Кантональной больницы Арау, Арау, Швейцария; Базельский университет, Базель, Швейцария

Альбертус Бейшуйзен — Госпиталь Медиш Спектрум Твенте, Энсхеде, Нидерланды

Майкл Бройлс — Медицинский центр Файв Риверс, Покахонтас, штат Арканзас, США

Рикард Феррер — отделение интенсивной терапии, исследовательская группа по изучению шока, дисфункции органов и реанимации, клиника при Университете Валь д'Эброн, Барселона, Испания

Гаэтан Гаваци — Университетская клиника гериатрии, Университетская клиника Гренобль-Альпы, исследования и преподавание в области пневмоинфекций (GREPI) EA7408, Университет Гренобль-Альпы, Гренобль, Франция

Эрик Ховард Глюк — Сведиш Ковенант Хоспитал, Чикаго, штат Иллинойс, США

Хуан Гонсалес дель Кастильо: отделение неотложной помощи, Клиническая больница Сан-Карлос, Мадрид, Испания

Йенс-Ульрик Йенсен — отделение респираторной медицины, отделение внутренних болезней, больница Херлев-Гентофте, Херлев, Дания; государственная больница CHIP & PERSIMUNE и Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания

Питер Ласло Канизсай — Печский университет, клинический центр, Печ, Венгрия; <https://orcid.org/0000-0001-7896-2857>

Андреа Лэй Хун Ква — Сингапурская больница общего профиля, Сингапур, Сингапур; программа по новым инфекционным заболеваниям, медицинский факультет Национального Сингапурского университета, Сингапур, Сингапур

Стефан Крюгер — Больница Флоренс-Найтингейл, Диакония Кайзерсверта, Дюссельдорф, Германия; Клиника кардиологии, пневмологии и ангиологии, клиника при Университете Дюссельдорфа, Дюссельдорф, Германия

Шарль-Эдуар Люйт — служба реанимации и интенсивной медицины, Институт кардиологии, группа больниц Пити-Салпетриер, Ассистанс Пюблик-Опито де Пари, Париж, Франция



Майкл Опперт — Клиника неотложной и внутренней медицины, отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Клиника Эрнста фон Бергманна, Потсдам, Германия  
 Марио Плебани — больница при Падуанском университете, Падуя, Италия; <https://orcid.org/0000-0002-0270-1711>  
 Сергей А. Шляпников — Городской центр по лечению тяжелого сепсиса, НИИ скорой помощи, Санкт-Петербург, Россия; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия  
 Джулио Токкафонди — отделение здравоохранения региона Тоскана, Центр управления клиническими рисками и безопасности пациентов региона Тоскана, Флоренция, Италия  
 Дженнифер Таунсенд — медицинский факультет Университета Джона Хопкинса, Балтимор, штат Мэриленд, США  
 Тобиас Вельте — Ганноверский университет, Ганноверская медицинская школа, Ганновер, Германия; член Немецкого центра по исследованию легких  
 Кордо Саид — отделение микробиологии, Хэмпшир Хоспиталс ЭнЭйчЭс Фаундейшн Траст, Винчестер и Бейсингсток, Великобритания; Саутгемптонский университет, медицинский факультет, Саутгемптон, Великобритания

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шуц Ф., Бейшуйзен А., Бройлс М., Феррер Р., Гаваши Г., Глюк Э.Х., дель Кастильо Х.Г., Йенсен Й.-У., Канизсай П.Л., Лэй Хун Ква А., Крюгер С., Лютт Ш.-Э., Опперт М., Плебани М., Шляпников С.А., Токкафонди Д., Таунсенд Д., Вельте Т., Саид К. Стратегия контроля антимикробной терапии с использованием прокальцитонинового теста (ПКТ-теста): итоги международного семинара экспертов по оптимизации применения антибиотиков в клинической практике. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):46-58. <https://doi.org/10.17116/labs2019804146>

## Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use

© PHILIPP SCHUETZ, ALBERTUS BEISHUIZEN, MICHAEL BROYLES, RICARD FERRER, GAETAN GAVAZZI, ERIC HOWARD GLUCK, JUAN GONZÁLEZ DEL CASTILLO, JENS-ULRIK JENSEN, PETER LASZLO KANIZSAI, ANDREA LAY HOON KWA, STEFAN KRUEGER, CHARLES-EDOUARD LUYT, MICHAEL OPPERT, MARIO PLEBANI, SERGEY A. SHLYAPNIKOV, GIULIO TOCCAFONDI, JENNIFER TOWNSEND, TOBIAS WELTE AND KORDO SAEED

### ABSTRACT

**Introduction.** Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship (ABS) has been shown to reduce antibiotics (ABxs), with lower side-effects and an improvement in clinical outcomes. The aim of this experts workshop was to derive a PCT algorithm ABS for easier implementation into clinical routine across different clinical settings.

**Methods.** Clinical evidence and practical experience with PCT-guided ABS was analyzed and discussed, with a focus on optimal PCT use in the clinical context and increased adherence to PCT protocols. Using a Delphi process, the experts group reached consensus on different PCT algorithms based on clinical severity of the patient and probability of bacterial infection.

**Results.** The group agreed that there is strong evidence that PCT-guided ABS supports individual decisions on initiation and duration of ABx treatment in patients with acute respiratory infections and sepsis from any source, thereby reducing overall ABx exposure and associated side effects, and improving clinical outcomes. To simplify practical application, the expert group refined the established PCT algorithms by incorporating severity of illness and probability of bacterial infection and reducing the fixed cut-offs to only one for mild to moderate and one for severe disease (0.25 and 0.5 µg/L, respectively). Further, guidance on interpretation of PCT results to initiate, withhold or discontinue ABx treatment was included.

**Conclusions.** A combination of clinical patient assessment with PCT levels in well-defined ABS algorithms, in context with continuous education and regular feedback to all ABS stakeholders, has the potential to improve the diagnostic and therapeutic management of patients suspected of bacterial infection, thereby improving ABS effectiveness.

**Keywords:** ABx stewardship, bacterial infection, biomarker, procalcitonin, respiratory tract infections, sepsis.

### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Philipp Schuetz — MD, MPH, Department of Internal Medicine, Kantonsspital Aarau, Aarau, Switzerland; and University of Basel, Basel, Switzerland

Albertus Beishuizen — Medisch Spectrum Twente, Enschede, The Netherlands

Michael Broyles — Five Rivers Medical Center, Pochontas, AR, USA

Ricard Ferrer — Department of Intensive Care. Shock, Organ Dysfunction and Resuscitation Research Group, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

Gaetan Gavazzi — University Clinics of Geriatrics, University Hospital of Grenoble-Alpes, GREPI EA7408 University of Grenoble Alpes, Grenoble, France

Eric Howard Gluck — Swedish Covenant Hospital, Chicago, IL, USA

Juan González del Castillo: Emergency Department, Hospital Clinico San Carlos, Madrid, Spain

Jens-Ulrik Jensen — Respiratory Medicine Section, Department of Internal Medicine, Herlev-Gentofte Hospital, Hellerup, Denmark; and CHIP & PERSIMUNE, Rigshospitalet and University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Peter Laszlo Kanizsai — University of Pécs, Clinical Centre, Pécs, Hungary, <https://orcid.org/0000-0001-7896-2857>

Andrea Lay Hoon Kwa — Singapore General Hospital, Singapore, Singapore; Emerging Infectious Diseases Program, Duke-National University of Singapore Medical School, Singapore, Singapore

Stefan Krueger — Florence-Nightingale-Krankenhaus, Kaiserswerther Diakonie, Düsseldorf, Germany; and Clinic for Cardiology, Pneumology and Angiology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Charles-Edouard Luyt — Service de Médecine Intensive Réanimation, Institut de Cardiologie, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

Michael Oppert: Klinik für Notfall- und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam, Germany

Mario Plebani — Azienda Ospedaliera-Università di Padova, Padua, Italy; <https://orcid.org/0000-0002-0270-1711>

Sergey A. Shlyapnikov — Severe Sepsis Center, Scientific Research Institute of Emergency, St. Petersburg, Russian Federation; and North-West University-Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Giulio Toccafondi — Department for Health of the Tuscany Region, Clinical Risk Management and Patient Safety Centre of Tuscany Region, Florence, Italy

Jennifer Townsend — The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, MD, USA

Tobias Welte — University of Hannover, Hannover Medical School, Hannover, Germany; and Member of the German Center of Lung Research

Kordo Saeed: Department of Microbiology, Hampshire Hospitals

NHS Foundation Trust, Winchester and Basingstoke, UK; and University of Southampton, School of Medicine, Southampton, UK

## TO CITE THIS ARTICLE:

Schuetz Ph, Beishuizen A, Broyles M, Ferrer R, Gavazzi G, Gluck EH, del Castillo JG, Jensen J-U, Kanizsai PL, Lay Hoon Kwa A, Krueger S, Luyt Ch-E, Oppert M, Plebani M, Shlyapnikov SA, Toccafondi G, Townsend J, Welte T, Saeed K. Procalcitonin (PCT)-guided antibiotic stewardship: an international experts consensus on optimized clinical use. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):46-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804146>

## Введение

Учащение случаев появления патогенов с множественной лекарственной устойчивостью считается одной из наиболее серьезных угроз для всемирного здравоохранения и напрямую связано с чрезмерным использованием антибиотиков [1]. Пациентам с симптомами острых заболеваний дыхательных путей и синдромом системной воспалительной реакции (SIRS) или с подозрением на сепсис часто назначают антибиотики, хотя более 40% респираторных инфекций вызвано вирусами [2, 3]. Например, в недавнем масштабном исследовании Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) у 86% пациентов, страдающих пневмонией, возбудителями заболевания были вирусы или возбудители не были идентифицированы [3]. Несмотря на большую доступность ускоренной молекулярной вирусной диагностики [4], антибиотики слишком часто назначают пациентам с острыми респираторными заболеваниями «на всякий случай», главным образом из-за обеспокоенности врачей по поводу сопутствующих бактериальных коинфекций и риска отказа от лечения. Кроме того, врачи назначают длительные курсы антибиотиков из-за отсутствия клинических признаков, показывающих улучшение состояния пациента. Неоправданно длительные сроки лечения могут быть результатом использования фиксированных схем приема антибиотиков в соответствии с действующими международными и местными инструкциями по применению, хотя у пациентов могут наблюдаться различные варианты течения заболевания.

