

Н. В. Белобородова, Т. Ю. Вострикова, Е. А. Черневская

ЭТИОЛОГИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ БАКТЕРИЕМИЙ В ОРИТ: СВЯЗЬ С УРОВНЕМ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА

ИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, Москва

ETIOLOGY OF POSTOPERATIVE BACTEREMIAS IN AN INTENSIVE CARE UNIT: AN ASSOCIATION WITH THE LEVEL OF PROCALCITONIN

N. V. Beloborodova, T. Yu. Vostrikova, Ye. A. Chernevskaya

The etiology of bacteremia determines the choice of adequate therapy for severe infections. The clinical manifestations of gram-negative and gram-positive bacterial infections are similar while biological markers may serve as a guide for the early diagnosis of the nature of a pathogen. The paper analyzes data on the rate and etiology of bacteremia in 1360 patients at the A. N. Bakulev Research Center of Cardiovascular Surgery over a period of 5 years (2002-2006). The purpose of the study was to assess an association between the level of procalcitonin (PCT) and the etiology of bacteremia. A hundred and fifty consecutive cases of documented bacteremia were analyzed in detailed in 113 cardiac surgical patients in the postoperative period, by comparing them with the level of on concurrent blood sampling for culture and PCT. In the gram-negative bacteremia group, plasma PCT levels were statistically significantly higher than in the gram-positive bacteremia group (5.40 and 0.86 ng/mg, respectively; $p = 0.000000$). On constructing a characteristic curve, the authors determined the PCT cut-off value of 5.2 ng/ml for the differential diagnosis of gram-negative and gram-positive bacteremia with the maximum (86%) specificity and more than 50% specificity. Thus, when patients with suspected infections have plasma PCT levels, the leading value of gram-negative microorganisms may be supposed just before obtaining blood culture results.

Многочисленные публикации свидетельствуют о росте частоты бактериемий в современных хирургических клиниках, что связано с утяжелением контингента больных, с одной стороны, и совершенствованием микробиологической диагностики — с другой. Термин "бактериemia" означает обнаружение жизнеспособных бактерий в системном кровотоке, однако факт высева микроорганизма из крови приобретает диагностическое значение только после соотнесения его с клинической картиной, так как сепсис является понятием клиническим, а не лабораторным. Наиболее частой причиной бактериемий является наличие несанированного очага инфекции. У ослабленных больных при несостоятельности тканевых барьеров микроорганизмы могут поступать в кровь также вследствие транслокации со слизистых оболочек. В ОРИТ особое место в качестве возможного источника бактериемий занимают внутрисосудистые катетеры.

Своевременная диагностика бактериемий является важным моментом, определяющим выбор адекватной антимикробной терапии тяжелых инфекций, что предотвращает развитие септического шока и полиорганной недостаточности. Однако трактовка результатов данного исследования неоднозначна и представляет значительные трудности [1]. По данным зарубежных авторов, до 50% всех положительных гемокультур могут быть следствием контаминации [8, 26, 27]. Поэтому в прежние годы, например в случае выделения эпидермального стафилококка из крови, рекомендовали не регистрировать факт бактериемии, а рассматривать как контаминацию априори. Сегодня, когда одним из ведущих возбудителей госпитальных инфекций стал метициллинрезистентный *Staphylococcus epidermidis*, правильная интерпретация положительной гемокультуры приобретает принципиальное значение.

Ни один результат о положительной гемокультуре не должен пройти без внимания. Настороженное отношение клиницистов к бактериемии оправдано: внутренняя среда организма больного должна быть стерильной, и любой факт роста бактерий в крови — это всегда сигнал тревоги. Достаточно привести данные многоцентрового

исследования SCOPE (США), летальность при нозокомиальной бактериемии независимо от причин составляет 27% [33].

Истинная бактериemia при отсутствии несанированного очага инфекции чаще всего является показанием к форсированию (эскалации) антимикробной терапии. Самое главное в этой ситуации — правильный выбор антибиотиков резерва соответствующего спектра антимикробной активности — преимущественно грамотрицательного или грамположительного.

К сожалению, клинические проявления системного воспалительного ответа, обусловленного воздействием микроорганизмов, практически идентичны: лихорадка, тахикардия, тахипноэ, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево или лейкопения [5, 12, 16]. В то же время в последние годы растет число исследований, указывающих на фундаментальные различия, существующие в молекулярных механизмах индукции воспалительного ответа (SIRS) в зависимости от природы патогена [13, 18, 34].

Характер биологического ответа на повреждение, в частности на бактериальную инфекцию, определяется в первую очередь балансом провоспалительных (TNF, ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8 и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и др.) цитокинов [22]. Известно, что ЛПС и мурамилдипептид активируют разные рецепторы на поверхности клеток, что может приводить к различным путям образования и различным профилям провоспалительных медиаторов [15, 19, 25, 28].

