doi: 10.17116/labs2017627-14

Роль современных маркеров системного воспаления в диагностике и прогнозировании течения инфекционного эндокардита

Л.А. БЕГАНСКАЯ[1], А.П. РОЙТМАН[1]*, А.Г. МОРОЗОВ[2], А.В. БУГРОВ[1], Т.А. ФЕДОРОВА[2], В.В. ДОЛГОВ[1]

[1]Кафедра клинической лабораторной диагностики Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Российской Федерации, Москва, Россия; [2]кафедра терапии ИПО Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Российской Федерации, Москва, Россия

Прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин (ПСП) являются хорошо изученными биомаркерами для диагностики и прогноза сепсиса. В нашем исследовании изучена роль этих биомаркеров для ранней диагностики, определения прогноза и мониторинга эффективности антибактериальной терапии больных инфекционным эндокардитом (ИЭ). **Материал и методы.** Обследован 71 пациент, в том числе 62 больных ИЭ, 9 пациентов, у которых ИЭ был исключен. У всех пациентов диагноз ИЭ установлен на основании модифицированных критериев Duke. **Результаты.** Диагностическая чувствительность ПКТ в отношении ИЭ составила 66,1%, специфичность — 77,8%, точность — 68,6%, ПСП — 84,6, 77,8 и 88,6% соответственно. **Вывод.** ПСП может быть рекомендован в качестве перспективного биомаркера для ранней диагностики ИЭ, особенно в случае высокого клинического подозрения при получении отрицательных результатов исследования гемокультуры.
Ключевые слова: инфекционный эндокардит, прокальцитонин, пресепсин, биомаркер, методы лабораторной диагностики.

The role of modern markers of systemic inflammation in the diagnosis and prognosis of infective endocarditis course

L.A. BEGANSKAYA[1], A.P. ROYTMAN[1], A.G. MOROZOV[2], A.V. BUGROV[1], T.A. FEDOROVA[2], V.V. DOLGOV[1]

[1]Department of clinical laboratory diagnostics, Russian medical Academy of postgraduate education of the Russian Federation, Moscow, Russia; [2]Department of therapy, Russian medical Academy of postgraduate education of the Russian Federation, Moscow, Russia

Procalcitonin (PCT) and precepsin (PSP) are well-studied biomarkers for diagnosis and prognosis of sepsis. In our research we studied the role of these biomarkers for early diagnosis, prognosis and monitoring the effectiveness of antibacterial therapy of patients with infectious endocarditis (IE). **Material and methods.** In this study, was examined 71 patients, of whom 62 patients IE, 9 patients in whom IE was deleted. In all patients the diagnosis of IE installed on the basis of the modified Duke criteria. **Results.** The diagnostic sensitivity of PCT in relation to EI amounted to 66.1%, specificity was 77,8% and the precision was 68.6, the PSP — 84,6%, 77,8% and 88.6%, respectively. **Conclusion.** PSP may be recommended as a promising biomarker for the early diagnosis of IE, especially when high clinical suspicion in case of negative results of research cultures.
Keywords: infectious endocarditis, procalcitonin, precepsin, biomarker, methods of laboratory diagnostics.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) — это угрожающее жизни заболевание, частота которого колеблется от 30 до 100 случаев на 1 млн населения, а летальность составляет до 40% [1, 2]. Несмотря на то что первичный очаг инфекции находится только в эндокарде, как правило, на сердечных клапанах, непрерывная бактериемия и эмболизация фрагментами вегетаций, сосудистые и иммунологические осложнения (васкулиты, гломерулонефрит, моно- или олигоартриты) с признаками поражения различных органов и систем позволяют рассматривать ИЭ как истинно системную инфекцию. В силу этих клинических особенностей ИЭ позиционируется на стыке нескольких медицинских специальностей, в том числе кардиологии, кардиохирургии, инфекционных болезней, внутренних болезней, неврологии и интенсивной терапии.

В клинической практике ИЭ по-прежнему представляет собой сложную диагностическую задачу вследствие вариабельности клинических проявлений заболевания. Диагноз ИЭ в настоящее время основывается на модифицированных критериях Duke, интегрирующих результаты клинических, микробиологических исследований и данных эхокардиографии [3].