Таким образом, большое значение имеет диагностический маркер, дающий информацию о вероятности бактериальной инфекции и нормализации состояния пациента, обладающий высоким потенциалом для улучшения клинической оценки пациентов, помощи врачам в принятии решений относительно назначения антибиотиков и возможного улучшения ре-

зультатов лечения. В этом контексте в последнее время большое внимание привлечено к использованию маркера ответа организма, прокальцитонина (ПКТ), в качестве дополнения к результатам клинического обследования. Уровни ПКТ позволяют отличить бактериальные заболевания от вирусных, вследствие чего появилась возможность безопасного снижения частоты назначения антибиотиков и более раннего прекращения терапии [5–7]. Экспрессия ПКТ повышается в эпителиальных клетках, которые сталкиваются с бактериальными патогенами, и таким образом маркер информирует о риске бактериальной инфекции при первоначальной оценке состояния пациента [8]. И наоборот, экспрессия ПКТ понижена у пациентов с вирусными инфекциями [9]. Кроме того, уровень ПКТ уменьшается в ходе проводимого лечения бактериальной инфекции. Включение ПКТ-теста в общую оценку диагностики может дополнить традиционные клинические показатели и результаты других диагностических и микробиологических исследований, а также влиять на выбор терапии пациентам с подозрением на бактериальную инфекцию [10].

ПКТ-тест может помочь врачу принять решение о назначении антибактериальных препаратов индивидуально каждому пациенту. Как показано в недавних исследованиях, такая стратегия сокращает длительность приема антибиотиков и может снизить уровень смертности, избавляя от побочных эффектов препаратов и риска неудачного исхода лечения [6, 7]. Более того, в нескольких отчетах сообщалось о положительном влиянии стратегии контроля антимикробной терапии (СКАТ) на исход лечения пациентов с сепсисом, а в текущих руководствах по лечению сепсиса рекомендуется придерживаться стратегии уменьшения экспозиции антибиотиков [11–13]. Знание кинетики ПКТ имеет прогностическое значение, которое может определять необходимость проведения дополнительных диагностических исследований или

использования других терапевтических стратегий, а также сроки выписки пациентов [14]. Основываясь на имеющихся данных, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration — FDA) недавно одобрило применение ПКТ-теста для контроля за приемом антибиотиков при лечении острых респираторных заболеваний и сепсиса в США.

Тем не менее одним из препятствий для более широкого внедрения ПКТ-теста в общую практику является отсутствие разработанного алгоритма его клинического применения, поскольку во всех предыдущих исследованиях были использованы различные протоколы ПКТ-теста в зависимости от клинических условий (учреждения первичной помощи, отделения неотложной помощи и отделения интенсивной терапии) и типа инфекций, например внебольничной пневмонии (ВБП), бронхита, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) или обострения астмы, сепсиса и послеоперационного сепсиса [8]. Рекомендации по алгоритму различались в пунктах определения сроков следующего проведения ПКТ-теста и конкретных инструкциях по лечению. Несколько пороговых значений ПКТ, использованных для рекомендаций о прекращении приема антибиотиков, также усложняли следование алгоритму (диапазон пороговых значений —  $\leq 0,25/\leq 0,1$  мкг/л для прекращения приема антибиотиков у пациентов в отделениях неотложной помощи и общих отделениях;  $\leq 0,5/\leq 0,25$  мкг/л — у пациентов в отделениях интенсивной терапии; снижение на  $\geq 80\%$  от наибольшего уровня — у пациентов с сепсисом). Кроме того, отсутствуют рекомендации по использованию результатов исследования ПКТ в динамике клинического течения процесса и принятию решений относительно антибактериальной терапии. Таким образом, разработка согласованного алгоритма применения теста у пациентов с подозрением на бактериальную инфекцию с учетом указанных аспектов может повысить эффективность и безопасность использования ПКТ-теста в обычных клинических условиях.

Исходя из этого, международный семинар экспертов ставил своей целью восполнение этого пробела, обсуждение оптимального применения ПКТ-теста в общей клинической практике, включая имеющиеся данные для включения теста в клинические протоколы и схему рабочего процесса, и достижение соглашения по этим вопросам.

## Материал и методы

Однодневный семинар прошел в Берлине в конце сентября 2018 г. Согласованные алгоритмы по использованию ПКТ-теста в клинической практике были разработаны многопрофильной группой, которая включала 19 экспертов из 12 стран. Специалисты разных специальностей представляли стороны, по-разному заинтересованные в реализации СКАТ в клинической практике.

Так, в группу входили представители следующих направлений: интенсивной терапии (как интенсивной медицины, так и интенсивной хирургии), неотложной медицинской помощи, респираторной медицины, клинической микробиологии и инфекционных заболеваний, фармации, безопасности пациентов и лабораторной медицины (см. таблицу).

## Результаты

Группа экспертов проанализировала данные интервенционных исследований СКАТ с использованием ПКТ-теста и обсудила различные подходы и алгоритмы, включая те, в которых не было зарегистрировано снижения экспозиции антибиотиков. Специалисты также обсудили клинические данные разных групп пациентов, таких как пребывающие в учреждениях первичной помощи [15], отделениях неотложной помощи [16], интенсивной терапии [7, 17] или гериатрии, и обменялись собственным практическим опытом из общей клинической практики. Кроме того, ученые поделились опытом в отношении процесса СКАТ с использованием ПКТ-теста и его введения в лечебную практику. На основании обсуждений были предложены три модифицированных алгоритма использования ПКТ-теста у пациентов с состоянием легкой, средней и тяжелой степени.

Были открыто обсуждены и рассмотрены спорные вопросы, и в ходе нескольких дискуссий в алгоритмы вносились изменения, пока эксперты не пришли к согласию. Все участники семинара в тот же день голосовали следующим образом по каждому из алгоритмов: 1) согласен, 2) не согласен или 3) воздерживаюсь от голосования. Голосование проходило по модифицированному дельфийскому методу [18].

Эксперты единогласно проголосовали за алгоритмы 1, 2, 3 (рис. 1–3).

### *Алгоритмы применения ПКТ-теста при клинических испытаниях СКАТ в случае респираторных инфекций*

Концепция СКАТ с использованием ПКТ-теста была впервые применена у пациентов с инфекционными заболеваниями нижних дыхательных путей, находящихся в отделениях неотложной помощи [19]. Учитывая, что уровень ПКТ остается низким (ПКТ не обнаруживается) при вирусной инфекции и возрастает при бактериальной, по алгоритму настоятельно рекомендовалось или не рекомендовалось назначать антибиотики, если уровни ПКТ составляли менее 0,1 мкг/л или менее 0,25 мкг/л соответственно. Алгоритм также включал некоторые в последующем исключенные критерии, поэтому пациентам, подверженным очень высокому риску бактериальных осложнений, все равно могли эмпирически назначаться антибиотики, несмотря на низкие уровни

## Эксперты, участвовавшие в исследовании

Эксперт	Учреждение	Область знаний
Альбертус Бейшуйзен	Центр интенсивной терапии, Госпиталь Медиш Спектрум Твенте, Энсхеде, Нидерланды	Реаниматология
Майкл Бройлс	Клиническая фармация и лабораторные исследования, Медицинский центр Файв Риверс, Покахонтас, Арканзас, США	Клиническая фармация и лабораторная медицина
Рикард Феррер	Отделение интенсивной терапии, клиника при Университете Валь д'Эброн, Барселона, Испания	Реаниматология, тяжелые инфекционные заболевания и сепсис
Газтан Гавацци	Клиника при Университете Гренобль-Альпы (CHUGA), Гренобль, Франция	Герiatrics, медицина внутренних болезней
Эрик Ховард Глюк	Отделение интенсивной терапии, Сведиш Ковенант Хоспитал, Чикаго, Иллинойс, США	Реаниматология
Хуан Гонсалес дель Кастильо	Отделение неотложной помощи, Клиническая больница Сан-Карлос, Мадрид, Испания	Неотложная медицинская помощь, инфекционные заболевания
Йенс-Ульрик Йенсен	Отделение респираторной медицины, отделение внутренних болезней, больница Херлев-Гентофте, Херлев, Дания Государственная больница CHIP & PERSIMUNE и Копенгагенский университет, Копенгаген, Дания	Пневмология, микробиология
Питер Ласло Канизсай	Отделение неотложной помощи, клиника при университете Земмельвайса, Будапешт, Венгрия	Неотложная медицинская помощь
Андреа Лэй Хун Ква	Отделение фармации, Сингапурская больница общего профиля, Сингапур; отделение фармации факультета естественных наук, отделение новых инфекционных заболеваний, медицинский факультет Национального Сингапурского университета	Медикаментозное лечение, инфекционные заболевания, стратегия контроля антимикробной терапии
Стефан Крюгер	Отделение пневмологии, Больница Флоренс-Найтингейл, Дякония Кайзерсверта, Дюссельдорф, Германия; Клиника кардиологии, пневмологии и ангиологии, клиника при Университете Дюссельдорфа, Германия	Пневмология
Шарль-Эдуар Люйт	Служба реанимации и интенсивной медицины, Институт кардиологии, группа больниц Пити-Салпетриер, Ассистанс Пюблик-Опито де Пари, Париж, Франция; Университет Сорбонна, Университет Пьера и Марии Кюри (UPMC), Париж 06 INSERM, UMRS_1166-ICAN Институт кардиометаболизма и питания, Париж, Франция	Реаниматология, инфекционные заболевания
Майкл Оперт	Отделение неотложной помощи и интенсивной терапии, Клиника Эрнста фон Бергманна, Потсдам, Германия	Неотложная помощь и интенсивная терапия
Марио Плебани	Отделение лабораторной медицины, больница при Падуанском университете, Падуа, Италия	Лабораторная медицина
Кордо Саид	Отделение микробиологии, Хэпмшир Хоспиталс ЭнЭйчЭс Фаундейшн Траст, Винчестер и Бейсингсток, Великобритания; Саунтгемптонский университет, медицинский факультет, Саутгемптон, Великобритания	Клиническая микробиология и инфекции
Филипп Шуц	Терапевтическое отделение Кантональной больницы Арау, Швейцария; Базельский университет, Швейцария	Внутренние болезни, неотложная помощь, клинические исследования
Сергей Алексеевич Шляпников	Городской центр по лечению тяжелого сепсиса, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, Санкт-Петербург, Россия; кафедра хирургических инфекций Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия	Реаниматология, хирургические инфекции
Джулио Токкафонди	Центр управления клиническими рисками и безопасности пациентов региона Тоскана, Флоренция, Италия	Безопасность пациентов, повышение качества лечения сепсиса
Дженнифер Таунсенд	Отделение инфекционных заболеваний, медицинский факультет Университета Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США	Инфекционные заболевания, стратегия контроля антимикробной терапии
Тобиас Вельте	Отделение респираторной медицины, Ганновская медицинская школа, Ганновер, Германия	Пневмология, инфекционные заболевания, интенсивная терапия

ПКТ. Соответственно была дана двухуровневая рекомендация начала лечения антибиотиками пациентам с ПКТ выше 0,25 мкг/л (рекомендуется антибиотик) и ПКТ выше 0,5 мкг/л (настоятельно рекомендуется антибиотик). Исследование продемонстрировало значительное снижение частоты назначения анти-

биотиков, особенно пациентам с бронхитом и обострением ХОБЛ.