В литературе имеются сообщения о возможном использовании определения уровня интерлейкинов в крови пациентов для дифференциальной диагностики грамотрицательных и грамположительных инфекций [9, 24]. Так, установлено, что у септических пациентов с грамположительной инфекцией уровень ИЛ-18 статистически значимо выше, чем у пациентов с грамотрицательной инфекцией [23]. В работе Frieling J. T. и соавт. [13] показали, что грамотрицательные бактерии (*E. coli*, *N. meningitidis*, *N. gonorrhoeae*, *B. fragilis*) вызывают более выраженную продукцию таких провоспалительных

цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-1 γ , по сравнению с грамположительными (*S. aureus*, *E. faecalis*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*), аналогичные результаты — повышение провоспалительных цитокинов получены в исследовании Hesse и соавт. [17], при этом индукция ИЛ-1 β монокитами не различалась при грамположительной и грамотрицательной инфекции. Главный недостаток использования цитокинового профиля для диагностики инфекции — низкая специфичность тестов. Продукция цитокинов может наблюдаться в ответ на любое тканевое повреждение, в том числе неинфекционной природы, и чаще всего отражает наличие воспаления и степень его тяжести независимо от природы [20].

В последние годы среди других маркеров воспаления наибольшее практическое значение приобрел тест на прокальцитонин (PCT) — высокочувствительный и высокоспецифичный маркер системной воспалительной реакции, позволяющий выявить степень генерализации бактериальной инфекции. При воспалительной реакции другой природы (грибковых, вирусных инфекциях, а также аллергических и иммунных заболеваниях) концентрация PCT в крови не превышает физиологическую норму, что позволяет использовать этот тест в дифференциально-диагностических целях [2, 4, 21, 32].

В литературе имеются данные о существовании различий в уровне прокальцитонина у пациентов с грамположительной и грамотрицательной инфекцией, однако они достаточно противоречивы. Большинство авторов таких отличий не отмечают [6, 11, 12, 14, 19, 30]. В то же время Giannarelli и соавт. (2004), Makhoul и соавт. (2006) в исследовании показали, что при бактериемии, вызванной коагулазонегативными стафилококками, уровень PCT в крови не повышался. Sastre и соавт. [29] получили

аналогичные результаты: уровень PCT был ниже в группе новорожденных с инфекциями, вызванными коагулазонегативными стафилококками.

В 2002 г. польские ученые E. Arlukowicz, K. Hruskiewicz и соавт. [7] попытались выявить связь между уровнем PCT и видом микроорганизма, выделенного при посеве крови. Всего было проанализировано 77 образцов, однако выявить корреляцию между уровнем PCT и этиологией бактериемии (грамположительная или грамотрицательная) не удалось. В то же время исследователями были получены интересные данные: при уровне PCT больше 10 нг/мл бактериемии отмечались в 58,3% случаев, в этой группе в основном был получен рост *P. aeruginosa* или *St. aureus*, в то время как при нормальном значении PCT (менее 0,5 нг/мл) положительные гемокультуры встречались в 3 раза реже (18% случаев), в основном это были *Enterococcus sp.* или *St. epidermidis*. Авторы не дают разъяснений, были ли эти случаи контаминацией.

Авторы настоящего исследования располагают базой данных о частоте и этиологии послеоперационных бактериемий, вызванных грамотрицательными и грамположительными бактериями, за 5-летний период в одном и том же лечебном учреждении силами одной и той же лаборатории. Всего выделено 1360 гемокультур. Ниже приведены данные о частоте бактериемий различной этиологии в динамике (табл. 1). Комментируя результаты мониторинга, следует отметить, что совершенствование микробиологических технологий позволило увеличить диагностическую ценность посева крови: процент положительных высево в последние 3 года вырос в 2,3 раза (с 9 до 21). Так, в 2002—2003 гг. для посева крови в лаборатории готовили двухфазную среду — скошенный агар/бульон, с последующей инкубацией в обычном тер-

Таблица 1

Этиология бактериемий в 2002—2006 гг. (n = 1360)

Показатель	2002 г.	2003 г.	2004 г.	2005 г.	2006 г.	Всего
Количество исследованных образцов	2031	1521	1614	1814	2136	9116
Количество положительных образцов	184	141	272	369	394	1360
Положительные высевы, %	9,1	9,3	18,5	21	18,5	15
Грамположительные кокки:						
<i>S. CoN</i>	88	73	80	124	159	
<i>St. aureus</i>	17	2	4	14	6	
<i>Strep. spp</i>	2	2	7	6	18	
<i>E. faecalis</i>	3	12	10	31	39	750
<i>E. faecium</i>	—	1	20	3	30	
Частота грамположительных бактериемий, %	59	63	45	48	63	55
Грамотрицательные палочки:						
<i>Kl. pneumoniae</i>	2	18	40	51	50	
<i>E. spp.</i>	8	—	12	8	3	
<i>S. marcescens</i>	27	3	9	31	7	
<i>A. baumannii</i>	14	3	5	19	12	
<i>B. cepacia</i>	—	1	41	—	—	
<i>P. aeruginosa</i>	4	3	—	15	6	
<i>Sten. maltophilia</i>	—	3	5	7	3	
<i>E. coli</i>	—	—	—	5	2	
<i>Proteus spp.</i>	—	—	—	5	—	
<i>Flavimonas spp.</i>	5	—	—	—	—	
<i>Ch. meningosepticum</i>	—	—	2	1	—	
<i>C. freundii</i>	—	—	1	—	—	
<i>Yokenella regensburgi</i>	—	—	—	—	2	
Частота грамотрицательных бактериемий, %	33	22	42	38	22	32
Грибы рода Candida:						
<i>C. albicans</i>	8	2	8	8	6	
<i>C. parapsilosis</i>	4	7	17	36	35	
<i>C. krusei</i>	—	—	1	—	1	
<i>C. tropicalis</i>	—	2	—	—	—	143
<i>C. famata</i>	—	—	5	1	—	
<i>C. glabrata</i>	—	1	—	—	1	
Частота кандидемий, %	7	9	11	12	11	11
Прочие (<i>Bacillus spp.</i> , <i>Micrococcus spp.</i>)	2 (1%)	8 (6%)	5 (2%)	4 (2%)	14 (4%)	34 (2%)