Критерии Duke обеспечивают высокую чувствительность и специфичность (примерно 80%) для диагностики ИЭ [4]. Однако типичные клинические проявления ИЭ могут быть замаскированы вследствие необоснованного использования антибактериальных средств или нарушения иммунитета у пожилых и ослабленных лиц. Увеличение числа пожилых пациентов, хронически больных и лиц с ослабленным иммунитетом среди больных ИЭ су-

© Коллектив авторов, 2017

*e-mail: a-roitman@mail.ru

щественно усложняет установление клинического диагноза, поскольку у этих пациентов заболевание часто протекает без лихорадки вследствие неадекватного иммунного ответа. Поэтому применение критериев Duke для диагностики ИЭ вызывает затруднения у больных в подостром периоде заболевания или при атипичном клиническом течении [5]. В 13—30% случаев при исследовании гемокультур возбудитель ИЭ идентифицировать не удается [4]. Чаще всего ИЭ с отрицательными культурами крови выявляется у пациентов, которые получали лечение антибактериальными препаратами по поводу лихорадки неясного происхождения, перед взятием пробы крови и у которых не была проведена диагностика ИЭ. Культура крови может оставаться негативной на протяжении многих дней после отмены антибиотиков. Кроме того, модифицированные критерии Duke демонстрируют меньшую диагностическую точность для ранней диагностики ИЭ, особенно в случае эндокардита протеза клапана, кардиостимулятора или дефибриллятора, когда данные эхокардиографии являются неубедительными, что наблюдается в 30% случаев [6]. Все чаще ИЭ развивается без конгенитальной сердечной патологии и часто ассоциируется с установкой центральных венозных катетеров.

Учитывая тот факт, что смертность при ИЭ составляет от 12 до 30% в течение первого года после установления диагноза и своевременное назначение антибактериальных препаратов позволяет изменить течение заболевания и улучшить прогноз, поиск биомаркеров быстрой и высокочувствительной диагностики ИЭ в целях своевременного начала лечения до получения результатов исследования гемокультуры является острой и актуальной проблемой клинической практики [1]. Современные технологии, такие как чреспищеводная эхокардиография или мультиспиральная компьютерная томография предоставляют врачу полезную информацию для решения клинических задач, но они стоят дорого, требуют много времени и имеются не во всех лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ). Экономичный и доступный биомаркер с высокой чувствительностью и специфичностью будет способствовать существенному улучшению диагностики ИЭ и тем самым влиять на конечные результаты лечения заболевания, позволит выявить больных с наихудшим ближайшим прогнозом, которым будет полезна тщательная и последующая более агрессивная стратегия лечения (например, ургентная операция).

В основе системных проявлений при ИЭ лежит системная воспалительная реакция на бактериальную инфекцию. При генерализации инфекционного процесса утрачивается изначально защитная функция локального воспаления и одновременно реализуются механизмы системного повреждения. Наличие микробных клеток (фрагменты клеточной стенки, экзо- и эндотоксины) в кровотоке приводит к активации клеток крови, в первую очередь макрофагов и нейтрофилов, что сопровождается синтезом и выделением широкого спектра биологически активных веществ — эндогенных медиаторов острой фазы воспаления, вызывающих нарушение регуляции или прямое повреждение эндотелия сосудов, что проявляется либо вазоконстрикцией, либо вазодилатацией с перераспределением кровотока и повышением проницаемости капилляров, активацией сосудистого звена гемостаза. Поэтому медиаторы острой фазы воспаления являются основным направлением научных исследований для поиска потенциальных биомаркеров ИЭ. Одним из наиболее активно изучаемых в настоящее время биомаркеров генерализации инфекционного процесса является прокальцитонин (ПКТ). Однако при бактериальной инфекции активную роль в развитии и локализации воспалительного процесса играет фагоцитоз. В последнее время для клинической практики стал доступен новый биомаркер активности и состоятельности фагоцитоза — пресепсин (ПСП).

ПКТ — это предшественник кальцитонина, который конститутивно секретируется С-клетками щитовидной железы и К-клетками легких [7]. У здоровых лиц при исследовании плазмы крови ПКТ обычно не определяется (<0,01 нг/мл). При системном воспалении под воздействием эндотоксина ПКТ достаточно быстро синтезируется клетками всех паренхиматозных тканей организма больного [8]. В отличие от С-реактивного белка ПКТ не реагирует на стерильное воспаление или вирусную инфекцию [9]. Эта особенность ПКТ позволяет использовать его в качестве ценного биомаркера для ранней диагностики сепсиса и локальных бактериальных инфекций.

Исследования последнего десятилетия показали высокую ценность нового маркера ПСП в диагностике системного воспаления. ПСП (sCD14-ST) — это содержащий N-терминальный фрагмент и не содержащий С-терминальный участок CD14 (мембранный рецептор макрофагов, ответственный за связывание с бактериальными антигенами, который «распознает» сигнал о наличии бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с нею воспалительный процесс). CD14 имеет мембранный рецепторный белок mCD14, который после активации макрофагов отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14 (s — soluble). Функция sCD14 состоит в активации эндотелиальных и других клеток, не имеющих mCD14 и не реагирующих на бактериальные эндотоксины. Концентрация ПСП в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Он впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ (Япония)

Таблица 1. **Распределение больных ИЭ согласно критериям Duke**

Комбинация критериев Duke	Число больных	
	абс.	%
2 больших + 3 малых	9	14,5
2 больших + 2 малых	16	25,8
2 больших + 1 малый	3	4,8
1 большой + 3 малых	21	33,9
1 большой + 2 малых	13	21,0

[10]. Однако результаты исследования его возможностей в отношении диагностики ИЭ в доступной литературе отсутствуют.