В рамках более поздних исследований изучалось применение ПКТ-теста не только для эмпирического начала антибактериальной терапии, но также для мониторинга ответа на лечение и принятия решения

о прекращении антибактериальной терапии на индивидуальной основе [19, 20]. Падение уровня ПКТ ниже 0,25 мкг/л или по меньшей мере на более 80–90% от наибольшего значения использовали в качестве пороговых значений «правила остановки». Этот подход еще больше снизил экспозицию антибиотиков за счет сокращения продолжительности терапии, особенно у пациентов с ВБП. Впоследствии в масштабном швейцарском рандомизированном исследовании было установлено, что такой подход является высокоэффективным для снижения длительности курса антибиотиков более чем на 3 сут без повышения риска неблагоприятного исхода [16, 21].

На сегодняшний день в разных странах и разных клинических условиях проведено несколько аналогичных испытаний (от учреждений первичной помощи до отделений неотложной помощи и от терапевтических отделений до отделений интенсивной терапии). Недавний метаанализ, включающий данные 6708 пациентов с различными типами респираторных инфекций и различными степенями тяжести заболевания из 26 рандомизированных контролируемых исследований, проведенных в 12 разных странах, проанализировал результаты принятия решений о назначении антибиотиков пациентам с респираторными инфекциями на основании результатов ПКТ-теста [22, 23] по сравнению с результатами, полученными при метаанализе совокупных данных; метаанализ данных пациентов позволил стандартизировать определение исходов лечения и анализ подгрупп по типу инфекции и клиническим условиям. Исследование показало, что использование ПКТ-теста при респираторных инфекциях снижает экспозицию антибиотиков с 8,1 до 5,7 сут, побочные эффекты от антибиотиков с 22,1 до 16,3%, смертность на 14% (с 10 до 8,6%).

Результаты были сопоставимыми с данными учета различных медицинских подразделений (учреждения первичной помощи, отделения неотложной помощи или интенсивной терапии) и клинических типов инфекций (пневмония, бронхит, обострение ХОБЛ).

Вторичный анализ пороговых значений ПКТ, использованных в исследованиях, показал, что основные пороговые значения, учитываемые для начала лечения антибиотиками, были адаптированы к степени тяжести состояния. Таким образом, для пациентов с состояниями легкой или средней степени тяжести в учреждениях первичной медицинской помощи или отделениях неотложной помощи было использовано пороговое значение ПКТ, равное 0,25 мкг/л, в то время как для пациентов с тяжелыми заболеваниями (например, требующими госпитализации в отделение интенсивной терапии) в основном использовалось пороговое значение, равное 0,5 мкг/л [24].

Аналогичным образом поводом для прекращения приема антибиотиков было снижение уровня ПКТ ниже 0,25 мкг/л или 0,5 мкг/л при состояниях

легкой/средней или тяжелой степени соответственно, или когда уровень ПКТ уменьшался более чем на 80% от наибольшего значения [8].

#### **Исследования и алгоритмы СКАТ с использованием ПКТ-теста при сепсисе**

Концепция использования ПКТ-теста для назначения индивидуального антибактериального лечения также подходит для ведения пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии. Тем не менее первоначально возникали сомнения по поводу безопасности применения этого подхода при лечении пациентов с крайне тяжелым состоянием, поскольку слишком короткие курсы антибиотиков могли привести к рецидиву инфекции и повышенной смертности. Первая экспериментальная проверка концепции, в ходе которой обследовались пациенты отделения интенсивной терапии с сепсисом [14], выявила снижение экспозиции антибиотиков без выраженного негативного влияния на исход лечения. Рекомендовалось прекращение приема антибиотика при более высоких пороговых значениях ПКТ для пациентов с сепсисом (0,5–1 мкг/л), а также применялась кинетика ПКТ (снижение на более чем 90% от наибольшего уровня). Впоследствии эта концепция была подтверждена в многоцентровом исследовании PRORATA [17], в котором использование ПКТ-теста показало эффективность и безопасность для пациентов с сепсисом. Поскольку пациенты с сепсисом в отделениях интенсивной терапии априори подвержены высокому риску, а продолжительность лечения играет решающую роль, ПКТ-тест применяли главным образом для раннего прекращения лечения, не основываясь на прошлом опыте [25]. Позднее эта концепция показала эффективность в исследовании использования антибиотиков по данным прокальцитонинового теста (Stop Antibiotics on guidance of Procalcitonin — SAPS), в котором антибиотики были назначены всем пациентам с подозрением на сепсис. Их прием рекомендовали прекратить, когда любое значение ПКТ снижалось как минимум на 80% от наибольшего значения и(или) когда уровень ПКТ регистрировали ниже 0,5 мкг/л. По сравнению со стандартным лечением использование ПКТ привело к снижению экспозиции антибиотиков (продолжительность приема антибиотиков сократилась с 7 до 5 сут) и повышению выживаемости (на 6,1% и выше) [7].

Недавний метаанализ 11 исследований СКАТ с использованием ПКТ-теста у пациентов с сепсисом в критическом состоянии [26] также выявил, что у 2252 больных, получавших лечение под контролем ПКТ-теста, смертность была ниже по сравнению с 2230 пациентами контрольной группы (21,1% против 23,7%). При анализе подгрупп, разделенных по типу инфекции (поражены дыхательные пути, мочевыводящие пути, брюшная полость, кожа или центральная нервная система), определению сепси-

са-3 или степени тяжести состояния, определяемой по динамической оценке органной недостаточности [SOFA], наличие септического шока/почечной недостаточности или необходимости использования сосудосуживающих средств/вспомогательной вентиляции легких, результаты были сопоставимы. Результаты исследования также показали, что применение ПКТ-теста у пациентов с сепсисом приводит к более раннему прекращению приема антибиотиков с сокращением продолжительности лечения с 10,4 до 9,3 сут, причем более сильный эффект наблюдался у пациентов с сепсисом меньшей степени тяжести и пациентов с респираторными инфекциями. Дальнейший метаанализ выявил, что повышенная выживаемость была связана с использованием алгоритма ПКТ-теста только для полного прекращения приема антибиотиков, тогда как среди пациентов отделения неотложной помощи использование ПКТ-теста для начала приема антибиотиков или смешанного лечения не снизило уровень смертности [27].

Кроме того, метаанализ, посвященный исследованиям с участием пациентов, у которых наблюдался бактериальный рост при посеве, также обнаружил значительную эффективность использования ПКТ-теста для назначения антибиотиков без подтвержденных неблагоприятных клинических исходов, несмотря на более короткую продолжительность приема препаратов [28].

#### ***Выводы по отрицательным результатам исследований***

Помимо исследований, продемонстрировавших эффективность и безопасность СКАТ с использованием ПКТ-теста, некоторые исследования имели отрицательные результаты.

Во-первых, исследование PASS было интервенционным, ставящим целью оценку возможности повышения выживаемости путем раннего начала приема антибиотиков и увеличения дозы при повышении уровня ПКТ. Хотя в обследуемой группе, которой назначали ПКТ-тест, были усилены диагностические и терапевтические меры, это не оказало положительного воздействия на результат. Отсутствие эффекта могло быть обусловлено преобладанием побочных эффектов антибиотиков над преимуществами более раннего их назначения [29, 30].

Во-вторых, недавно опубликованное многоцентровое исследование ProACT, в котором изучалось использование ПКТ-теста при инфекции нижних дыхательных путей в больницах США [31], не продемонстрировало какую-либо пользу ПКТ-теста, несмотря на то что алгоритм применялся по аналогичному методу, успешно используемому в европейских исследованиях [24]. Такой результат мог быть обусловлен несколькими факторами: включением пациентов с заболеванием очень легкой степени тяжести и низкой вероятностью бактериальной инфекции (крайне низкие медианные значения ПКТ, прежде

всего легкая ВБП, большое число пациентов с астмой и бронхитом), недостаточным соблюдением алгоритмов и протоколов исследования в отношении как принятых, так и выписанных из учреждения первичной помощи пациентов, недостатком опыта работы с ПКТ-тестом и очень коротким временем применения антибиотиков как в контрольной группе, так и в группе ПКТ-теста [24]. Недостаточный опыт работы исследователей с ПКТ-тестом и малое количество случаев применения ПКТ-теста (26—111 пациентов в 2,5 года/центр) не позволили врачам должным образом ознакомиться с концепцией ПКТ-теста и проникнуться доверием к этому подходу.

В-третьих, в недавно опубликованном исследовании HiTEMP было изучено значение ПКТ-теста для проведения лечения антибиотиками у пациентов отделения неотложной помощи с лихорадкой с позиции частоты назначения антибиотиков, клинических исходов и затрат [32]. Исследователи не обнаружили какой-либо дополнительной пользы ПКТ-теста, считая, что, хотя лечение с его использованием не уступает в плане безопасности, ПКТ-тест влияет на частоту назначения антибиотиков. Из этого исследования также было извлечено несколько важных уроков, которые могут помочь лучше понять алгоритм применения ПКТ-теста в клинической практике и должны быть учтены в разработке последующих испытаний [33]. В исследование были включены неселективно отобранные пациенты с лихорадкой, включая пациентов с конкретным диагнозом (например, кожные инфекции, инфекции мягких тканей, брюшной полости и мочевыводящих путей). У таких пациентов ПКТ-тест не имеет значения при клинической оценке, поскольку решение о назначении антибиотиков уже принято. Исследователи проводили только одно измерение ПКТ с высоким пороговым значением (более 0,5 мкг/л) при поступлении пациента в отделение неотложной помощи. Поскольку пациентам с высоким риском бактериальной инфекции принято назначать антибиотики, неизбежен риск отрицательного результата (отказ от антибиотиков) при большом пороговом значении ПКТ (0,5 мкг/л); таким образом, для безопасного отказа от антибиотиков у пациентов этой группы предпочтительными могут быть более низкие уровни ПКТ: менее 0,25 или менее 0,1 мкг/л. Также надо иметь в виду, что в то время как большинство предыдущих исследований ориентировалось на повторные измерения ПКТ для раннего прекращения терапии, в этом исследовании проводили только одно измерение [24]. Приверженность протоколу с исследованием ПКТ была низкой:  $\frac{1}{2}$  пациентов принимали антибиотики, несмотря на низкий уровень ПКТ, что снова свидетельствует о необходимости лучшего информирования врачей и обеспечения обратной связи при лечении с применением ПКТ-теста.