мостате. С 2004 г. для первичной инкубации используется автоматизированная система длительного мониторинга (система посева крови с непрерывным контролем) BacT/ALERT 3D (bioMerieux, Франция), теперь посев крови осуществляется во флаконы со стандартизованными средами, содержащими активированный уголь для поглощения антибиотиков. Анализируя данные, представленные в табл. 1, нужно отметить достаточно большое разнообразие видов бактерий, выделенных из крови. Среди грамположительных гемокультур лидируют коагулазонегативные стафилококки (CoNS). Отмечается тенденция к росту доли золотистого стафилококка *S. aureus* сведена к минимуму, что является результатом целенаправленной антистафилококковой политики в нашем центре [3]. Среди грамотрицательных гемокультур лидирует группа клебсиелла-энтеробактер-серрация (KES). Среди неферментирующих лидирующую позицию занимает ацинетобактер, частота выделения синегнойной палочки (*P. aeruginosa*) из крови невелика. Эпизод появления в 2004 г. *V. seraciac* в качестве этиологии бактериемии носил локальный обратимый характер и ликвидирован после принятия дополнительных мер (см. табл. 1).

Обобщая данные за 5 лет, следует отметить, что частота бактериемий, связанных с грамположительными бактериями, колеблется в пределах 45–63% (в среднем 55%), а частота бактериемий, связанных с грамотрицательными бактериями, — в пределах 22–42% (в среднем 32%) среди всех положительных гемокультур.

Мониторинг послеоперационных бактериемий у кардиохирургических больных, которым одновременно с гемокультурой исследовался уровень PCT, послужил своеобразным "бэкграундом": нам показалось интересным сопоставить эти данные и оценить уровень PCT в крови в зависимости от этиологии инфекции.

Таким образом, цель данной работы — оценить возможность применения теста на PCT для дифференциальной диагностики грамположительной и грамотрицательной бактериальной инфекции у больных с документированной бактериемией в послеоперационном периоде.

Материал и методы. Исследование выполнено в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН. За 2005–2006 гг. проанализированы все последовательные случаи, которые в день исследования отвечали следующим условиям: у больного в послеоперационном периоде имелась документированная бактериемия и одновременно данные об уровне PCT в сыворотке крови.

Днем исследования считали тот день, когда момент забора крови для посева (с последующей положительной гемокультурой) совпадал с днем забора крови на PCT, т. е. время забора крови на оба параметра не различалась более 24 ч.

Таким образом, в исследование для сопоставления этиологии бактериемии с уровнем PCT были включены 113 пациентов, обследованных после кардиохирургических операций. У 113 больных проанализировано 150 случаев, когда забор крови (с последующим положительным высевом "значимой" гемокультуры) и тест на PCT проводился одновременно или в течение одних суток.

Все эпизоды бактериемий делили на "значимые" и "незначимые". Клинически значимыми считали бактериемии, обусловленные такими условно-патогенными грамотрицательными микроорганизмами, как бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующими (*Pseudomonas* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* и др.) и грамположительными *Staphylococcus aureus* (в том числе MRSA) и метициллинрезистентными CoNS, *Enterococcus* spp. В группу "незначимых" (как следствие контаминации) отнесены бактериемии, при которых получен однократный рост микроорганизмов, являющихся нормальной микрофлорой открытых биополостей, дикие штаммы *S. epidermidis* (чувствительные ко всем антибиотикам), *Micrococcus* spp. К контаминациям были отнесены также положительные гемокультуры, давшие рост в поздние сроки (после 4 сут инкубации) при отсутствии клинических проявлений генерализованной инфекции у пациентов. Образцы крови, забор которых проводился не путем венепунк-

ции, а из внутривенного катетера, исключались из исследования и не анализировались.

Исследование положительных гемокультур проводили по общепринятой схеме: высев на плотные питательные среды (5% кровяной агар, желточно-солевой и энтерококкагар, среды Эндо и Сабуро) (Reisner и соавт., 1999) с последующим выделением чистой культуры и идентификацией. Для идентификации микроорганизмов по биохимическим признакам применяли наборы BBL CRYSTAL Identification Systems Enteric/Nonfermenter ID Kit ("Becton Dickinson", США).

Концентрацию PCT в крови определяли в качестве объективного маркера системного воспалительного ответа бактериальной этиологии. Использовали количественный иммунохимический метод (B·R·A·H·M·S PCT LIA, B·R·A·H·M·S Aktiengesellschaft, Германия).

Характеристика пациентов. В исследование включено 113 пациентов, из них 43 взрослых, возраст которых составил от 20 до 79 лет (медиана 53 года), и 70 детей — от 11 дней жизни до 17 лет (медиана 10 мес). Все больные перенесли оперативные вмешательства на сердце, относящиеся к IV–VI категории сложности.