Цель исследования — изучить динамику ПКТ и ПСП для ранней диагностики, определения прогноза и мониторинга эффективности антибактериальной терапии у больных ИЭ.

Материал и методы

Обследован 71 пациент, в том числе 62 больных ИЭ: 33 — с первичным (на фоне неизмененных клапанов сердца) и 29 — со вторичным (на фоне уже имеющейся патологии сосудов или клапанов) эндокардитом. У всех пациентов диагноз ИЭ установлен на основании модифицированных критериев Duke [3]. Распределение больных ИЭ на основании критериев Duke приведено в **табл. 1**. Из 62 пациентов с ИЭ у 23 диагностировано тяжелое течение заболевания.

Гемокультура была положительной у 28 (45,2%) больных. В 53,6% (15 больных) наблюдений выявляли *Staphylococcus* spp., в 10,7% (3 больных) — *Streptococcus* spp., в 7,1% (2 больных) — *Enterococcus* spp., в 10,7% (3 больных) — микст-инфекцию, в 17,9% (5 больных) — другие возбудители. В процессе анализа анамнеза заболевания больных было установлено, что в 80% случаев причиной ИЭ с отрицательными культурами крови явилось предшествующее лечение антибактериальными препаратами при неустановленном диагнозе.

В группу сравнения вошли 9 пациентов, у которых ИЭ был исключен: 3 пациента с острой пневмонией, 5 — с дегенеративным пороком сердца и 1 — с острым коронарным синдромом. В контрольную группу (14 человек) включены обследованные доноры крови. Характеристика пациентов двух групп и контрольной группы приведена в **табл. 2**. Две группы больных и контрольная группа статистически значимо не различались по возрасту и полу ($p>0,05$ соответственно).

Для определения уровня ПКТ и ПСП использовали пробы венозной крови, взятые в вакуумные пробирки с ЭДТА. Вакуумные пробирки помещали в лед и доставляли в лабораторию, где они подвергались центрифугированию при 3000 g в течение 10 мин для получения плазмы. Полученные образцы плазмы анализировали в течение 2—4 ч после доставки в лабораторию.

Количественное определение уровня ПКТ в плазме было выполнено с использованием наборов реактивов «BRAHMST MP CT sensitive» на иммунофлюоресцентном анализаторе KRYPTOR («Thermo Fisher», Германия). Точность метода была проверена на трех разных пулах плазмы со средней концентрацией ПКТ 0,08, 1,4 и 70,7 нг/мл, межсерийный коэффициент вариации (CV) составил 8,8, 5,7 и 1,4% соответственно. В исследованиях N. Morgenthaler и соавт. (2002) показано, что верхнее референсное значение ПКТ для здоровых лиц в наборах реактивов «BRAHMST MP CT sensitive» составляет 0,05 нг/мл [11]. Аналогичное значение указано и в описании производителя наборов реактивов.

Концентрацию ПСП определяли методом иммунохемилюминесцентного анализа с использованием технологии MAGTRATION на анализаторе PATHFAST («Mitsubishi Chemical Medience Corporation», Япония). Точность метода была проверена на трех разных пулах плазмы со средними концентрациями ПСП: 456, 744, 7400 пг/мл, межсерийный коэффициент вариации составил 4,0, 3,8 и 6,2% соответственно. Согласно данным производителя наборов реактивов для определения ПСП с использованием технологии MAGTRATION, верхнее референсное значение для здоровых лиц составляет 320 пг/мл [12]. Вместе с тем в исследованиях D. Giavarina и M. Carta (2015) показано, что средний уровень ПСП в контрольной группе здоровых лиц составил 190 пг/мл [13].

Исследования осуществляли при поступлении больного в стационар и через 3 нед от начала терапии антибактериальными препаратами. Срок 3 нед выбран сознательно, так как согласно современным клиническим рекомендациям Европейского общества кардиологов «Рекомендации по ведению инфекционного эндокардита» продолжительность лечения ИЭ антибактериальными средствами составляет 4—6 нед и к середине курса лечения уже можно с определенной степенью статистической значимости оценить его эффективность/неэффективность [3, 4].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием программ MS Excel и пакета программ Statistica 7.0, оценку нормальности распределения изучаемых признаков — графическим способом путем сравнения с кривой распределения Гаусса.

Таблица 2. **Характеристика групп больных и контрольной группы**

Характеристика	Группа		
	больные ИЭ*	больные без ИЭ*	контрольная*
Число обследованных	62	9	14
Возраст, годы	44,9±10,7	46,5±4,9	40,4±12,3
Пол, мужчина/женщина	26/36	5/4	6/8
Гемокультура:			
положительная	28 (45,2%)		
Staphylococcus spp.	15 (53,6%)		
Streptococcus spp.	3 (10,7%)		
Enterococcus spp.	2 (7,1%)		
микст-инфекция	3 (10,7%)		
другие возбудители	5 (17,9%)		
отрицательная	34 (54,8%)	9	14

Примечание. * — $p>0,05$.