В-четвертых, в исследовании VRCTea был изучен алгоритм использования ПКТ-теста при лече-

нии антибиотиками пациентов с ХОБЛ, поступивших в отделение интенсивной терапии для дыхательной поддержки аппаратом ИВЛ [34]. Хотя смертность на протяжении 28 сут была одинаковой как для группы с использованием ПКТ-теста, так и для группы, получавшей стандартную медицинскую помощь, по прошествии 3 мес более высокая смертность наблюдалась в группе ПКТ-теста. Повышение смертности было наиболее значительным среди пациентов, которые не сразу получали антибиотики на основании протокола. Если пациентам назначали антибиотики немедленно, смертность в группе ПКТ-теста не была ниже, чем в группе, получавшей стандартное лечение. Эти данные подтверждают рекомендацию сразу начинать лечение антибиотиками пациентов с высокой вероятностью бактериальной инфекции.

### **Практические данные внедрения СКАТ в лечебную практику**

Продемонстрировано, что успешное осуществление программ СКАТ в госпитале требует комплексного подхода с упором на обучение всех заинтересованных сторон. В идеале этот образовательный процесс включает в себя регулярный аудит, определение эффективности на основании четких показателей результата и обратной связи со всеми вовлеченными сторонами для повышения доверия, уверенности и, в конечном итоге, приверженности методу для достижения желаемого эффекта — снижения частоты использования антибиотиков и, следовательно, устойчивости к антибиотикам со стороны проблемных возбудителей [35].

Это справедливо и для внедрения ПКТ-теста с целью разумного назначения антибиотиков пациентам с подозрением на бактериальную инфекцию. Недостаточное соблюдение алгоритма, наблюдаемое в некоторых интервенционных исследованиях, таких как proAST [31], отражает отсутствие опыта применения ПКТ-теста и его интерпретации в клиническом контексте, а также отсутствие доверия к эффективности и безопасности этого подхода.

В то же время успешная, основанная на образовании и просвещении интеграция СКАТ с использованием ПКТ-теста привела к уменьшению частоты использования антибиотиков и снижению резистентности бактерий. Кроме того, применение ПКТ-теста обусловило улучшение динамики ряда клинических показателей, таких как более низкие показатели повторного приема антибиотиков, меньшая частота инфекции *Clostridium difficile* и меньшая продолжительность пребывания в медицинском учреждении без негативного влияния на выживаемость [35]. Таким образом, знания в области применения ПКТ-теста могут способствовать формированию у врача уверенности в его использовании, что в сочетании с повышением качества общения с пациентами о рисках необоснованного приема антибиотиков приведет к более последовательному выполнению алгоритма

и снижению частоты чрезмерного использования антибиотиков [10, 36].

Результаты как клинических испытаний, так и исследований эффективности применения этого подхода подтверждают мнение о том, что пороговые значения и алгоритм использования ПКТ-теста необходимо адаптировать к тяжести заболевания и клиническому риску пациента для обеспечения эффективного и безопасного его использования, а обучение, аудит и постоянная обратная связь необходимы для развития доверия и приверженности алгоритмам применения ПКТ-теста.

## **Обсуждение**

### **Разработка согласованного алгоритма использования ПКТ-теста**

Основываясь на анализе доступных клинических исследований, группа экспертов согласилась с тем, что для оптимального использования и создания надлежащих рекомендаций уровни ПКТ должны быть включены в контекст клинической оценки тяжести состояния пациента и вероятности бактериальной инфекции. Исходя из этого были разработаны три различных алгоритма стратификации пациентов, основанных на степени тяжести состояния (легкой, средней и тяжелой степени) и по принципу вероятности бактериальной инфекции (неопределенность и высокая вероятность инфекции) (рис. 1—3). Затем в оценку пациентов, не находящихся в отделении интенсивной терапии, необходимо добавить пороговое значение ПКТ менее 0,25 мкг/л, а в оценку пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, следует добавить пороговое значение ПКТ менее 0,5 мкг/л, что указывает на низкую вероятность бактериальной инфекции. В то время как у пациентов с состоянием легкой степени тяжести и низкой вероятностью бактериальной инфекции низкий уровень ПКТ должен призывать врачей не использовать антибиотики, у пациентов с состоянием средней и тяжелой степени все еще может использоваться эмпирическое назначение антибиотиков с повторным определением ПКТ через 6—24 ч для повторной оценки необходимости продолжения антибактериальной терапии. Кроме того, пациентам, которые начали получать традиционное лечение антибиотиками, рекомендуется проходить серию ПКТ-тестов для мониторинга реакции на антибактериальную терапию и контроля инфекции. Падение ПКТ на более чем 80% от наибольшего значения и(или) падение ниже порогового значения стало четким индикатором нормализации состояния пациента, и раннее прекращение приема антибиотиков рекомендуется тогда, когда пациент клинически стабилен.

На рис. 1 представлен предложенный алгоритм для пациентов с заболеваниями легкой степени (например, для пациентов с бронхитом в учреждениях



**Рис. 1.** Использование ПКТ-теста у пациентов с заболеваниями легкой степени тяжести вне отделения интенсивной терапии.

Здесь и на рис. 2, 3: АБ — антибиотики. ПКТ-тест использовать с осторожностью у пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью, малярией, перенесших переливание большого количества крови; алгоритм с ПКТ-тестом не должен применяться у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит).

первичной помощи или отделениях неотложной помощи). Начальным шагом является анализ вероятности бактериальной инфекции до проведения исследования на основании клинической, рентгенографической оценки и, если имеется, микробиологического исследования. У пациентов с состояниями легкой степени тяжести и низкой вероятностью бактериальной инфекции низкий уровень ПКТ (менее 0,25 мкг/л) фактически исключает бактериальную инфекцию, и лечение антибиотиками не имеет смысла. Тем не менее для постановки окончательного (неинфекционного) диагноза могут потребоваться дополнительные диагностические обследования. Если есть опасения, что начальное значение было отрицательным из-за ранних стадий инфекции, может быть рассмотрена возможность проведения второго определения ПКТ в течение 6–24 ч до выписки пациента. Если уровень ПКТ выше 0,25 мкг/л, а наличие бактериальной инфекции становится более вероятным, следует начинать лечение антибиотиками. Уровень ПКТ необходимо измерять каждые 24–48 ч и прекратить прием антибиотиков, когда он станет меньше 0,25 мкг/л или снизится по меньшей мере на 80% по сравнению с наибольшим значением.

У пациентов с состояниями легкой степени тяжести и высокой вероятностью бактериальной инфекции, основанной на клиническом, рентгенологическом и микробиологическом обследованиях, уровень ПКТ менее 0,25 мкг/л все еще является критерием,

свидетельствующим об отсутствии бактериальной инфекции, однако прием антибиотиков может быть начат на основании клинической оценки. Опять же, показания к применению антибиотиков должны быть пересмотрены через 24 ч после определения ПКТ по результатам дополнительных микробиологических исследований. Если уровень ПКТ более 0,25 мкг/л, высока вероятность бактериальной инфекции и следует немедленно начать прием антибиотиков. Для оценки ответа на лечение и контроля очага инфекции уровень ПКТ следует проверять каждые 24–48 ч. При снижении уровня ПКТ на более чем 80% по сравнению с наибольшим значением или падении до менее чем 0,25 мкг/л, можно прекратить прием антибиотиков, если пациент клинически стабилен.

На рис. 2 показан предложенный алгоритм для пациентов с состояниями средней степени тяжести, оцененных по клиническим показателям. Алгоритм использования ПКТ-теста в этой ситуации похож на рекомендуемый алгоритм при состояниях легкой степени тяжести, однако пациентам с низкой вероятностью бактериальной инфекции можно эмпирически назначать лечение антибиотиками, несмотря на низкие уровни ПКТ, чтобы повысить безопасность и доверие врачей.

На рис. 3 показан предложенный алгоритм для пациентов с тяжелым состоянием, находящихся в отделении интенсивной терапии. Рекомендовано лече-





Рис. 2. Использование ПКТ-теста у пациентов с заболеваниями средней степени тяжести вне отделения интенсивной терапии.

ние антибиотиками всех пациентов, включая пациентов с низким уровнем ПКТ. Тем не менее у пациентов с ПКТ менее 0,5 мкг/л следует начать дальнейшее диагностическое тестирование для поиска причин клинических симптомов или грибковых инфекций, не связанных с бактериальными инфекциями. Рекомендуется проводить повторный ПКТ-тест каждые 24–48 ч для принятия решения о прекращении приема антибиотиков, если уровень ПКТ снижается до 0,5 мкг/л или не менее чем на 80% от наибольшего значения.

Все предложенные алгоритмы необходимо соблюдать в осторожность при ведении пациентов с иммуносупрессией (включая ВИЧ), аутоиммунными заболеваниями, муковисцидозом, панкреатитом, травмами, беременностью и малярией, а также пациентов, перенесших переливание большого количества крови. Кроме того, алгоритм следует применять при острых инфекциях, но не у пациентов с хроническими инфекциями (такими как абсцесс, остеомиелит, эндокардит). Если пациенты ранее получали лечение антибиотиками [37], уровень ПКТ также может быть низким, что может привести к недооценке инфекционных осложнений. При измерении уровня ПКТ следует убедиться, что для обеспечения максимальной безопасности используются только высокочувствительные приборы для определения ПКТ с достаточной точностью в соответствующих диапазонах пороговых значений. В большинстве актуальных исследований используется высокочувствительный иммуноанализ KRYPTOR («Brahms», Германия), функциональная чувствительность которого составляет 0,06 мкг/л [38, 39]. Таким образом, чтобы обеспечить

точность измерений при низких уровнях ПКТ, аналитическая чувствительность прибора, выраженная функциональной, должна находиться в этом диапазоне. Кроме того, валидация должна подтвердить приемлемую правильность количественного измерения (смещение и воспроизводимость) [34, 35].

## Заключение

ПКТ в качестве диагностического и прогностического маркера продемонстрировал многообещающие результаты в отношении оптимизации лечения антибиотиками каждого отдельного пациента с уменьшением экспозиции антибиотиков и улучшением клинических показателей у пациентов с острыми респираторными инфекциями и сепсисом [6, 23, 40, 41]. Соответствующие клинические алгоритмы были валидированы в интервенционных испытаниях, демонстрирующих эффективность и безопасность СКАТ с использованием ПКТ-теста. Было доказано, что соблюдение алгоритма применения ПКТ-теста является сложной задачей как в ходе испытаний, так и в реальной жизни, что связано с недостаточным опытом и, следовательно, неуверенностью в отношении интерпретации результатов теста и последующих мер. Кроме того, доказательств эффективности теста при наличии инфекций, отличных от инфекции нижних дыхательных путей или сепсиса, по-прежнему мало, а в нескольких исследованиях были вовлечены пациенты с иммуносупрессией, что не позволяет обобщить результаты для этих пациентов [42]. Эти аспекты были учтены при доработке алгоритмов, которые в настоящее время основаны на кли-



**Рис. 3.** Использование ПКТ-теста у пациентов с тяжелыми заболеваниями, находящимися в отделении интенсивной терапии.

нической оценке тяжести состояния больных и вероятности бактериальной инфекции, и используют только одно пороговое значение ПКТ-теста для определения вероятности бактериальной инфекции.