У взрослых пациентов операции без искусственного кровообращения (ИК) выполнены в 19 случаях (преимущественно коронарное шунтирование на работающем сердце, эндоваскулярные вмешательства). 24 пациентам выполняли операции в условиях ИК (протезирование клапанов, реконструктивные операции на клапанах, аортокоронарное шунтирование, радикальная коррекция тетрады Фалло), длительность ИК составила 181 (147–232) мин, время пережатия аорты — 116 (102–137) мин. У 11 (46%) из 24 пациентов в связи со сложностью операции длительность проведения ИК превысила 180 мин. Среди взрослых больных осложненное течение послеоперационного периода у 85% (22/26) пациентов было связано с исходной тяжестью состояния и сложностью патологии сердца. Тяжелые инфекционные осложнения (пневмония у 4, протезный эндокардит у 3) и сепсис (у 4) зарегистрированы у 26% (11/43) взрослых пациентов.

Среди детей 14 пациентам оперативные вмешательства проводили без ИК (коррекция коарктации аорты, суживание легочной артерии, наложение модифицированного подключично-легочного анастомоза, эндоваскулярные вмешательства). Большинство (56 детей) оперированы в условиях ИК (радикальные коррекции врожденных пороков сердца (ВПС), протезирование клапанов, пластика дефектов перегородок), длительность ИК 122 (90–178) мин, время пережатия аорты 76 (49–100) мин, проведение ИК длительностью более 180 мин потребовалось 11 (20%) пациентам, у 3 пациентов в послеоперационном периоде потребовалось проведение ЭКМО. Осложненный послеоперационный период у 91% (64/70) был связан с исходной тяжестью ВПС, в том числе у 43% (30/70) детей регистрировались те или иные инфекционные осложнения (ИВЛ-ассоциированная пневмония у 24, сепсис у 4, протезный эндокардит у 1, раневая инфекция у 1).

У всех пациентов, включенных в исследование, микробиологическое исследование крови на стерильность и тест на PCT проводили потому, что имелся или подозревался инфекционный процесс бактериальной этиологии. У них отмечались различные клинико-рентгенологические симптомы инфекции, гипертермия или субфебрилитет, лейкоцитоз или лейкопения, наличие воспалительного сдвига нейтрофилов в гемограмме. В данном исследовании анализировались лишь те клинико-лабораторные показатели, которые были зарегистрированы в истории болезни строго в день исследования, т. е. на момент забора крови.

Синдром полноранной недостаточности (СПОН) у кардиохирургических больных принято регистрировать при наличии нарушения функции двух и более органов/систем, помимо сердечно-сосудистой. Таким образом, в комплексе СПОН у всех больных, включенных в данное исследование, присутствовали сердечно-сосудистая, дыхательная и почечная недостаточность.

Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха, минимального и максимального значения. При сравнении данных использован U-тест Манна-Уитни. Значение $p < 0,05$ считали статистически значимым. Порог отсеивания (cut-off value) концентрации PCT в плазме для дифференциальной диагностики грамотрицательной и грамположительной инфекции вычисляли при построении характеристической кривой (ROC-анализ) в статистическом пакете SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, США).

Результаты исследования и обсуждение. Среди "значимых" документированных бактериемий, включенных в исследование, 101 (67%) из 150 случаев был связан с

граммотрицательными микроорганизмами и 49 (33%) — с грамположительным.

Сравнивая различные показатели, характеризующие воспалительный ответ (критерии SIRS) у кардиохирургических больных, включенных в исследование, в зависимости от типа бактериемии, мы не получили статистически значимых отличий между количеством лейкоцитов ($15,4$ и $14,2 \cdot 10^9/\text{л}$), температурой тела ($37,5$ и 37°C) у пациентов с грамотрицательной и грамположительной бактериемией соответственно. В обеих группах количество пациентов с лейкоцитозом ($> 12 \cdot 10^9/\text{л}$) практически не отличалось — 71 и 72% соответственно. Лейкопения отмечалась у 4 (6%) пациентов с грамотрицательной бактериемией, при грамположительной бактериемии лейкопения не регистрировалась. Повышение температуры тела на момент забора крови наблюдали у 70% пациентов при грамотрицательной бактериемии и лишь в 50% с грамположительной бактериемией, при этом гипертермия ($> 38^\circ\text{C}$) встречалась с одинаковой частотой у пациентов: 24% при грамотрицательной и 22% при грамположительной бактериемии.

Практически у каждого пятого пациента развился СПОН, при этом количество пациентов со СПОН также значимо не отличалось в обеих группах (20% при грамотрицательной и $21,8\%$ при грамположительной бактериемии).

В табл. 2 сравнили показатели теста на PCT в зависимости от возраста. При грамотрицательной бактериемии не было получено статистически значимых различий в уровне PCT у детей и взрослых: $6,47$ ($1,78-11,57$) и $4,88$ ($1,6-16,7$) нг/мл. При грамположительной бактериемии показатели PCT были достоверно ниже, чем при грамотрицательной, но также не различались в зависимости от возраста, и составили у детей и взрослых $0,68$ ($0,28-1,86$) и $1,56$ ($0,46-3,89$) нг/мл соответственно (см. табл. 2). Поэтому при проведении дальнейшего анализа возраст пациентов не учитывался, главным критерием деления на группы была этиология бактериемии, т. е. принадлежность возбудителя к грамположительной или грамотрицательной группе.