Таблица 3. **Концентрация биомаркеров в разных группах пациентов ($X_{ср}$±*SD*)**

Группа	Биомаркер		*p**
	ПКТ, нг/мл	ПСП, пг/мл	
Больные ИЭ (n=62)	4,26±1,7	1120,54±183,63	<0,05
Больные ИЭ с тяжелым течением (n=23)	8,55±4,7	2286±645,2	<0,05
Больные с первичным ИЭ (n=33)	5,12±1,9	1382,21±317,04	<0,05
Больные со вторичным ИЭ (n=29)	3,56±1,4	817,00±132,94	<0,05
Больные без ИЭ (n=9)	0,5±0,7	262±163	
Контрольная (n=14)	0,03±0,01	178,2±121,4	

Примечание. * — в сравнении с контрольной группой.

Результаты

Результаты, полученные в настоящем исследовании, приведены в **табл. 3**. Сравнение уровней ПКТ и ПСП в разных группах показало, что они были статистически значимо ниже в контрольной группе, чем у пациентов без ИЭ и с ИЭ (**см. табл. 3**, $p<0,05$ соответственно).

Концентрация ПКТ при поступлении была повышена у 41 (66,1%) больного ИЭ. У 22 (35,5%) пациентов показатели были в пределах 0,05—0,50 нг/мл, у 12 (19,4%) — 0,50—2,00 нг/мл, у 5 (8,0%) больных с тяжелым течением — 2,00—10,00 нг/мл, у 2 (3,2%) больных с септическим шоком уровни маркера превышали 10,00 нг/мл. Концентрация ПКТ при первичном ИЭ была статистически значимо выше средней при вторичном ИЭ ($p<0,05$).

Концентрация ПСП при поступлении была увеличена у 55 (88,7%) больных ИЭ и в среднем в 4 раза превышала референсные значения (1120,54±183,63 пг/мл, при норме до 320 пг/мл). У 8 (14,5%) пациентов показатели были в пределах 300—500 пг/мл, у 24 (43,7%) — в диапазоне 500—1000 пг/мл, у 23 (41,8%) наиболее тяжелых больных уровни маркера превышали 1000 пг/мл. При первичном ИЭ уровень маркера в 1,5 раза превышал средние показатели при вторичном ИЭ (1382,21±317,04 и 817,00±132,94 пг/мл соответственно). Уровни ПСП сочетались с активностью токсико-инфекционных проявлений ИЭ (лихорадка и др.). Максимальные уровни ПСП отмечены при микст-инфекции, высевании *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., иммунокомплексных и множественных тромбоэмболических осложнениях.

Уровни ПКТ и ПСП были статистически значимо выше у пациентов с тяжелым течением ИЭ ($p<0,05$).

В группе больных без ИЭ концентрации ПКТ и ПСП были повышены у 2 пациентов с пневмонией.

Через 3 нед антибактериальной терапии отмечена тенденция к снижению обоих показателей у больных ИЭ. Уровень ПКТ снизился в среднем в 8 раз у 23 (56,1%) больных и нормализовался у 8 (19,5%) пациентов на фоне улучшения клинического состояния и исчезновения системных проявлений инфекции. Показатели ПСП оставались высокими у 36 (65,5%) больных, а в 4 (7,2%) наблюдениях они имели тенденцию к увеличению. При дальнейшем наблюдении у этих пациентов развился сепсис с полиорганной недостаточностью.

При выборе теста для диагностики ИЭ необходимо принимать во внимание такие его характеристики, как диагностическая чувствительность (ДЧ) и диагностическая специфичность (ДС).

Оценку чувствительности и специфичности, предсказательной ценности положительного результата (ПЦП), предсказательной ценности отрицательного результата (ПЦО) и диагностической эф-

Таблица 4. **Диагностические характеристики ПКТ и ПСП при ИЭ**

Биомаркер	Cut-off	Чувствительность, %	Специфичность, %	ПЦП, %	ПЦО, %	Точность, %
ПКТ, нг/мл	>0,05	66,1 ДИ 95% [58,3; 74,1]	77,8 ДИ 95% [63,4; 88,1]	95,3	25,0	68,6
ПСП, пг/мл	>320	84,6 ДИ 95% [75,9; 92,3]	77,8 ДИ 95% [67,2; 91,5]	96,5	53,8	88,6

фективности (точность) ПКТ и ПСП в отношении диагностики ИЭ проводили путем сравнения результатов определения биомаркеров у больных ИЭ и без ИЭ с данными критериев Duke. В качестве точки разделения (Cut-off) использовали верхнее значение референсного диапазона биомаркеров, указанные производителем. Полученные результаты представлены в **табл. 4**.

Данные **табл. 4** показывают, что ПСП обладает существенно большей диагностической чувствительностью и точностью в отношении раннего выявления ИЭ по сравнению с ПКТ при одинаковой специфичности.