Согласованное решение по клиническим алгоритмам часто принимается для конкретных показаний соответствующими группами специалистов — членами научных обществ. Сильной стороной настоящего подхода является то, что международная экспертная группа состоит из специалистов, представляющих различные заинтересованные стороны, которые реализуют СКАТ в госпитальных условиях, и обладающих большим научным, клиническим и практическим опытом работы с ПКТ-тестом (см. таблицу). Согласованное решение в отношении усовершенствованных алгоритмов было разработано на основе тщательного анализа и обсуждения имеющихся в настоящее время клинических данных и различных алгоритмов использования ПКТ-теста, включая критическую оценку исследований с отрицательными результатами, а также практический опыт специалистов, участвовавших в СКАТ. Исходя из этого, были выявлены и обсуждены проблемы использования ПКТ-теста в клинической практике и проблемы соблюдения текущих протоколов с целью доработки алгоритмов применения теста при реализации СКАТ и предоставления четкого алгоритма по работе, интерпретации значений ПКТ и принятию последующих мер. Полученные в результате усовершенствованные алгоритмы обеспечивают более унифицированный подход, дают рекомендации для использования у пациентов с состояниями легкой, средней или тяжелой степени тяжести независимо от показаний или от-

деления медицинского учреждения, что должно облегчить внедрение подхода в разных отделениях. Эксперты рекомендовали использовать ПКТ-тест для начала лечения антибиотиками главным образом у пациентов с низким риском и сомнительной вероятностью бактериальной инфекции, а у других пациентов — контролировать уровень ПКТ для раннего прекращения приема антибиотиков. В отношении пациентов с высоким риском алгоритм ориентирован на раннее прекращение лечения при низком уровне ПКТ и отсутствии доказательств бактериальной инфекции. Определение одного порогового значения ПКТ для пациентов с состояниями легкой и средней степени и тяжелой степени (0,25 и 0,5 мкг/л соответственно) облегчает внедрение подхода в практику.

Тем не менее у разработанного подхода имеются остаточные ограничения. Хотя согласованные алгоритмы основаны на клинических данных, а эффективность и безопасность пороговых значений и алгоритмов в основном были доказаны в интервенционных испытаниях, предложенное изменение алгоритма основано на экспертном мнении группы, должно быть продемонстрировано в клинической практике.

Предлагаемый в настоящем документе скорректированный алгоритм должен облегчить клиническое применение ПКТ-теста во всех отделениях лечебных учреждений, поскольку он включает также рекомендации по принятию дальнейших мер. Тем не менее опыт работы с ПКТ-тестом и обучение его правильному применению и интерпретации остаются необходимыми предпосылками для получения преимуществ от лечения с его использованием [35]. Более обширные зна-

ния о реальном опыте, например из реестров, могут представлять интерес для оценки клинического и экономического воздействия в разных странах. Дополнительное исследование должно учитывать как менее изученные показания, так и группы пациентов в учреждениях первичной медицинской помощи и (или) домах престарелых, где в основном назначают антибиотики.

Таким образом, внедрение ПКТ в алгоритмы СКАТ имеет потенциал для улучшения диагностики и лечения пациентов с респираторными заболеваниями и сепсисом, оно перспективно для решения проблемы устойчивости бактерий к антибиотикам и обеспечивает переход от стандартизированной медицинской помощи к индивидуальному подходу к лечению.

Все авторы приняли на себя ответственность за содержание представленной рукописи и одобрили ее издание.

**Финансирование исследования.** Проект получил неограниченный грант от «Термо Фишер Сай-

ентифик». П. Шуц сообщил о получении поддержки от общества с ограниченной ответственностью BRAHMS и Biomerieux для участия в собраниях и выступлениях. Ш.Э. Люйт сообщил о получении гонорара от Bayer, Biomerieux и MSD за чтение лекций. К. Саид сообщил о получении исследовательских и образовательных грантов и поддержки от «Термо Фишер Сайентифик».

**Трудоустройство или руководящие должности:** не сообщается.

**Гонорар:** не сообщается.

**Конфликт интересов.** Финансирующая организация (организации) не влияла на ход исследования, сбор, анализ и интерпретацию данных, написание отчета, решение представить отчет для публикации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**  
**The authors declare no conflicts of interest.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jee Y, Carlson J, Rafai E, Musonda K, Huong TT, Daza P, et al. Antimicrobial resistance: a threat to global health. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:939-940.
- Musher DM, Thorner AR. Community-acquired pneumonia. *N Engl J Med.* 2014;371:1619-1628.
- Jain S, Self WH, Wunderink RG, Fakhran S, Balk R, Bramley AM, Reed C, Stockmann C, Evan, Anderson EJ, Grijalva CG, Self WH, Zhu Y, Patel A, Hymas W, Chappell JD, Kaufman RA, Kan JH, Dansie D, Lenny N, Hillyard DR, Haynes LM, Levine M, Lindstrom S, Winchell JM, Katz JM, Erdman D, Schneider E, Hicks LA, Wunderink RG, Edwards KM, Pavia AT, McCullers JA, Finelli L and for the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Etiology of Pneumonia in the Community (EPIC) Study Team. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U.S. adults. *N Engl J Med.* 2015;373:415-27.
- Mitsuma SF, Mansour MK, Dekker JP, Kim J, Rahman MZ, Tweed-Kent A, Schuetz P. Promising new assays and technologies for the diagnosis and management of infectious diseases. *Clin Infect Dis.* 2013;56:996-1002.
- Schuetz P, Raad I, Amin DN. Using procalcitonin-guided algorithms to improve antimicrobial therapy in ICU patients with respiratory infections and sepsis. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19:453-460.
- Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Annane D, Reinhart K, Falsey AR, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Oliveira CF, Maravić-Stojković V, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Corti C, van Oers JAH, Beishuizen A, Girbes ARJ, de Jong E, Briel M, Mueller B. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:95-107.
- de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, Loeff BG, Dormans T, van Melsen GC, Kluiters YC, Kemperman H, van den Elsen MJ, Schouten JA, Streefkerk JO, Krabbe HG, Kieft H, Kluge GH, van Dam VC, van Pelt J, Bormans L, Otten MB, Reidinga AC, Endeman H, Twisk JW, van de Garde EMW, de Smet AMGA, Kesecioglu J, Girbes AR, Nijsten MW, de Lange DW. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:819-827.
- Schuetz P, Bolliger R, Merker M, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Luyt CE, Wolff M, Schroeder S, Nobre V, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, Deliberato RO, Verduri A, Beghé B, Cao B, Shehabi Y, Jensen JS, Beishuizen A, de Jong E, Briel M, Welte T, Mueller B. Procalcitonin-guided antibiotic therapy algorithms for different types of acute respiratory infections based on previous trials. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16:555-564.
- Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, Langer I, Schlatter M, Becker KL, Keller U, Müller B. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology.* 2003;144:5578-5584.
- Sager R, Kutz A, Mueller B, Schuetz P. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med.* 2017;15:15.
- Garnacho-Montero J, Gutierrez-Pizarra A, Escobedo-Ortega A, Corcia-Palomo Y, Fernandez-Delgado E, Herrera-Melero I, Ortiz-Leyba C, Márquez-Vácaro JA. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:32-40.
- Schuetz P, Mueller B. Biomarker-guided de-escalation of empirical therapy is associated with lower risk for adverse outcomes. *Intensive Care Med.* 2014;40:141.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochwerg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304-377.

