

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ И РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Главный редактор: академик РАН, профессор Кукес В.Г.

Заместитель главного редактора: профессор Шварц Г.Я.

Ответственный секретарь: д.м.н. Лазарева Н.Б.

Редакционная коллегия:

Член-корреспондент РАН,
профессор Шимановский Н.Л. (Москва)
Профессор Базанов Г.А. (Тверь)
Профессор Батулин В.А. (Ставрополь)
Профессор Бурбелло А.Т. (Санкт-Петербург)
Профессор Звартау Э.Э. (Санкт-Петербург)
Профессор Елесеева Е.В. (Владивосток)
Профессор Кетова Г.Г. (Челябинск)
Профессор Раменская Г.В. (Москва)
Профессор Сидоренкова Н.Б. (Барнаул)
Профессор Стародубцев А.К. (Москва)
Профессор Сулейманов С.Ш. (Хабаровск)
Профессор Сычев Д.А. (Москва)
Профессор Филиппенко Н.Г. (Курск)
Профессор Хохлов А.Л. (Ярославль)
Профессор Чернов В.В. (Воронеж)
Профессор Чистяков В.В. (Москва)
Профессор Ших Е.В. (Москва)
Профессор Шпигель А.С. (Самара)
Д. м.н. Савельева М.И. (Москва)

Редакционный совет:

Академик РАН Игнатов Ю.Д. (Санкт-Петербург)
Академик РАН Дыгай А.М. (Томск)
Академик НАН Кузденбаева Р.С. (Алматы, Казахстан)
Член-корреспондент РАН Самылина И.А. (Москва)
Член-корреспондент НАН Зурдинов А.З. (Киргизия)
Профессор Василов Р.Г. (Москва)
Профессор V. Vlahov (София, Болгария)
Профессор Богословская С.И. (Саратов)
Профессор Бунятян Н.Д. (Москва)
Профессор Кевра М.К. (Минск, Беларусь)
Профессор Краснюк И.И. (Москва)
Профессор Свистунов А.А. (Москва)
Профессор F. Sjoqvist (Стокгольм, Швеция)
Профессор Яворский А.Н. (Москва)
К.м.н. Дмитриев В.А. (Москва)
К.ф.н. Хубиева М.Ю. (Москва)
Профессор D. Berry (Англия)
Профессор I. Cascorby (Германия)

Издатель АНО "Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов"

Научные редакторы профессор Сычев Д.А., профессор Прокофьев А.Б.

Выпускающий редактор профессор Прокофьев А.Б.

Дизайнер Варова Н.Ю., член Союза дизайнеров Москвы

Верстальщик: Клепиков В.В.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-51360 от 10 октября 2012 г.
Подписано в печать 25.03.2015. Формат 60х90/8. Печать офсетная. Бумага офсетная. Тираж 500 экз.
Типография ООО "АЛВИАН".

Адрес для корреспонденции: 109240, г. Москва, ул. Яузская, д. 11,
ГКБ №23 им. "Медсантруд" (Кукесу В.Г.)

Роль маркеров в оценке эффективности действия лекарственных средств при воспалительных заболеваниях

Кукес В.Г., Липатов К.В., Маринин В.Ф.

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России г. Москва

ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России г. Москва

Резюме: Рассмотрены новые биомаркеры (прокальцитонин и пресепсин) в диагностике сепсиса и для оценки эффективности лекарственных средств у больных с различными воспалительными заболеваниями. Изучен собственный опыт применения биомаркеров у 39 пациентов с воспалительными заболеваниями (хирургического и терапевтического профиля). Для уточнения прогностической ценности измерения этих маркеров необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: ССВО, сепсис, прокальцитонин, пресепсин.

The role of the markers in the evaluation of the effectiveness of drugs for inflammatory diseases

Kukes V.G., Lipatov K.V., Marinin V.F.