Анализ результатов

Результаты наших исследований во многом согласуются с данными других исследователей в отношении диагностических возможностей ПКТ при ИЭ [14]. Наиболее значимый интерес для сравнения данных имеет работа Yu Chin-Wei и соавт. (2013), которые представили метаанализ 171 опубликованных в открытой печати результатов исследования ПКТ различными методами у пациентов с ИЭ с целью количественной оценки возможностей ПКТ для ранней диагностики заболевания [15]. Абсолютные значения повышения уровня ПКТ у пациентов с ИЭ в данном анализе и наши результаты близки и сопоставимы. Диагностическая чувствительность определения ПКТ в анализируемых публикациях для диагностики ИЭ составляла 52—74%, специфичность — 58—84%, диагностическая точность — 35—70%. В 3 публикациях для определения ПКТ использовались высокочувствительные наборы реактивов BRAHMST MP CT sensitive («Thermo Fisher», Германия), аналогичные нашим исследованиям. В отношении диагностики ИЭ чувствительность таких наборов составила 60—74%, специфичность — 47—54%, точность — 47—91%, что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании (чувствительность — 66,1%, специфичность — 77,8%, точность — 68,6%). Результаты метаанализа, проведенного авторами, показали низкую степень диагностической точности биомаркера ПКТ в отношении ИЭ. На основании этого авторы сделали заключение о том, что определение уровня ПКТ не является достаточно точным критерием для ранней диагностики ИЭ. Результаты настоящего исследования подтверждают данное заключение авторов, так как ПКТ, обладающий чувствительностью 66,1% и диагностической точностью 68,6%, не позволяет отменить больному проведение визуальных исследований (эхокардиография, компьютерная томография) на основании отрицательных результатов исследования ПКТ в плазме.

Полученные результаты определения уровня ПСП в контрольной группе (здоровые доноры) показали, что средняя концентрация биомаркера в плазме составила 178,2 пг/мл, что существенно ниже приведенных данных производителя в описании наборов реактивов. Однако наши данные согласуются с результатами, полученными E. Spanuth и соавт. (2011), со средними значениями ПСП в контрольной группе 159 (148—171) пг/мл [16].

Диагностическая чувствительность определения ПСП для диагностики ИЭ в нашем исследовании составила 84,6%, специфичность — 77,8%, диагностическая точность — 88,6%, что позволяет рекомендовать использование биомаркера для ранней диагностики заболевания или в качестве дополнительного критерия при получении отрицательных результатов исследования гемокультуры.

Данные сравнительного анализа концентраций ПКТ и ПСП у пациентов с тяжелым течением ИЭ по сравнению с общей группой больных хорошо согласуются с тяжестью состояния больных при их поступлении в стационар и уровнем повышения биомаркеров.

Весьма принципиальными оказались результаты мониторинга ПСП и ПКТ у пациентов с ИЭ спустя 3 нед после начала антибактериальной терапии. Если в отношении ПКТ отмечалось снижение его уровня у 23 пациентов и нормализация у 8 больных, то динамика изменений концентрации ПСП была совершенно другой — у большинства больных (36 пациентов) уровень биомаркера снижался статистически незначимо по сравнению с исходными значениями (p>0,05), у 4 пациентов увеличился, несмотря на проводимую антибактериальную терапию. Не менее интересно и то, что снижение уровня ПКТ хорошо согласуется с улучшением клинического состояния больного и исчезновением системных проявлений инфекции (нормализация температуры тела, пульса). Однако при анализе динамики результатов ПКТ и ПСП у 4 пациентов, у которых уровень ПСП увеличился, а при дальнейшем наблюдении развился сепсис с полиорганной недостаточностью, оказалось, что уровень ПКТ статистически незначимо снизился по сравнению с первоначальными результатами.

Отличие в динамике биомаркеров, возможно, обусловлено более высокой чувствительностью ПСП

в отношении наличия инфекции у больных ИЭ, т.е. неэффективностью проводимого лечения, несмотря на отсутствие клинических симптомов и снижение уровня ПКТ. Поскольку динамика концентраций ПКТ и ПСП в плазме крови в процессе лечения больных ИЭ существенно отличается, то объяснение необходимо искать в особенностях иммунного ответа организма на инфекцию, точнее в тех звеньях иммунного ответа, которые связаны с повышением уровня ПКТ и ПСП при ИЭ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о высокой информативности динамического исследования ПСП у больных ИЭ. Определение ПСП существенно повышает возможности выявления бактериальной природы заболевания при лихорадках неясного генеза, позволяет диагностировать ИЭ при отрицательных результатах гемокультуры и ПКТ, контролировать течение заболевания и эффективность антибактериальной терапии.