14. Nobre V, Harbarth S, Graf JD, Rohner P, Pugin J. Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:498-505.
15. Briel M, Schuetz P, Mueller B, Young J, Schild U, Nusbaumer C, Périat P, Bucher HC, Christ-Crain M. Procalcitonin-guided antibiotic use vs a standard approach for acute respiratory tract infections in primary care. *Arch Intern Med.* 2008;168:2000-2007.
16. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I, Neidert S, Fricker T, Blum C, Schild U, Regez K, Schoenenberger R, Henzen C, Bregenzer T, Hoess C, Krause M, Bucher HC, Zimmerli W, Mueller B; ProHOSP Study Group. Effect of procalcitonin-based guidelines vs standard guidelines on antibiotic use in lower respiratory tract infections: the ProHOSP randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2009;302:1059-1066.
17. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F, Cracco C, Alvarez A, Schwebel C, Schortgen F, Lasocki S, Veber B, Dehoux M, Bernard M, Pasquet B, Régnier B, Brun-Buisson C, Chastre J, Wolff M; PRORATA trial group. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375:463-474.
18. Memtsoudis SG, Hargett M, Russell LA, Parvizi J, Cats-Baril WL, Stundner O, Sculco TP; Consensus Conference on Bilateral Total Knee Arthroplasty Group. Consensus statement from the consensus conference on bilateral total knee arthroplasty group. *Clin Orthop Relat Res.* 2013;471:2649-2657.
19. Christ-Crain M, Jaccard-Stolz D, Bingisser R, Gencay MM, Huber PR, Tamm M, Müller B. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet.* 2004;363:600-607.
20. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, Leuppi J, Miedinger D, Müller C, Huber P, Müller B, Tamm M. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest.* 2007;131:9-19.
21. Schuetz P, Christ-Crain M, Albrich W, Zimmerli W, Mueller B, Pro HS. Guidance of antibiotic therapy with procalcitonin in lower respiratory tract infections: insights into the ProHOSP study. *Virulence.* 2010;1:88-92.
22. Schuetz P, Wirz Y, Mueller B. Reassessment of a meta-analysis of procalcitonin-guided antibiotic therapy for lower respiratory tract infections — authors' reply. *Lancet Infect Dis.* 2018;18:141.
23. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, Christ-Crain M, Stolz D, Tamm M, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, Tubach F, Kristoffersen KB, Burkhardt O, Welte T, Schroeder S, Nobre V, Wei L, Bucher HC, Bhatnagar N, Annane D, Reinhart K, Branche A, Damas P, Nijsten M, de Lange DW, Deliberato RO, Lima SS, Maravić-Stojković V, Verduri A, Cao B, Shehabi Y, Beishuizen A, Jensen JS, Corti C, Van Oers JA, Falsey AR, de Jong E, Oliveira CF, Beghe B, Briel M, Mueller B. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;10:CD007498.
24. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, Greenwald JL. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. *Arch Intern Med.* 2011;171:1322-1331.
25. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014;42:1749-1755.
26. Wirz Y, Meier MA, Bouadma L, Luyt CE, Wolff M, Chastre J, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on clinical outcomes in intensive care unit patients with infection and sepsis patients: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Crit Care.* 2018;22:191.
27. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, Duggal A. Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. *Crit Care Med.* 2018;46:684-690.
28. Meier MA, Branche A, Neeser OL, Wirz Y, Haubitz S, Bouadma L, et al. Procalcitonin-guided antibiotic treatment in patients with positive blood cultures: a patient-level meta-analysis of randomized trials. *Clin Infect Dis.* 2018.
29. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, Bestle MH, Mohr TT, Andersen MH, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med.* 2011;39:2048-2058.
30. Jensen JU, Lundgren B, Hein L, Mohr T, Petersen PL, Andersen LH, et al. The procalcitonin and survival study (PASS) — a randomised multi-center investigator-initiated trial to investigate whether daily measurements biomarker procalcitonin and pro-active diagnostic and therapeutic responses to abnormal procalcitonin levels, can improve survival in intensive care unit patients. Calculated sample size (target population): 1000 patients. *BMC Infect Dis.* 2008;8:91.
31. Huang DT, Yealy DM, Filbin MR, Brown AM, Chang CH, Doi Y, et al. Procalcitonin-guided use of antibiotics for lower respiratory tract infection. *N Engl J Med.* 2018;379:236-249.
32. van der Does Y, Limper M, Jie KE, Schuit SCE, Jansen H, Pernot N, et al. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in patients with fever in a general emergency department population: a multicentre non-inferiority randomized clinical trial (HiTEMP study). *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1282-1289.
33. Schuetz P, Falsey AR. Procalcitonin in patients with fever: one approach does not fit all. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:1229-1230.
34. Daubin C, Valette X, Thiollie F, Mira JP, Hazera P, Annane D, et al. Procalcitonin algorithm to guide initial antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD admitted to the ICU: a randomized multicenter study. *Intensive Care Med.* 2018;44:428-437.
35. Broyles MR. Impact of procalcitonin-guided antibiotic management on antibiotic exposure and outcomes: real-world evidence. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4:213.
36. Schuetz P, Aujesky D, Muller C, Muller B. Biomarker-guided personalised emergency medicine for all — hope for another hype? *Swiss Med Wkly.* 2015;145:14079.
37. Tessmer A, Welte T, Martus P, Schnoor M, Marre R, Suttrop N. Impact of intravenous {beta}-lactam/macrolide versus {beta}-lactam monotherapy on mortality in hospitalized patients with community-acquired pneumonia. *J Antimicrob Chemother.* 2009;63:1025-1033.
38. Schuetz P, Christ-Crain M, Wolbers M, Schild U, Thomann R, Falconnier C, et al. Procalcitonin guided antibiotic therapy and hospitalization in patients with lower respiratory tract infections: a prospective, multicenter, randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2007;7:102.
39. Schuetz P, Albrich W, Christ-Crain M, Chastre J, Mueller B. Procalcitonin for guidance of antibiotic therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010;8:575-587.
40. Schuetz P, Balk R, Briel M, Kutz A, Christ-Crain M, Stolz D, et al. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a US health system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:583-592.
41. Stojanovic I, Schneider JE, Wei L, Hong Z, Keane C, Schuetz P. Economic evaluation of procalcitonin-guided antibiotic therapy in acute respiratory infections: a Chinese hospital system perspective. *Clin Chem Lab Med.* 2017;55:561-570.
42. Lima SS, Nobre V, de Castro Romanelli RM, Clemente WT, da Silva Bittencourt HN, Melo AC, et al. Procalcitonin-guided protocol is not useful to manage antibiotic therapy in febrile neutropenia: a randomized controlled trial. *Ann Hematol.* 2016;95:1169-1176.

Поступила 09.08.19

Received 09.08.19

Принята к печати 19.08.19

Accepted 19.08.19

## Годовой отчет президента Федерации лабораторной медицины за 2018—2019 гг.

### КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Годков М.А. Годовой отчет президента Федерации лабораторной медицины за 2018—2019 гг. *Лабораторная служба*. 2019;8(4):59-64. <https://doi.org/10.17116/labs2019804159>

## Annual Report of the President of the Laboratory Medicine Federation for 2018—2019

### TO CITE THIS ARTICLE:

Godkov MA. Annual Report of the President of the Laboratory Medicine Federation for 2018—2019. *Laboratory Service = Laboratornaya sluzhba*. 2019;8(4):59-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/labs2019804159>

В отчетном периоде работа президиума Федерации лабораторной медицины (ФЛМ) строилась в соответствии со стратегическими задачами ФЛМ, определенными уставом организации и на основании резолюции Конгресса ФЛМ 2018 г. Резолюция Конгресса-2018 явилась планом конкретной работы президиума. Кроме того, в планировании и организации работы президиум учитывал текущие запросы членов ФЛМ, изменения, связанные с выходом новых нормативных документов, и ряд других объективных обстоятельств.

В связи с изложенным первая часть годового отчета за 2018—2019 гг. будет основана на пунктах, регламентированных резолюцией Конгресса ФЛМ 2018 г.

### Реализация задач, изложенных в резолюции IV Российского конгресса лабораторной медицины (РКЛМ)

**I. Совместно с профильной комиссией Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Клиническая лабораторная диагностика»**

**1) разработать проект «Стратегия развития лабораторной службы Российской Федерации на 5 лет (2020—2024 гг.)» для предоставления его в Министерство здравоохранения Российской Федерации;**

В инициации и подготовке Проекта особую роль сыграл В.Л. Эмануэль. Владимир Леонидович не только высказал эту идею. Он аккумулировал предложения специалистов лабораторной службы и составил первый вариант этого документа.

Проект, разработанный В.Л. Эмануэлем, выносился для обсуждения на открытых заседаниях президиума ФЛМ в марте и июне 2019 г. Созданную комиссию по доработке проекта Стратегии представляли: В.Л. Эмануэль (председатель), А.Ж. Гильманов, Т.И. Долгих, В.Н. Малахов, И.А. Ольховский, А.Г. Плехов, С.В. Поликарпова, О.А. Тарасенко, Ф.П. Тен, С.В. Цвиренко, А.Н. Шибанов, С.Н. Щербо.

Окончательный вариант Стратегии развития лабораторной службы РФ планируется утвердить в декабре на заседании президиума ФЛМ в Санкт-Петербурге. С этой целью необходимо подготовить окончательный вариант документа к 1 декабря 2019 г., чтобы разослать его членам президиума для ознакомления, а также разместить на сайте ФЛМ для всеобщего обсуждения членами ФЛМ проект документа не позднее 1 января 2020 г. Утверждение Стратегии провести на Клинико-лабораторном форуме в июне 2020 г. в Санкт-Петербурге.

**2) разработать и внедрить механизмы взаимодействия с профильными комиссиями других медицинских специальностей, в том числе по включению (уточнению) лабораторного сегмента при разработке клинических рекомендаций;**

Основным инструментом взаимодействия с профильными комиссиями других медицинских специальностей является работа в Национальной медицинской палате России (НМП). Представители ФЛМ были задействованы практически во всех мероприятиях и заседаниях НМП.

Так, в частности, М.А. Годков и А.С. Гольдберг принимали участие в заседании НМП, посвященном проблемам актуализации клинических рекомендаций. На этом заседании было согласовано создание междисциплинарной группы по актуализации клинических рекомендаций, с включением в состав группы представителя ФЛМ. Однако комиссия пока не приступала к работе.

В плане взаимодействия с профильными комиссиями других медицинских специальностей руководство ФЛМ налаживает прямое сотрудничество с профессиональными медицинскими общественными организациями. На проходящий V Юбилейный конгресс лабораторной медицины были приглашены представители большой группы профессиональных медицинских объединений.

**3) подготовить для Министерства здравоохранения Российской Федерации и Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации обоснование необходимости пересмотра статуса специалистов с высшим немедицинским образованием (биологов, генетиков и других специалистов), работающих в клинико-диагностических и микробиологических лабораториях (КДЛ);**

Представители ФЛМ активно сотрудничали с Минздравом России по решению вопросов о статусе специалистов с высшим немедицинским и фармацевтическим образованием; возможности занятия ими должности заведующих лабораториями; о внесении изменений в профессиональный стандарт «Специалист в области клинической лабораторной диагностики».

В Минздрав России были представлены предложения по внесению изменений в проекты приказов МЗ РФ «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки» (№707н от 08.10.15) и «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» (№700н от 07.10.15). Документы проходят процедуру согласования и утверждения в соответствии с регламентом.

Направлено письмо в Минздрав России о проблеме кадров в лабораторной службе по итогам заседания профильной комиссии (22 марта 2019 г.), предложено подготовить подробную информацию.

В субъекты РФ направили письмо главного внештатного специалиста по лабораторной диагностике Минздрава России Т.В. Вавиловой о кадровом составе высшего звена. К сожалению, ответ был получен только из 39 регионов. На основании материалов была подготовлена информация для Минздрава России в сентябре 2019 г. для внесения изменений в нормативную базу.

Ведущую роль в реализации этого раздела работы ФЛМ сыграла Т.И. Долгих. Ее квалифицированное и энергичное участие позволило решить целый ряд сложнейших вопросов, в том числе по регулярному взаимодействию с сотрудниками Минздрава России.

**4) разработать предложения по оптимизации совместной деятельности комитетов ФЛМ и рабочих групп профильной комиссии.**

В течение отчетного периода проходила отладка взаимодействия ФЛМ и профильной комиссии (ПК) Минздрава России по клинической лабораторной диагностике. Совместная работа ФЛМ и ПК позволила выделить приоритетные задачи и приступить к поиску решений по ряду сложных вопросов.

Первостепенность решаемых задач определялась:

а) запросами со стороны НМП, Минздрава России и Росздравнадзора (подготовлены ответы на 46 запросов);

б) задачами, поставленными Минздравом России перед ПК в соответствии с Указами Президента РФ и приказами Минздрава России.

ФЛМ оказывала активную помощь Т.В. Вавиловой. Необходимо отметить быстрое вхождение в работу и сложную проблематику организации лабораторной службы России Т.В. Вавиловой, ее тактичное и последовательное желание сотрудничать с ФЛМ, отстаивать интересы простых сотрудников лабораторий и целых коллективов. Следует также подчеркнуть слаженную работу Т.В. Вавиловой и Т.И. Долгих.

**II. Пересмотреть количество и состав комитетов Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы ФЛМ с учетом эффективности их работы.**

1. С целью исполнения решения резолюции Конгресса ФЛМ 23 января 2019 г. на заседании бюро президиума Ассоциации был утвержден список преобразованных, реформированных и вновь созданных профильных комитетов, утверждены председатели комитетов.

Утверждены новые профильные комитеты:

— Комитет по информационным технологиям, цифровой медицине и искусственному интеллекту (председатель М.Б. Шаманский);

— Комитет по иммунологии (председатель С.П. Казаков)

— Комитет по работе с клиницистами (председатели С.В. Поликарпова, А.А. Новиков).