Наиболее интересным и важным результатом проведенного анализа оказалось то, что уровень PCT в группе пациентов с грамотрицательной бактериемией был статистически значимо выше, чем в группе пациентов с грамположительной бактериемией ($5,40$ и $0,86$ нг/мл соответственно; $p = 0,000000$).

При каких значениях PCT у пациента с генерализованным бактериальным процессом можно думать о грамотрицательном возбудителе? Для ответа на этот вопрос нами применен Receiver Operator Characteristic — ROC-анализ показателей чувствительности и специфичности

Таблица 2

Показатели SIRS (количество лейкоцитов, температура тела) и уровень PCT в зависимости от типа бактериемии у детей и взрослых

Показатель	Тип бактериемии			
	граммотрицательная		грамположительная	
	дети (n = 69)	взрослые (n = 32)	дети (n = 28)	взрослые (n = 21)
возраст, годы	(0,5—2)	(47—58)	(0,5—5)	(53—79)
длительность, дни	0,75	5,4	1,5	5,9
PCT, нг/мл	(1,78—11,57)	(1,6—16,7)	(0,28—1,86)	(0,46—3,89)
длительность, дни	6,47	4,88	0,68	1,56
количество лейкоцитов, $10^9/\text{л}$	(11,5—25,7)	(10,5—18,7)	(11,7—26,6)	(10—19,5)
длительность, дни	17,1	13,8	14,7	13,4
температура тела, $^\circ\text{C}$	(37—38)	(37—39)	(36,9—38)	(37—39)
длительность, дни	37,5	37,8	37,0	38,4

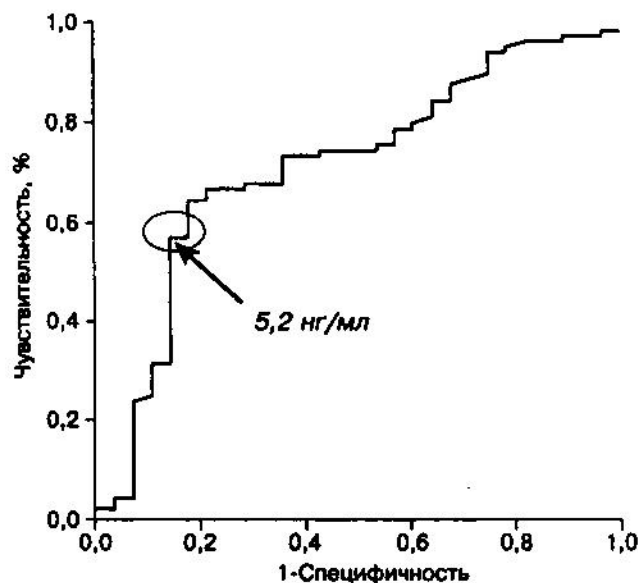


Рис. 1. Характеристическая кривая чувствительности и специфичности теста на PCT для дифференциальной диагностики грамотрицательных и грамположительных бактериемий.

теста на PCT с построением характеристической кривой. Площадь под кривой (AUC) равна $0,702$ (95% ДИ, $0,599-0,802$), что свидетельствует о хорошей прогностической способности данной модели (согласно экспертной шкале для значений AUC). Порог отсечения (cut-off value) $5,2$ нг/мл PCT для дифференциальной диагностики грамотрицательной инфекции от грамположительной выбран на основании максимальной специфичности (86%) при чувствительности более 50% (рис. 1).

Обсуждая полученные данные о достоверно более высоких уровнях PCT при грамотрицательной бактериемии, можно считать, что логически не противоречат данным литературы о том, что ЛПС грамотрицательных бактерий является наиболее сильным стимулятором выброса цитокинов в системный кровоток [24], что, по-видимому, и влечет за собой более высокую продукцию PCT.

По данным литературы, концентрации PCT, превышающие 2 нг/мл, наблюдаются почти исключительно у больных тяжелым сепсисом и септическим шоком [21, 32], т. е. связь между увеличением концентрации PCT в крови, тяжестью системной воспалительной реакции и ПОН можно считать установленной. На этом основании всех пациентов с PCT > 2 нг/мл на фоне документированной бактериемии можно расценить как больных с генерализованной бактериальной инфекцией. Под нашим наблюдением было 64 больных, в том числе 51 пациент из группы грамотрицательной бактериемии и 13 больных из группы грамположительной. Антибактериальная терапия во всех случаях осуществлялась своевременно и адекватно, клинически не наблюдалось признаков прогрессирующей бактериальной инфекции с формированием новых гнойно-воспалительных очагов. Соответственно причиной летальных исходов в большинстве случаев (29 человек) была острая сердечная недостаточность на фоне исходной тяжести состояния пациента, что с современных позиций с учетом документированной бактериемии следует расценить как тяжелый сепсис и/или ПОН. При анализе летальности нами получены сопоставимые показатели у пациентов с генерализованной грамотрицательной и грамположительной инфекцией: летальность в группе грамотрицательной бактериемии составила $59,6\%$ ($31/51$), а в группе грамположительной — $53,8\%$ ($7/13$).