Обсуждение

В настоящем исследовании изучена динамика уровней ПКТ и ПСП у 62 больных ИЭ в сравнении с 9 пациентами, у которых диагноз ИЭ был исключен, и контрольной группой. Диагноз ИЭ был подтвержден с использованием золотого стандарта для этого заболевания — модифицированных критериев Duke. Более 50% посевов крови было отрицательным. Несмотря на то что во многих публикациях указан более высокий уровень получения положительных гемокультур при ИЭ, в исследовании M. Tariq и соавт. (2004) доля отрицательных культур крови близка к нашим данным и составила почти 50% [17]. Нами установлено, что в 80% случаев причиной ИЭ с отрицательными культурами крови было предшествующее лечение антибактериальными препаратами при неустановленном диагнозе.

Анализ концентраций ПКТ и ПСП при поступлении больных в стационар показал, что они статистически значимо выше у больных ИЭ, чем в группе без ИЭ, а также имеют хорошую меру согласия между тяжестью состояния больных при поступлении в стационар и уровнем повышения биомаркеров. В отношении ПКТ наши данные согласуются с результатами других работ, полученных у больных ИЭ и сепсисом [18—21]. Результаты наших исследований уровня ПСП при ИЭ согласуются с данными других исследователей при сепсисе [22], однако средний уровень повышения биомаркера у пациентов с сепсисом 1,5—3 раза выше наших данных при ИЭ [22—24.]

Для сравнения точности ПКТ и ПСП в отношении ранней диагностики ИЭ была оценена их диагностическая чувствительность, специфичность и эффективность. Эти диагностические характеристики тестов оказались статистически значимо выше у ПСП, чем у ПКТ, что позволяет рекомендовать использование биомаркера для ранней диагностики заболевания или в качестве дополнительного критерия при получении отрицательных результатов исследования гемокультуры.

Исследование уровней ПКТ и ПСП у пациентов с ИЭ в динамике (при поступлении и спустя 3 нед после начала антибактериальной терапии) выявило противоречивость результатов. Уровень ПКТ снизился или нормализовался у 31 больного, в то время как уровень ПСП у большинства больных снижался статистически незначимо по сравнению с исходными значениями, а у 4 пациентов увеличился. Снижение уровня ПКТ хорошо согласовывалось с улучшением клинического состояния больных и исчезновением системных проявлений инфекции. В отношении ПСП такого согласия не выявлено. Однако наиболее ценным является то, что у 4 пациентов, у которых уровень ПСП увеличился, при дальнейшем наблюдении развился сепсис с полиорганной недостаточностью. Данные результаты динамических изменений ПСП, возможно, обусловлены особенностями секреции биомаркера при ИЭ, и в дальнейшем исследование биомаркера в динамике можно будет использовать для мониторинга эффективности антибактериальной терапии при ИЭ [25, 26].

В ряде исследований показано, что уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и прогнозируют исходы. При снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии) в отличие от других маркеров высокий уровень ПСП прогнозирует его рецидивы [27].

В отличие от ПСП при системной бактериальной инфекции ПКТ синтезируется клетками всех паренхиматозных органов. Механизм повышения уровней ПКТ принципиально отличен от механизма повышения ПСП. Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение как при развитии системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-α, ИЛ-10 и ИЛ-6, уровни которых достигают пика через 2—4 ч [28, 29]. После этого начинает повышаться ПКТ, который достигает максимума через 8—12 ч и затем, если воспаление «стерильное», снижается, а если развивается системное инфекционное воспаление и сепсис, то повышается, а затем в зависимости от динамики развития сепсиса повышается или снижается [30]. После этого начинает повышаться уровень главного раннего маркера острой фазы воспаления — С-реактивного белка, который достигает пика через 12—24 ч [31].

Высокие уровни ПКТ свидетельствуют о реакции различных органов и тканей на генерализацию бактериальной инфекции. Однако плазменные уровни ПКТ не всегда коррелируют с тяжестью сепсиса и смертностью. Тем не менее показано, что у больных с наиболее высокими уровнями ПКТ раз-

вивались инфекционные осложнения, в том числе сепсис и септический шок [32].

В настоящее время плазменные уровни ПКТ используются для оценки эффективности лечения антибактериальными препаратами и формулировки решения о целесообразности повышения/снижения его интенсивности [32].

Таким образом, ПКТ и ПСП отражают состояние различных механизмов иммунного ответа на бактериальную инфекцию и, соответственно, на различных этапах его течения могут иметь отличную динамику.