В настоящее время в ФЛМ работает 17 профильных комитетов:

1) по гемостазиологии (председатель И.И. Серебрянский);

2) по информационным технологиям, цифровой медицине и искусственному интеллекту (председатель М.Б. Шаманский);

3) по образованию, кадровому и профессиональному развитию (председатели А.Ж. Гильманов, Д.Ю. Соснин);

4) по клинической цитологии (председатель Н.Ю. Полонская);

5) по лабораторной диагностике в неотложной медицине (председатель М.Г. Вершинина);

6) по международному сотрудничеству (председатель А.М. Иванов);

7) по микробиологии (председатель И.С. Тартаковский);

8) по молекулярной диагностике инфекционных и неинфекционных заболеваний (председатель Д.А. Шагин);

9) по преаналитике (председатель С.Н. Ковалевская);

10) по работе с клиницистами (председатели С.В. Поликарпова, А.А. Новиков);

11) по разработке и производству медицинских изделий (председатель В.Н. Нечаев);

12) по стандартизации и обеспечению качества клинических лабораторных исследований (председатели В.Н. Малахов, О.А. Тарасенко);

13) по хроматографическим методам исследования и технологиям мониторинга лекарственных средств (председатель И.С. Мамедов);

14) по централизации лабораторных исследований (председатель И.В. Пикалов);

15) по аналитической и судебно-медицинской токсикологии (председатель Ю.Е. Кочнев);

16) новых молекулярно-биологических технологий (председатель Г.А. Шипулин);

17) по иммунологии (председатель С.П. Казаков).

2. Резолюцией Конгресса-2018 регламентировалось создание рабочей группы для разработки предложений по совершенствованию и пересмотру перечня лабораторных исследований по программе диспансеризации. К сожалению, эта работа не была выполнена.

3. В соответствии с резолюцией Конгресса-2018 в рамках Комитета по образованию, кадровому и профессиональному развитию под руководством А.Ж. Гильманова была сформирована рабочая группа по внедрению современных методов обучения в области лабораторной медицины в составе 13 человек, среди которых были специалисты из разных городов: В.В. Базарный (Екатеринбург), Т.С. Белохвостикова (Иркутск), Е.Г. Бутолин (Ижевск), А.Ж. Гильманов (Уфа), В.В. Долгов (Москва), С.А. Ельчанинова (Барнаул), А.В. Индутный (Омск), К.Н. Конторщикова (Нижний Новгород), С.В. Кулешова (Москва), О.В. Ледянкина (Екатеринбург), Е.В. Просекова (Владивосток), Д.Ю. Соснин (Пермь), Г.И. Элькин (Санкт-Петербург).

С целью совершенствования подготовки кадров и образовательного процесса в области КДЛ в 2018—2019 гг. группа участвовала:

1) в разработке примерных программ (ПП) (576 ч) и ПК (144 ч) по специальности «Клиническая лабораторная диагностика». Варианты программ направлены главному специалисту МЗ РФ Т.В. Вавиловой.

2) в обсуждении проектов примерной программы ПП, проектов ФГОС и программы ординатуры по специальности КЛД, представленных Минздравом РФ. Согласованные отзывы БГМУ, АГМУ и УрГМУ отправлены в МЗ РФ, главному специалисту МЗ РФ и в президиум ФЛМ;

3) в проведении круглого стола по проблемам и перспективам развития профильных кафедр, готовящих специалистов лабораторной медицины, в рамках XXIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием Лабораторная служба в современных реалиях (20—22.03.19). Такое же обсуждение, только в менее официальной обстановке, прошло и в рамках I Клинико-лабораторного форума в Санкт-Петербурге (20—21.06.19);

4) в организации рабочей группы для преподавателей кафедр вузов по гармонизации учебно-методической документации по КДЛ в социальной сети «ВКонтакте» (<https://vk.com/club183597956>). Анонс был осуществлен профессором В.В. Базарным в рамках V Конгресса лабораторной медицины. Модераторами группы выступили: В.В. Базарный, Д.Ю. Соснин, Н.Ю. Черныш, О.В. Ледянкина; супервайзерами: О.В. Островский, А.Ж. Гильманов, С.В. Цвиренко.

**III. Обратиться в Министерство здравоохранения Российской Федерации с предложениями о необходимости инициации изменений:**

**1) в ФЗ-323, ФЗ-532, статья 238.1. УК РФ по части декриминализации ответственности (определения фальсифицированные, незарегистрированные, контрафактные медицинские изделия);**

**2) подготовить ряд документов Комитетом по разработке и производству медицинских изделий (руководитель В.Н. Нечаев).**

Комитетом IVD ФЛМ были разработаны предложения по внесению изменений в статью 238 ФЗ-532), а также в статью 38 части 12—14 ФЗ-323).

**IV. Сформировать подборку и разместить на сайте Ассоциации специалистов и организаций лабораторной службы ФЛМ свод действующих нормативных документов по деятельности медицинских организаций в части лабораторного обеспечения.**

В течение отчетного периода на сайте ФЛМ были размещены 30 документов, в которых была отражена нормативно-правовая база по основным вопросам деятельности лабораторий. Перечень документов сформировали в соответствии с запросами, поступившими в юридическую службу ФЛМ, а также с запросами из Минздрава России и Росздравнадзора.

Дальнейшее пополнение приостановлено:

а) в связи с предстоящими изменениями в нормативно-справочной базе на федеральном уровне (по мере выхода документов они будут освещены на сайте ФЛМ);

б) в связи с формированием отдельного блока документов по стандартизации (подготовлен Комитетом по стандартизации).

**V. Продолжить работу по приведению в соответствие терминологии и перечня лабораторных тестов, внесенных в Федеральный справочник лабораторных исследований, и номенклатуры медицинских услуг.**

Была сформирована рабочая группа по приведению в соответствие терминологии и перечня лабораторных тестов, внесенных в Федеральный справочник лабораторных исследований (ФСЛИ) и Номенклатуру медицинских услуг, в которую вошли представители Комитета по стандартизации и обеспечению качества ФЛМ, Профильной комиссии по клинической лабораторной диагностике Минздрава России и Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения (ЦНИИОИЗ): С.А. Бабушкин, А.В. Багаев, А.И. Духин, Н.Ю. Кандрина, О.А. Клименкова, В.Н. Малахов, М.И. Прищепа, В.В. Пирогова, А. Соколов, А.Н. Шибанов, В.Л. Эмануэль.

1. Направлено письмо Министру здравоохранения РФ В.И. Скворцовой о статусе Федерального справочника лабораторных исследований и необходимости его сопоставления с Номенклатурой медицинских услуг (апрель 2019 г.).

2. Начата активная работа с регламентной службой ведения Нормативно-справочной информации (НСИ) ЦНИИОИЗ Минздрава России.

3. Установлено взаимодействие с Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи (ЦЭККМП), проведено совместное рабочее совещание с ЦНИИОИЗ, определен порядок работы по формированию профилей для включения в ФСЛИ и Номенклатуру медицинских услуг и последующего использования в клинических рекомендациях на основе результатов общественного обсуждения.

4. Проведено 4 заседания совместно с регламентной службой ведения НСИ.

5. По итогам общественного обсуждения внесены изменения в ФСЛИ в Справочник лабораторных образцов, Справочник методов, Справочник лабораторных тестов (новая версия 3.7 выставлена на портале НСИ Минздрава России 04.09.19).

6. В решение вопросов по стандартизации включился АСНП «Центр внешней оценки качества клинических лабораторных исследований» (АСНП «ЦВКК»), сайт которого будет дополнен разделом по стандартизации.

Активное участие в этой работе приняли специалисты из 28 субъектов РФ.

На заседании Комитета на V РКЛМ были рассмотрены проекты первых объединенных профилей лабораторных тестов. Предложены рабочие версии терминов «централизованная лаборатория», «аналитическая система», «медицинское изделие для диагностики *in vitro* закрытого или открытого типа», которые будут дорабатываться с учетом их определений, имеющихся в отечественных и зарубежных документах.

**VI. Подготовить предложения по гармонизации профессиональных стандартов для специалистов высшего и среднего звеньев клинико-диагностических и микробиологических лабораторий с федеральными государственными образовательными стандартами и программами дополнительного образования.**

Предложения по изменению профстандартов по специальностям, допущенным к работе в КДЛ, были сформулированы рабочей группой по кадровой политике и совершенствованию нормативной документации в сфере КДЛ Комитета по образованию, кадровому и профессиональному развитию, под руководством А.Ж. Гильманова и Д.Ю. Соснина, в которую вошли: А.Ж. Гильманов (Уфа), Т.И. Долгих (Москва), С.А. Ельчанинова (Барнаул), О.В. Островский (Волгоград), Д.Ю. Соснин (Пермь), С.В. Цвиренко (Екатеринбург), Н.Ю. Черныш (Санкт-Петербург).

1. Члены рабочей группы принимали участие в актуализации утвержденного профстандарта «Специалист в области КДЛ». Итоговые согласованные предложения по изменению отдельных положений профстандарта направлены в президиум ФЛМ, Национальную медицинскую палату и глав-

ному специалисту МЗ РФ; был сделан доклад на президиуме ФЛМ.

2. Проведено обсуждение проектов «кадровых» приказов МЗ РФ, которые заменили бы приказы №700н, №707н и №1183н. Итоговые предложения по исправлению и дополнению клинико-лабораторных аспектов в этих приказах направлены в президиум ФЛМ, главному специалисту МЗ РФ и на сайт Госрегулирования, неоднократно докладывались на региональных и всероссийских форумах клинико-лабораторной тематики.

3. Представители рабочей группы участвовали в обсуждении внесенного Минздравом РФ проекта изменений и дополнений в Федеральные законы №273-ФЗ (об образовании) и 323-ФЗ (об охране здоровья), направленных на легализацию инновационных форм и методов непрерывного профессионального развития медицинских работников.

4. В соответствии с решением рабочего совещания в НМП представлены предложения по актуализации профстандарта «Специалист в области клинической лабораторной диагностики» и доработанному варианту профстандарта «Специалист в области лабораторной диагностики: медицинский лабораторный техник (фельдшер-лаборант), медицинский технолог».

**VII. Продолжить работу по разработке и поддержке актуальности общедоступного интернет-ресурса, посвященного рациональному назначению и выполнению лабораторных исследований.**

Ассоциация «ФЛМ» получила разрешения от АВИМ Foundation на публикацию перевода англоязычного текста интернет-ресурса, посвященного рациональному назначению и выполнению лабораторных исследований. Переведенный текст отправлен на проверку правообладателю для подтверждения аутентичности перевода. С 01.08.19 идет подготовка технического ресурса для размещения перевода, после чего он станет доступен всем заинтересованным лицам, причем не только специалистам КДЛ, поскольку содержит рекомендации, ориентированные на врачей клинических специальностей.