По нашим данным, в группе пациентов с грамотрицательной инфекцией уровни PCT, превышающие 2 нг/мл, встречались в $2,2$ раза чаще, чем в группе с грамположительной бактериемией, а именно в $72/104$ (71%) по сравнению с $16/49$ ($32,6\%$) случаев соответственно.

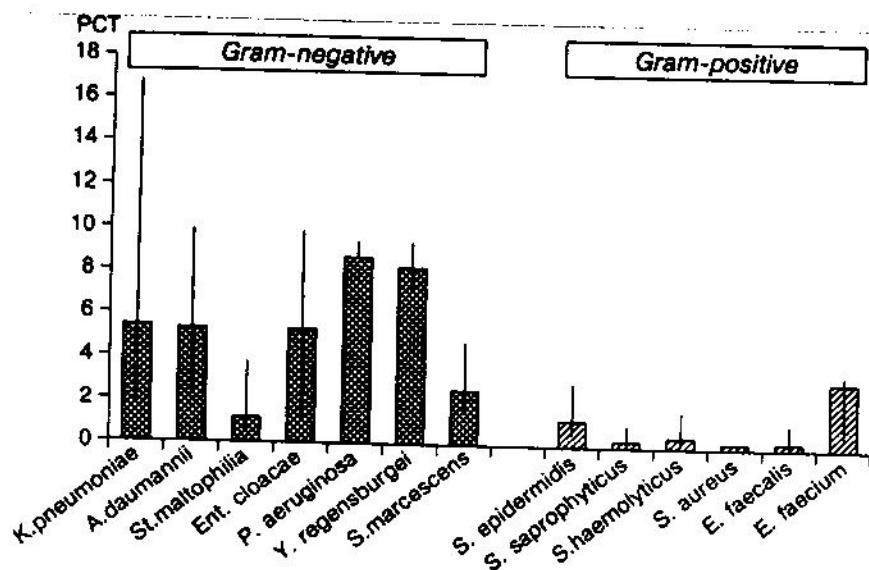


Рис. 2. Уровень РСТ (нг/мл, медиана, интерквартильный размах) при грамотрицательной и грамположительной бактериемии в зависимости от вида возбудителя.

Важно подчеркнуть, что среди больных с низким уровнем РСТ < 2 нг/мл (49 человек), имеющим документированную бактериемию, летальность при грамотрицательной и грамположительной бактериемии была в 2,6 и 1,9 раза ниже, чем при высоких уровнях РСТ, и составила 22,7% (5/22) и 28,5% (8/27) соответственно.

Нам показалось интересным выявить возможную связь уровня РСТ конкретным возбудителем бактериемии. При анализе не получено статистически значимых различий между уровнем РСТ при сравнении бактериемий, вызванных тем или иным возбудителем (рис. 2, табл. 3). Возможно, это связано с ограниченным количеством наблюдений для каждой гемокультуры. Максимальное значение теста на РСТ (139 нг/мл) зафиксировано при бактериемии, вызванной *Klebsiella pneumoniae*, в то же время при этой этиологии отмечались выраженные колебания уровней РСТ от 0 до 139 нг/мл. Анализ показал, что в группе грамположительной бактериемии в целом наиболее высокие значения уровня РСТ отмечались при бактериемиях, вызванных синегной палоч-

кой (медиана 8,53 нг/мл), причем у больных с синегнойной этиологией бактериемии уровни РСТ можно назвать стабильно высокими: отмечались колебания значений от 5,89 до 25,89 нг/мл, т. е. ни в одном случае уровень РСТ не был ниже 5 нг/мл. Если сопоставлять с данными литературы, то подобное наблюдение отражено в работе Виликова и соавт. [10]: высокие значения уровня РСТ значительно чаще (19,23% случаев) получены при инфекции, вызванной *P. aeruginosa*, чем при инфекции, вызванной другими возбудителями (5,45% случаев). Имеются многочисленные публикации, демонстрирующие более высокую летальность при синегнойной инфекции, хотя в нашем центре доля данного возбудителя в этиологии бактериемий невелика (см. табл. 1).

В группе грамположительной бактериемии, как уже отмечалось выше, уровни РСТ в целом были достоверно более низкими. Так, относительно высокий уровень РСТ в крови отмечался

только при бактериемии, вызванной *Enterococcus faecium* (0,4–3,15 нг/мл, медиана 3,01), тогда как при бактериемиях, вызванных CoNS, уровень РСТ вообще не превышал нормальных значений или повышался незначительно (см. табл. 3).

Заключение

На основании результатов исследований можно утверждать, что у пациентов с подозрением на бактериемию при высоких уровнях прокальцитонина (РСТ) в плазме крови (cut-off 5,2 нг/мл) следует думать прежде всего о лидирующем значении грамотрицательных микроорганизмов. Это дает основание, получив информацию о высоком уровне РСТ, начинать соответствующую терапию с применением наиболее активных препаратов грамотрицательного спектра еще до получения микробиологических данных.

Низкий показатель летальности в группе больных с РСТ < 2 нг/мл по сравнению с высокой летальностью при высоких уровнях РСТ у больных с документированной бактериемией подтверждает, что стремление клиницистов "снизить" уровень РСТ у тяжелобольного путем применения адекватной этиотропной терапии, включая препараты резерва и новые лечебные технологии, является абсолютно оправданным.