ИЭ является бактериальной инфекцией, сопоставимой с сепсисом, но инфекция эндокарда обычно связана с низким уровнем и прерывностью бактериемии и, соответственно, вовлечением в патологический процесс других органов и тканей (вследствие более низких уровней секреции провоспалительных цитокинов), что существенно отличает ИЭ от сепсиса. Результаты нашего исследования убедительно показали, что при поступлении пациентов в стационар концентрации ПКТ и ПСП статистически значимо выше у больных ИЭ, чем в группе без ИЭ, и позволяют объективно оценивать тяжесть состояния больных. Проводимая антибактериальная терапия позволила купировать активность токсико-инфекционных проявлений ИЭ и сопровождалась у большинства больных снижением уровня ПКТ и у части пациентов — ПСП. Однако сохранение высоких уровней ПСП свидетельствовало о том, что достичь эрадикации у большинства больных за этот период времени (3 нед) не удалось. Отсутствие снижения уровня ПСП и его увеличение у 4 пациентов подавали сигнал «тревоги» о необходимости продолжения антибактериальной терапии и тщательного мониторинга состояния пациентов даже после исчезновения клинических симптомов. Только нормализация уровня обоих биомаркеров с высокой надежностью указывает на необходимость прекращения лечения больных антибактериальными препаратами. Эти противоречивые результаты динамики уровней ПСП и ПКТ указывают и на важность того, что для обеспечения ранней диагностики и мониторинга эффективности лечения ИЭ, возможно, необходимо использовать комбинацию обоих биомаркеров. Для практической медицины данное заключение имеет важное значение, так как оценить индивидуальные различия в воспалительных ответах у каждого пациента с ИЭ, разную степень тяжести инфекции и на разных этапах лечения антибактериальными препаратами на основании результатов исследования одного биомаркера может быть ненадежно.

До настоящего времени довольно спорным остается необходимость проведения лабораторного контроля за эффективностью лечения ИЭ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов «Рекомендации по ведению инфекционного эндокардита» в отношении взрослых пациентов, у которых был идентифицирован микроорганизм, необходимо повторить посев крови через 48—72 ч для оценки эффективности лечения [3, 4]. Однако согласно научному отчету Американской кардиологической ассоциации «Инфекционный эндокардит в детском возрасте: 2015. Обновленный научный отчет Американской кардиологической ассоциации», проведение дополнительного посева крови у детей может быть рассмотрено только после завершения курса лечения антибактериальными препаратами. При этом необходимо учитывать вероятность того, что причиной получения положительного результата гемокультуры нередко служит нарушение условий стерильности при получении пробы крови (класс IIb; уровень доказательности C) [33].

Результаты наших исследований убедительно указывают на необходимость проведения лабораторного контроля за эффективностью лечения ИЭ. В отношении определения оптимальных сроков мониторинга эффективности лечения необходимо провести дополнительные исследования с выбором большего числа точек для детализации динамики ПКТ и ПСП на протяжении всего курса антибактериальной терапии.