**VIII. Комитету по стандартизации и обеспечению качества ФЛМ разработать предложения по дальнейшему совершенствованию систем внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторных исследований.**

Комитетом разработаны и утверждены на заседаниях бюро президиума и президиума Ассоциации ФЛМ предложения по дальнейшему совершенствованию систем внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторных исследований:

— ввести в проект приказа Минздрава России «Правила проведения клинических лабораторных исследований» положение о необходимости регулярного осуществления внутрилабораторного контроля качества и участия в программах межлабораторных



сличительных испытаний, аккредитованных в Национальной системе аккредитации, в отношении всех выполняемых лабораторией исследований;

— разработать и внести в соответствующие инстанции обоснование необходимости дополнить лицензионные требования к медицинским организациям, выполняющим работы по клинической лабораторной диагностике, требования регулярного осуществления внутрилабораторного контроля качества и участия в программах межлабораторных сличительных испытаний;

— провести актуализацию действующих нормативных документов по внутрилабораторному обеспечению качества в КДЛ;

— разработать методические рекомендации по внутрилабораторному контролю качества не количественных клинико-лабораторных исследований;

— разработать рекомендации по контролю качества РОСТ;

— разработать методические рекомендации по контролю качества доставки биопроб к месту их анализа;

— разработать проект положения по признанию лабораторий референтных измерений в области лабораторной медицины в целях создания сети таких лабораторий и обеспечения возможности аттестации в них калибраторов и образцов, применяемых для внешнего и внутрилабораторного контроля качества лабораторных исследований;

— выйти с предложением к Федеральной службе по аккредитации о создании совместной рабочей группы по вопросам аккредитации медицинских лабораторий на соответствие требованиям ГОСТ Р ИСО 15189;

— разработать предложения по метрологическому обеспечению количественных клинико-лабораторных исследований;

— продолжить работу по созданию библиотеки стандартов, рекомендаций и публикаций по контролю качества клинико-лабораторных исследований.

**IX. Подготовить мотивированное обращение к министру здравоохранения РФ о необходимости рекомендовать медицинским университетам включение в программы обучения по специальностям «Лечебное дело» 31.05.01 и «Педиатрия» 31.05.02 обязательной дисциплины вариативной части «Клиническая лабораторная диагностика» в начале обучения клиническим дисциплинам и на завершающем этапе подготовки к итоговой аттестации.**

Комитетом по образованию, кадровому и профессиональному развитию подготовлено и направлено в Министерство здравоохранения РФ обращение с обоснованием включения курса по клинической лабораторной диагностике в программы обучения медицинских вузов по специальностям «Лечебное дело» 31.05.01 и «Педиатрия» 31.05.02 как вариативной дисциплины в объеме 144 ч.

Председателю ассоциации «Совет ректоров медицинских и фармацевтических высших учебных заведений» направлено обращение с обоснованием необходимости ограничить подготовку специалистов медицинского профиля по вопросам дополнительного образования в сфере медицины на базе коммерческих образовательных учреждений.

**Х. Провести подготовительную работу по созданию Евразийской федерации лабораторной медицины с целью обмена знаниями и компетенциями с учетом опыта лабораторных сообществ России и иностранных государств.**

Председателем рабочей группы по учреждению ЕЕФЛМ избран член Президиума ФЛМ и комитета по международному сотрудничеству Е.В. Печковский, согласованы кандидатуры участников рабочей группы, которые до 01.09.19 подготовили документы об учреждении ЕЕФЛМ. Подписание полномасштабного соглашения в рамках V РКЛМ (11 сентября 2019 г.).

**Кроме задач, решавшихся в соответствии с резолюцией Конгресса-2018, ФЛМ проводились и другие мероприятия:**

**Взаимодействие Ассоциации ФЛМ с Союзом НМП.**

1. Специалистами ФЛМ были подготовлены и направлены в НМП 19 писем с экспертным заключением по различным вопросам, касающимся в том числе:

— перечня медицинских изделий при оказании профильной помощи;

— порядка и проведения сроков контроля при оказании медицинской помощи по ОМС;

— правил проведения профилактических медицинских осмотров;

— номенклатуры специальностей и квалификационных требований (для внесения изменений в них);

— внесения изменений в различные статьи ФЗ;

— утверждения требований по проведению контроля качества и безопасности;

— организации документооборота в электронном виде;

— актуализации профстандарта в области КДЛ и др.

2. Подготовлены ответы на 19 запросов из Союза НМП.

Поступившие запросы стали основой для анализа нормативно-правовой базы и выявления проблемных моментов прежде всего в области кадровой политики и организации работы лабораторий различного уровня. В течение всего периода проходила экспертная оценка проектов документов из МЗ РФ и НМП, в также проектов нормативных правовых актов в связи с официальным опубликованием на федеральном портале <http://regulation.gov.ru>

**Юридическая служба Ассоциации ФЛМ**

Были подготовлены ответы на 88 запросов (в октябре—декабре 2018 г. — 28, в январе—августе 2019 г. — 60), среди которых основными были следующие:

— в 85% от специалистов с немедицинским и фармацевтическим образованием о возможности работать в КДЛ или бактериологической лаборатории, а также о возможности исполнять обязанности заведующего подразделением;

— об аккредитации лабораторий;

— о действующей нормативной базе;

— о мероприятиях по результатам спецоценки условий труда и правомочности изменения условий трудового договора.

### **Гранты**

Впервые за 5 лет существования ФЛМ был проведен конкурс на получение грантов членами ФЛМ, представившими наиболее достойные научные, практические, методологические работы по проблематике лабораторной диагностики.

В конкурсе победили и стали первыми гранто-обладателями в 2019 г. С.В. Поликарпова, Д.Ю. Со-снин, Л.А. Хоровская, С.Н. Щербо.

Кроме того, велась большая организационная и консультативная работа.

Ряд вопросов деятельности ФЛМ освещен в докладах вице-президента ФЛМ А.М. Иванова, ученого секретаря ФЛМ С.Н. Щербо, директора ФЛМ А.С. Гольдберга.

**Необходимо остановиться на нескольких проблемных вопросах:**

1. Следует существенно увеличить численность членов ФЛМ. В настоящее время в ФЛМ состоят 6838 участников. Важно добиться в течение следующего

рабочего периода (1 год) повышения численности членов ФЛМ до 8000.

2. На сегодняшний день интересы профессионального сообщества России представляют 7 региональных комитетов. Этого, конечно же, недостаточно. Необходимо добиться увеличения количества региональных комитетов не менее чем до 25.

3. Необходимо создать в рамках Комитета по образованию, кадровому и профессиональному развитию рабочую группу по проблемам специалистов с высшим немедицинским образованием, причем из числа специалистов этого профиля.

4. К сожалению, не все профильные комитеты ФЛМ работают одинаково активно и продуктивно. Необходимо в течение предстоящего года провести анализ эффективности работы всех профильных комитетов и по итогам либо реформировать имеющиеся, но недостаточно эффективно работающие комитеты, либо усилить их руководство.

Важнейшей задачей, стоявшей перед руководством Федерации в отчетный период, было сохранение единства сообщества. На сегодняшний день можно констатировать главное: ФЛМ России — живая и эффективно работающая профессиональная общественная организация. За отчетный год она упрочила свой авторитет в глазах коллег из лабораторного сообщества, клиницистов, организаторов здравоохранения, Национальной медицинской палаты. Это общая наша заслуга, и следует развивать достигнутые успехи.

**М.А. Годков**

# Простая и быстрая оценка ответа на антиагрегантную терапию

**VerifyNow**<sup>®</sup>  
System

Тестирование с помощью Verifynow используется в отделениях:

- Рентген-операционная
- Хирургия
  - Кардиососудистая
  - Трансплантация
  - Травма
- Интервенциональная Радиология
- Лаборатория

Может помочь:

- Сократить время нахождения пациента без антиагрегантной терапии и связанные с этим риски;
- Снизить потребность в предоперационных заказах концентратов тромбоцитов;
- Оптимизировать длительность пребывания пациента в стационаре перед операцией;
- Снизить частоту повторных госпитализаций в течение 30 дней после выписки.

Позволяет:

- Получить оценку реактивности тромбоцитов в течение нескольких минут;
- Измерить эффект антиагрегантной терапии перед процедурой или отменой препарата;
- Выявить пациентов с повышенным риском развития кровотечения или тромботических событий на фоне антиагрегантной терапии;
- Выявить неадекватную реакцию на проводимую терапию.

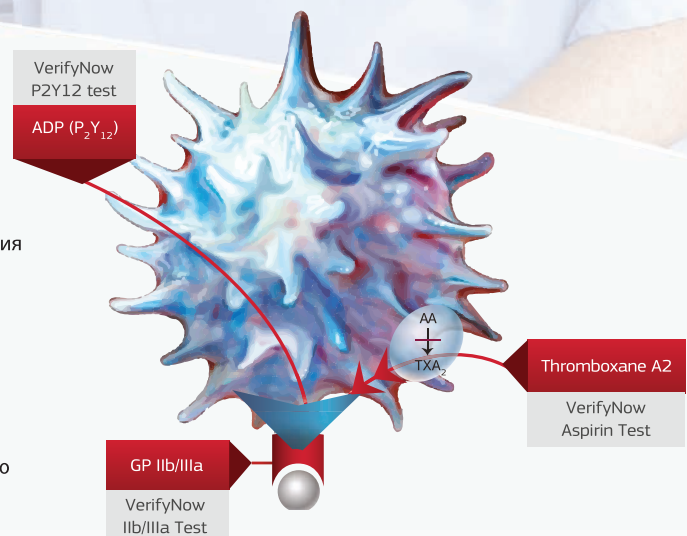


## VerifyNow Aspirin Test

Помогает установить степень ингибирования тромбоцитов Аспирином, что позволяет быстро принимать обоснованные клинические решения.

## VerifyNow P2Y12Test

Измеряет уровень блокирования P2Y12 рецепторов тромбоцитов, что помогает оценить ответ пациента на антиагрегантную терапию.



# IH-500

ПОЛНОСТЬЮ АВТОМАТИЗИРОВАННЫЙ  
АНАЛИЗАТОР ДЛЯ ID-КАРТ



## Инновация, ведомая опытом

- Автоматизация всех иммуногематологических тестов
- Непрерывная дозагрузка
- Автоматическое титрование антител
- Немедленная обработка срочных образцов
- 7-дневное хранение реактивов на борту

[www.bio-rad.com](http://www.bio-rad.com)

ООО «Био-Рад Лаборатории», 105064, Москва, Нижний Сусальный пер., д. 5, стр. 5а  
Телефон +7(495) 721-14-04, факс +7(495) 721-14-12. E-mail: [diag\\_support\\_rcis@bio-rad.com](mailto:diag_support_rcis@bio-rad.com)

**BIO-RAD**