Таблица 3

Уровень РСТ (в нг/мл) при различной этиологии бактериемии (n = 150)

Этиология бактериемии	Количество наблюдений	Медиана (интерквартильный размах)	Min-max значение
Грамотрицательная (n = 104)			
<i>K. pneumoniae</i>	54	5,36 (1,79–16,68)	0–139,84
<i>A. baumannii</i>	17	5,19 (2,02–9,99)	0–134,6
<i>Sten. maltophilia</i>	4	1,00 (0,26–4,05)	0–6,59
<i>Enterobacter cloacae</i>	7	5,21 (1,06–10,06)	0,67–10,1
<i>P. aeruginosa</i>	5	8,53 (8,34–9,2)	5,89–25,89
<i>Pseudomonas putideis</i>	1		34,58
<i>Yokenella regensburgi</i>	2	8,20 (7,03–9,37)	7,03–9,37
<i>Pantoea agglomerans</i>	1		22,49
<i>S. marcescens</i>	9	2,51 (1,5–5)	1,17–12,28
<i>Proteus vulgaris</i>	1		51,60
Грамположительная (n = 49)			
<i>S. epidermidis</i>	31	1,17 (0,34–3,21)	0,13–52,36
<i>S. saprophyticus</i>	3	0,26 (0,13–1,18)	0,18–2,23
<i>S. haemolyticus</i>	5	0,46 (0,45–0,68)	0–5,22
<i>S. aureus</i>	2	0,10	0,1–0,11
<i>Enterococcus faecalis</i>	4	0,29 (0,06–1,27)	0–2,08
<i>Enterococcus faecium</i>	3	3,01 (0,4–3,15)	0,4–3,15
<i>Staphil. cohnii</i>	1		0,73

ЛИТЕРАТУРА

- Багирова Н. С. // *Cosilium Medicum*. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 46–53.
- Белобородова Н. В., Попов Д. А. // *Клин. анестезиол. и реаниматол.* — 2006. — № 3. — С. 30–39.
- Бокерия Л. А., Белобородова Н. В. *Инфекция в кардиохирургии*. — М., 2007.
- Гельфанд Б. Р., Филимонов М. И., Бражник Т. Б. и др. // *Вестн. интенсив. тер.* — 2003. — № 2. — С. 45–51.
- Миронов П. И., Альес В. Ф. // *Реаниматол. и интенсив. тер. Анестезиол.* — 2000. — № 4. — С. 1–12.
- Al-Nawas B., Shah P. M. // *Infection*. — 1996. — Vol. 24, N 6. — P. 434–436.
- Arlukowicz E., Hryckiewicz K., Czamiak E. et al. // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9, Suppl. 1. — P. 6.
- Aronson M. D., Bor D. H. // *Ann. Intern. Med.* — 1987. — Vol. 106, N 2. — P. 246–253.
- Bannerman D. D., Paape M. J., Lee J. W. et al. // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 463–472.
- Bilikova E., Hafed B. M., Kovacicova G. et al. // *J. Infect. Chemother.* — 2003. — Vol. 9, N 2. — P. 191–193.
- Cheval C., Timsit J. F., Garrouste-Oregas M. et al. // *Intensive Care Med.* — 2000. — Vol. 26. — P. 153–158.
- Fezoz R. J., Oberholzer C., Baker H. V. et al. // *Infect. and Immun.* — 2003. — Vol. 71, N 10. — P. 5803–5813.
- Frieling J. T., Mulder J. A., Hendriks T. et al. // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1997. — Vol. 41, N 7. — P. 1439–1443.

14. Giamarellou H., Giamarellos-Bourboulis E. J., Repoussis P. et al. // Clin. Microbiol. Infect. — 2004. — Vol. 10, N 7. — P. 628–633.
15. Guo R. F., Sun L., Gao H. et al. // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 80, N 6. — P. 1575–1583.
16. Hattar K., Grandel U., Moeller A. et al. // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34, N 3. — P. 835–841.
17. Hesse C. C., Andersson B., Wold A. E. // Cytokine. — 2005. — Vol. 30, N 6. — P. 311–381.
18. Jablonska E., Marcinczyk M., Jablonski J. // Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.). — 2006. — Vol. 54, N 2. — P. 137–142.
19. Makhoul I. R., Yacoub A., Smolkin T. et al. // Acta Paediatr. — 2006. — Vol. 95, N 10. — P. 1218–1223.
20. Medzhitov R., Janeway C. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 343, N 5. — P. 338–344.
21. Meisner M. Procalcitonin (PCT). A New, Innovative Infection Parameter. Biochemical and Clinical Aspects. — Stuttgart; New York, 2000. — P. 176–183.
22. Monneret G. // Advanc. Sepsis. — 2005. — Vol. 4, N 2. — P. 42–49.
23. Oberholzer A., Steckholzer U., Kurimoto M. et al. // Shock. — 2001. — Vol. 16, N 6. — P. 411–441.
24. Peck O. M., Williams D. L., Breuel K. F. et al. // Cytokine. — 2004. — Vol. 26, N 5. — P. 202–208.
25. Prucha M., Herold I., Zazula R. et al. // Crit. Care. — 2003. — Vol. 7. — P. 154–159.
26. Richer S. S. // Clin. Microbiol. News Lett. — 2002. — Vol. 24, N 7. — P. 49–53.
27. Richet H. M., Chidiac C., Prat A. et al. // Am. J. Med. — 1991. — Vol. 91, N 3B. — P. 170–172.
28. Sabroe I., Dower S. K., Whyte M. K. // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 41, N 7. — P. 421–426.
29. Sastre J. B. L., Solis D. P., Serradilla V. R. // BMC Pediatr. — 2006. — Vol. 6 (1). — P. 6–16.
30. Tavares E., Maldonado R., Ojeda M. L., Minaro F. J. // Clin. Diagn. Lab. Immunol. — 2005. — Vol. 12, N 9. — P. 1085–1093.
31. Thompson P. A., Tobias P. S., Viriyakosol S. et al. // J. Biol. Chem. — 2003. — Vol. 278, N 31. — P. 28367–28371.
32. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P. et al. // Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 34, N 7. — P. 1996–2003.
33. Wisplinghoff H., Bischoff T., Tallent S. // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 309–317.
34. Yu S. L., Chen H. W., Yang P. C. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169, N 10. — P. 1135–1143.