FGBU «NTSE SMP» Moscow Russian Ministry of Health

Medical University First MG MU them. Sechenov Moscow Russian Ministry of Health

Summary: Some new biomarkers (procalcitonin and presepsin) were considered in the diagnosis of sepsis and to evaluate the effectiveness of drugs in patients with various inflammatory diseases. Studied own experience of using biomarkers in 39 patients with inflammatory diseases (surgical and therapeutic profile). Further research is needed to clarify the prognostic value of measuring these markers.

Key words: SIRS, sepsis, procalcitonin, presepsin.

Последние достижения лабораторных технологий в медицине ознаменовались получением так называемых биомаркеров. Их внедрение в практическую работу призвано помочь, с одной стороны, в диагностике заболеваний на молекулярном уровне, с другой стороны – оценить эффективность действия лекарственных средств при тех или иных заболеваниях.

Как известно, клинической интерпретацией современного взгляда на патогенез сепсиса явились критерии диагностики и классификации, предложенные на согласительной конференции Американского колледжа пульмонологов и Общества специалистов критической медицины – АССР/SCCM [1]. Согласно АССР/SCCM, сепсис определяется как системный ответ организма на инфек-

цию, характеризующийся четко установленной инфекционной причиной заболевания и двумя или более признаками синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). ССВО – это патологическое состояние, обусловленное как инфекционными, так и неинфекционными причинами и характеризующееся наличием двух или более признаков: 1) температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) ЧСС $> 90/\text{мин}$; 3) ЧД $> 20/\text{мин}$, $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.; лейкоциты > 12000 или < 4000 в мл и/или палочкоядерные $> 10\%$. Тяжелым считается сепсис с органными нарушениями, гипоперфузией и/или гипотензией. Септический шок определяется как вызванная сепсисом артериальная гипотензия, сохраняющаяся, несмотря на адекватную инфузию растворов; может сочетаться с нарушением

перфузии, которое проявляется в виде лактацидоза, олигурии, острого нарушения сознания, но не ограничивается только этими признаками.

Основные лабораторные маркеры сепсиса.

Одной из проблем в диагностике сепсиса является поиск высокоспецифичных и чувствительных маркеров, позволяющих быстро установить диагноз для раннего начала этиотропной терапии, объективно оценивать эффективность проводимой терапии и выделять пациентов высокой группы риска. В настоящее время наиболее часто используемыми неспецифическими маркерами инфекционного процесса являются РСТ, ИЛ- 6, СРБ [2] и принципиально новый маркер – пресепсин.

РСТ является на сегодняшний день одним из наиболее ранних и специфичных маркеров системного воспалительного ответа инфекционной этиологии [3, 4]. В исследовании [5] было установлено, что уровень РСТ 1,5 нг/мл имеет 100% чувствительность и 72% специфичность при диагностике сепсиса. Его определение в динамике позволяет оценить эффективность устранения очага инфекции [6].

РСТ, отражающий выраженность микробной нагрузки, является прямым индикатором течения синдрома полиорганной недостаточности; его снижение ассоциируется с благоприятным исходом [7]. Напротив, персистирование высокого уровня РСТ свидетельствует о безуспешности терапии и практически неизбежном летальном исходе. При системном воспалении бактериальной этиологии концентрация РСТ возрастает через несколько часов после повышения концентрации ИЛ-6 и TNFα [8]. Повышение уровня ИЛ-6 в большей степени, чем других цитокинов, коррелирует с высокой летальностью при сепсисе.

Обобщенные рекомендации по клинической интерпретации результатов прокальцитонинового теста приведены в таблице 1.

Таблица 1
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНЫЙ ДИАГНОЗ ПРИ ПОДОЗРЕНИИ НА ТЯЖЕЛУЮ БАКТЕРИАЛЬНУЮ ИНФЕКЦИЮ И СЕПСИС [8].

Уровень РСТ, нг/мл	Интерпретация и рекомендуемая тактика
<0,05	Здоровые люди
<0,5	Вероятность системной инфекции (сепсиса) мала. Возможна локальная бактериальная инфекция.
0,5-2	Высокая вероятность наличия локальной бактериальной инфекции. Умеренный риск наличия тяжелой системной инфекции (сепсиса). Необходимо динамическое наблюдение пациента с повторным определением РСТ через 6-24 часа.
2-10	Высокая вероятность генерализованной бактериальной инфекции (сепсиса). Риск развития тяжелого сепсиса и септического шока.
>10	Высокая вероятность тяжелого сепсиса и септического шока.