Заключение

Анализ диагностических характеристик ПКТ и ПСП показал, что ПСП может быть рекомендован в качестве перспективного биомаркера для ранней диагностики ИЭ, особенно при высоком клиническом подозрении и получении отрицательных результатов исследования гемокультуры. Однако этот вывод требует подтверждения на больших выборках пациентов. Наши результаты показали, что если значения ПСП остаются высокими, несмотря на нормализацию ПКТ и разрешение клинических симптомов ИЭ, следует учитывать возможность рецидива заболевания и необходимость продолжения антибактериальной терапии при тщательном наблюдении за пациентами. Нормализация ПКТ и ПСП указывает на эффективность проводимого лечения и возможность его прекращения в целях сокращения затрат на антибактериальные препараты. Безусловно, полученные нами результаты требуют проведения более глубоких исследований по данной проблеме.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и источников финансирования.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thuny F, Grisoli D, Collart F, Habib G, Raoult D. Management of infective endocarditis: challenges and perspectives. *The Lancet*. 2012;379(9819):965-975. doi:10.1016/s0140-6736(11)60755-1
2. Pierce D, Calkins BC, Thornton K. Infectious endocarditis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2012;85(10):981-986.
3. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. *European Heart Journal*. doi:10.1093/eurheartj/ehv319
4. Habib G, Derumeaux G, Avierinos JF, Casalta JP, Jamal F, Volot F, Garcia M, Lefevre J, Biou F, Maximovitch-Rodaminoff A, Fournier PE, Ambrosi P, Velut JG, Cribier A, Harle JR, Weiller PJ, Raoult D, Luccioni R. Value and limitations of the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33(7):2023-2029. doi:10.1016/s0735-1097(99)00116-3
5. Тюрин В.П. *Инфекционные эндокардиты*. М.: ГЭОТАР Медиа; 2001. [Tyurin VP. *Infective endocarditis*. M.: GEOTAR-MED; 2001. (In Russ.)]
6. Hill EE, Herijgers P, Claus P, Vanderschueren S, Peetermans WE, Herregods MC. Abscess in infective endocarditis: The value of transesophageal echocardiography and outcome. *American Heart Journal*. 2007;154(5):923-928. doi:10.1016/j.ahj.2007.06.028
7. Maruna P, Nedelnikova K, Gurlich R. Physiology and genetics of procalcitonin. *Physiol Research*. 2000;49(Suppl.1):57-61.
8. Brunkhorst FM, Heinz U, Forycki ZF. Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis. *Intensive Care Medicine*. 1998;24(8):888-889. doi:10.1007/s001340050683
9. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *The Lancet*. 1993;341(8844):515-518. doi:10.1016/0140-6736(93)90277-n
10. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2005;11(5):234-238. doi:10.1007/s10156-005-0400-4
11. Morgenthaler NG, Struck J, Fischer-Schulz C, Bergmann A. Sensitive immunoluminometric assay for the detection of procalcitonin. *Clinical Chemistry*. 2002;48(5):788-790.
12. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(23-24):2157-2161. doi:10.1016/j.cca.2011.07.024
13. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, anearly marker for sepsis. *Biochemia Medica*. 2015;25(1):64-68. doi:10.11613/BM.2015.007
14. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины*. Пер. с англ. М.: Медиа Сфера; 1998. [Fletcher R, Fletcher S, Vagner E. *Klinicheskaya epidemiologiya [Clinical Epidemiology]*. Moscow: Media Sfera; 1998:345. (In Russ.)]
15. Chin-Wei Yu, Ling-I J, Shou-Chien H, Chun-Kuei C Chun-Wei Wu, Chien-Chang L, Jiunn-Yih Wu. Role of procalcitonin in the diagnosis of infective endocarditis: a meta-analysis. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2013;31(6):935-941. doi:10.1016/j.ajem.2013.03.008
16. Spanuth E, Ebelt H, Ivandic B, Werdan K. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST presepsin. *Advances in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. doi:10.1515/9783110224641.128
17. Tariq M, Alam M, Munir G, Khan MA, Smego RAJr. Infective endocarditis: a five — year experience at a tertiary care hospital in Pakistan. *International Journal of Infectious Diseases*. 2004;8(3):163-170. doi:10.1016/j.ijid.2004.02.001
18. Simon L, Gauvin F, Amre DK, Saint-Louis P, Lacroix J. Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases*. 2004;39(2):206-217. doi:10.1086/421997
19. Mueller C, Huber P, Laifer G, Mueller B, Perruchoud AP. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 2004;109(14):1707-1710. doi:10.1161/01.cir.0000126281.52345.52
20. Watkin RW, Harper LV, Vernallis AB, Lang S, Lambert PA, Ranasinghe AM, Elliott TS. Pro-inflammatory cytokines IL-6, TNF-alpha, IL-1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *Journal of Infection*. 2007;55(3):220-225. doi:10.1016/j.jinf.2007.05.174
21. Jereb M, Kotar T, Jurca T, Lejko Zupanc T. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of infective endocarditis. *Internal and Emergency Medicine*. 2009;4(3):221-226. doi:10.1007/s11739-009-0245-4
22. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2012;18(6):891-897. doi:10.1007/s10156-012-0435-2
23. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Endo S, Okamura Y. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2011;17(6):764-769. doi:10.1007/s10156-011-0254-x
24. Palmiere C, Mussap M, Bardy D, Cibecchini F, Mangin P. Diagnostic value of soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin for the postmortem diagnosis of sepsis-related fatalities. *International Journal of Legal Medicine*. 2012;127(4):799-808. doi:10.1007/s00414-012-0804-5
25. Antal-Szalmas. Evaluation of CD14 in host defence. *European Journal of Clinical Investigation*. 2000;30(2):167-179. doi:10.1046/j.1365-2362.2000.00610.x
26. Agilli M, Sener I, Yesildal F, Honca T, Aydin I, Akgul E, Yaman H. A New Marker For The Diagnosis Of Sepsis: Presepsin. *Journal of Investigational Biochemistry*. 2012;55-57. doi:10.5455/jib.20120521073837
27. Окамура И, Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. *Лаборатория*. 2014;1:9-10. [Okamura I, Tome R. Presepsin: a new biomarker for forecasting and diagnostics of sepsis. *Laboratoriya*. 2014;(1):9-10. (In Russ.)]
28. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Critical Care Medicine*. 2009;37(7):2290-2298. doi:10.1097/ccm.0b013e3181a02afc
29. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of Biomarkers in Sepsis Care. *Shock*. 2013;40(5):358-365. doi:10.1097/shk.0b013e3182a66bd6
30. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the Critically Ill Patient: Procalcitonin. *Critical Care Clinics*. 2011;27(2):253-263. doi:10.1016/j.ccc.2011.01.002
31. Vincent J-L, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the Critically Ill Patient: C-reactive Protein. *Critical Care Clinics*. 2011;27(2):241-251. doi:10.1016/j.ccc.2010.12.010
32. Sridharan P, Chamberlain RS. The Efficacy of Procalcitonin as a Biomarker in the Management of Sepsis: Slaying Dragons or Tilting at Windmills? *Surgical Infections*. 2013;14(6):489-511. doi:10.1089/sur.2012.028
33. Baltimore RS, Gewitz M, Baddour LM, Beerman LB, Jackson MA, Lockhart PB, Willoughby R. Infective Endocarditis in Childhood: 2015 Update. *Circulation*. 2015;132(15):1487-1515. doi:10.1161/cir.0000000000000298

Поступила 16.11.2016