Поступила 20.03.08

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 616.272.4.03:616.2-089.86].016.4

А. А. Еременко, Т. П. Зюльева, В. М. Егоров, Я. В. Сидоренко, М. В. Фоминых

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА МЕКСИДОЛА НА ВЫРАЖЕННОСТЬ СИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ПРИ ОПЕРАЦИЯХ АОРТОКОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

ГУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б. В. Петровского РАМН, Москва

EFFECT OF MEXIDOL ON THE MAGNITUDE OF A SYSTEMIC INFLAMMATORY RESPONSE IN PATIENTS AT AORTOCORONARY BYPASS SURGERY

A. A. Yerezenko, T. P. Zyulyaeva, V. M. Yegorov, Ya. V. Sidorenko, M. V. Fominykh

Objective: to evaluate the efficiency of pharmacological correction of a systemic inflammatory response in patients after coronary bypass surgery, by using mexidol. Subjects and methods: 40 patients with coronary heart disease, who had undergone myocardial revascularization were examined. A study group (n = 20) received mexidol within 5 days before, during, and 5 days after surgery. A control group (n = 20) were given 0.9% NaCl solution. The degree of a systemic inflammatory response was estimated from the levels of C-reactive protein (CRP), the cytokines IL-6, IL-8, and TNF- α . The activities of serum enzymes and myoglobin were determined. Results: after surgery, both groups showed the elevated concentrations of IL-6, IL-8, TNF- α , and CRP, but their elevation was statistically significant less in the study group than in the control one (p < 0.05). In both groups, there were increases in the levels of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, γ -glutamyl transpeptidase, lactate dehydrogenase, creatinine phosphokinase, and myoglobin, which was statistically significant more apparent in the control group (p < 0.05). Conclusions: mexidol diminishes the magnitude of a systemic response after aortocoronary bypass surgery under extracorporeal circulation and has an organ-protective effect.

Несмотря на достижения современной кардиохирургии проводимую анестезиологическую защиту организма у большинства пациентов после операций аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения (ИК) возникает синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [13, 17]. Частота выраженного ССВО, сопровождающегося поражением органов, после кардиохирургических операций может достигать 30% [15].

В основе ССВО лежит нарушение регуляции про- и противовоспалительных механизмов [7, 19]. В результате взаимодействия клеток крови с компонентами аппарата ИК активируются кинин-каллекреиновая система, система комплемента, свертывания крови и фибринолиза. Ишемия-реперфузия тканей, хирургическая травма, кардиоплегия способствуют активации тромбоцитов, лейкоцитов, клеток эндотелия и развитию воспалительной реакции в миокарде и легких [13, 19, 20].

Гипоксия тканей, развивающаяся при ИК и кровопотери, а последующая реперфузия приводят к увеличению количества активных форм кислорода (АФК) и нарушению антиоксидантной защиты [1, 2]. Свободные радикалы напря-

мую поражают клетки и, помимо того, способствуют дальнейшей генерализации воспалительного ответа [16]. Выброс АФК, продуктов перекисного окисления липидов, провоспалительных цитокинов, среди которых важную роль играют интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (TNF α), ведет к поражению органов-мишеней: печени, почек, легких, сердца, что в итоге может привести к выраженной полиорганной недостаточности (ПОН) [8, 9].

Продолжается активный поиск препаратов, влияющих на механизмы патогенеза ССВО и ПОН, которые могли бы снижать выраженность ССВО и предупреждать развитие осложнений. Одним из перспективных лекарственных препаратов является мексидол (оксиметилэтилпиридина сукцинат). Антиоксидантные свойства мексидола обусловлены способностью ингибировать образование АФК, взаимодействовать с ионами Fe²⁺, повышать активность супероксиддисмутазы и защищать мембраны клеток от повреждения. При воспалительной реакции, сопровождающейся гиперпродукцией АФК в водной фазе, гидрофильные перехватчики АФК и ингибиторы Fe²⁺ обладают наибольшей эффективностью [3]. Мексидол активирует сукцинатакси-

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ
и
РЕАНИМАТОЛОГИЯ

4

•МОСКВА•МЕДИЦИНА•