Сущность метода: используется иммунохроматографический принцип определения РСТ. В тесте используют мышинные моноклональные антитела к катакальцину, которые конъюгированны с коллоидным золотом (трейсер). Сыворотка или плазма пациента помещается в лунку стрипа. Трейсер связывается с РСТ в образце с последующим образованием комплекса антиген-антитело.

В последние годы большие надежды связаны с принципиально новым маркером ССВО и сепси-

Таблица № 2
ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОЛУЧЕННЫХ ДАННЫХ ПО ПРЕСЕПИНУ

Уровень ПСП	Диагноз
<200 пг/мл	Сепсис исключен. Чувствительность -96,0%; специфичность =81,5, ППЗ=69,4; ОПЗ=98,0%; (превалентность 30%)
200-299 пг/мл	Системная инфекция маловероятна
300-499 пг/мл	Системная инфекция возможна
500-999 пг/мл	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса). Повышенный риск неблагоприятного исхода.
>_1000 пг/мл	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с риском по шкале APACHE>25

са – пресепсином (ПСП). Он впервые был описан в 2005 г. группой ученых из медицинского университета Иватэ [9]. Его продукция отличается от традиционных маркеров сепсиса, так как она происходит при участии иммунной системы. В основе получения ПСП участвуют иммунные механизмы, направленные на активацию фагоцитоза. Этим он отличается от традиционных маркеров сепсиса [10].

Материалы и методы

В работу с мая 2009 года по настоящее время было включено 39 пациентов: локальные гнойные хирургические процессы (мастит, флегмона, гнойные некротические пролежни и другие) – 16, тяжелые пневмонии – 23 в возрасте от 23 до 78 лет.

Пациентам проводились анамнестические, клинические, биохимические, рентгенологические методы обследований, КТ грудной клетки, а также определение уровня прокальцитонина и пресепсина в плазме крови.

Для диагностики системного воспалительного ответа и сепсиса у пациентов использовались следующие классификации: Чикагская согласительная конференция анестезиологов и пульмонологов (1991), Американского общества пульмонологов (1992) и Всероссийская конференция РАСХИ (Калуга, 2004).

Клинические критерии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) характеризовались двумя или более признаками:

Количество лейкоцитов в крови > 12000 или < 4000 в 1 мкл; либо относительное количество незрелых форм более 10 % (палочко – ядерные и юные нейтрофилы);

Частота сердечных сокращений > 90 / мин;

Чд > 20 /мин; $PaCO_2 < 32$ мм рт. ст.;

Температура тела $> 38^{\circ}$ или $< 36^{\circ}$ С.

Клинические симптомы синдрома сепсиса включали: клинические проявления системного воспалительного синдрома и подтвержденное наличие инфекции и выделенным возбудителем.

Диагноз пневмонии верифицировался на основании жалоб: на лихорадку, влажный кашель, одышку, мокроту, боли «в грудной клетке при заинтересованности плевры», физикальные данные (укорочение перкуторного звука, звонкие мелкопузырчатые влажные хрипы, крепитация), рент-

генография органов грудной клетки и КТ легких. Включались в исследование пациенты, как с внебольничной тяжелой пневмонией, так и с диагнозом госпитальная или нозокомиальная пневмония. Для постановки пневмонии также использовались данные микробиологического анализа (мокрота или материал, полученный при бронхоскопии, гемокультура).

Уровень прокальцитонина в плазме крови определяли по методике «Прокальцитонин-экспресс-тест» производства компании «БРАМС АГ», (Германия). Выполнение экспресс-теста не требует специального оборудования и подготовки медицинского персонала. Длительность исследования не более 30 мин. В основе реакции лежит иммунохроматографический принцип. Для выполнения исследования требуется не более 0,2 мл плазмы.

Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5 – 2 нг/мл была значимой и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у исследуемого пациента, а при цифрах свыше 2 нг/мл – сепсисе. Результаты: по критериям системного воспалительного ответа у всех 11 больных отмечалась лихорадка до 38° С, увеличение частоты дыхательных движений, тахикардия более 90 сердечных сокращений, увеличение количества лейкоцитов в крови > 12000 в 1 мкл. У двух больных имело место, выделенная положительная гемокультура (высеян золотистый стафилококк и клебсиела).

Концентрации прокальцитонина в значениях 0,5 – 2 нг/мл была у 9 пациентов и свидетельствовала о наличии системного воспалительного ответа у исследуемых пациентов, а при цифрах свыше 2 нг/мл (от 2 нг/мл до 10 нг/мл) у 2 пациентов – о развитии сепсиса.

Уровень пресепсина в плазме крови определяли на РАТНЕСТ иммунохемилюминесцентном анализаторе MITSUBISHI CHEMICAL MEDIENCE CORPORATION, Япония.

При исследовании 33 волонтеров-добровольцев уровень пресепсина колебался в пределах нормы (таблица № 2), ложноположительных результатов нет.

При анализе плазмы крови у 16 хирургических пациентов уровень ПСП колебался от 104 до 394 пг/мл (т.е. сепсис возможен, таблица №2). Эти цифры свидетельствовали о незначительной об-

ширности инфекции и рано начатой антибиотикотерапии.

У 28 пациентов с тяжелой пневмонией у всех пациентов имел место ССВО. У 21 пациента тяжелой домашней пневмонией уровень ПСП колебался от 503 до 1622 нг/мл. А у 7 пациентов с госпитальной пневмонией ПСП составлял от 792 нг/мл до 2967 нг/мл. У 2-х пациентов из этой группы наступила смерть.

У 10 пациентов из 28 проведен мониторинг уровня прокальцитонина и пресепсина (в процессе лечения меронемом) с определением уровня маркеров до 3-6 раз в течение их пребывания в стационаре. Отмечалось понижение или повышение уровня исследованных маркеров.

Выводы

1. ПСП за счет активации фагоцитоза повышается раньше, чем прокальцитонин и другие маркеры. Последнее принципиально отличает его по времени диагностики сепсиса.

2. Снижение или увеличение уровня прокальцитонина и пресепсина в процессе лечения (в динамике) позволяет сделать вывод о положительных или отрицательных сдвигах при развитии полиорганной недостаточности.

Список литературы

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992; 101(6):1644-56.

2. Cohen, J. Diagnosis of infection in sepsis: An evidence-based review / J. Cohen, C. Brun-Buisson // *Crit. Care Med.* – 2004. – V. 32, N. 11 (Suppl.11). – p. 466-494.

3. Белобородова Н. Диагностическая ценность некоторых маркеров инфекции в раннем послеоперационном периоде у кардиохирургических больных/ Н. В. Белобородова, Д. А. Попов // *Анестезиология и реаниматология.* – 2005. – №3. – с. 45-49.

4. Reinhart, K. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? / K. Reinhart, M. Meisner, F. M. Brunkhorst // *Crit. Care Clin.* – 2006. – V. 22. – p. 503-519.

5. I de Werra, C Jaccard, SB Corradin, et al. Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med*, Apr 1997; 25(4): 607-13.

6. Christ-Crain, M. Procalcitonin guidance of antibiotic therapy in community-acquired pneumonia: a randomized trial / M. Christ-Crain, D. Stolz, R. Bingisser // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2006. – V. 174. – p. 84-93.

7. Lopez Sastre JB, Solis DP, Serradila VR et al. Evaluation of procalcitonin for diagnosis of neonatal sepsis of vertical transmission. *BMC Pediatr.* 2007 Feb 26; 7-9.

8. Boeken U, Feindt P, Petzold T et al. Diagnostic value of procalcitonin: the influence of cardiopulmonary bypass, aprotinin, SIRS and sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Dec; 46 (6):348-51.

9. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234-8.

10. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал 2012, № 2 (42), 56- 62.