

Т. А. Федорова¹, Н. А. Семенов¹, С. Я. Тазина¹, А. П. Ройтман², Т. В. Ким¹, Н. И. Стефаненко¹

МАРКЕРЫ ВОСПАЛЕНИЯ, ИХ ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ ЭНДОКАРДИТЕ

¹Кафедра терапии ФППОВ ГБОУ ВПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 119991, Москва;

²кафедра лабораторной диагностики РМАПО, 125101, Москва, Россия

Федорова Татьяна Алексеевна (Fedorova Tatyana Alekseevna)

Семенов Наталья Александровна (Semenenko Nanalija Aleksandrovna). E-mail: natascha1125@mail.ru

Тазина Серафима Яковлевна (Tazina Serafima Yakovlevna)

Ройтман Александр Львович (Roitman Aleksandr Polyevich)

Ким Татьяна Владимировна (Kim Tatjana Vladimirovna)

Стефаненко Наталья Игоревна (Stefanenko Natalia Igorevna)

♦ Представлен анализ динамики маркеров воспаления (СРБ, ФНО α), прокальцитонина у 66 больных инфекционным эндокардитом (ИЭ) в течение 6 мес наблюдения. Проведенное исследование и клинико-лабораторное сопоставление позволили выявить закономерную динамику показателей у больных с различным течением и на разных этапах заболевания. Выявлены изменения концентрации показателей в динамике, определяющие неблагоприятный прогноз при ИЭ. Установлена высокая чувствительность и информативность ФНО α на всех этапах течения заболевания.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, воспаление, С-реактивный белок, фактор некроза опухоли α , прокальцитонин, маркеры воспаления, прогностические факторы при инфекционном эндокардите, цитокины

T.A. Fedorova, N.A. Semenenko, S.Ya. Tazina, A.P. Roitman, T.V. Kim, N.I. Stefanenko

THE MARKERS OF INFLAMMATION AND THEIR DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC SIGNIFICANCE UNDER INFECTIOUS ENDOCARDITIS

The I.M. Sechenov first Moscow medical university, Moscow, Russia

The Russian medical academy of post-graduate education, Moscow, Russia

♦ The article presents the analysis of dynamics of markers of inflammation (C-reactive protein, tumor necrosis factor (α)) and procalcitonin in 66 patients with infectious endocarditis during six months of monitoring. The carried out study and clinical laboratory comparison made it possible to reveal consistent dynamics of indicators among patients with different course of disease at its various stages. The alterations of concentration of indicators are established in dynamics determining unfavorable prognosis under infectious endocarditis. The high sensitivity and informativeness of tumor necrosis factor (α) is established at all stages of course of disease.

Key words: infectious endocarditis, inflammation, C-reactive protein, tumor necrosis factor (α), procalcitonin, marker of inflammation, prognostic factors under infectious endocarditis, cytokin

В последние десятилетия отмечается рост заболеваемости инфекционным эндокардитом (ИЭ) во всем мире, распространенность ИЭ составляет от 1,7 до 11,6 случая на 100 000 населения в год. Неуклонно растут уровни инвалидизации и летальности при данной патологии. В зависимости от этиологии смертность составляет от 10 до 50%, 5-летняя выживаемость — 75%, а 10-летняя — 33% [3, 4]. Современный ИЭ нередко характеризуется атипичным течением, отсутствием высокой лихорадки, отрицательными результатами гемокультуры, малой информативностью лабораторных и трудной интерпретацией эхокардиографических данных [1—3, 5, 7]. Это способствует поздней диагностике и несвоевременному проведению адекватной терапии.

Диагностика воспаления, выраженность которого во многом определяет тяжесть течения и прогноз ИЭ, трудна и требует дальнейшего изучения. Определенные перспективы в этом направлении открывает исследование одного из важнейших компонентов иммунной системы с провоспалительным эффектом — фактора некроза опухоли α (ФНО α), оказывающего многофакторное действие [4, 5]. Он как участвует в местном процессе, так и запускает системный ответ на воспалительный агент, стимулируя выход большо-

го количества лейкоцитов из костного мозга и синтез белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), фибриногена, α_2 -макроглобулина, α_1 -антитрипсина. СРБ является основным острофазовым белком, лабораторным индикатором воспаления. Он инициирует фагоцитоз, активизирует комплемент, нейтрофилы, моноциты и макрофаги, ограничивает развитие иммунного ответа в кровотоке, предотвращая развитие потенциальной аутоиммунной реакции. Результаты немногочисленных исследований обнаруживают противоречивые данные о значении маркеров воспаления (ФНО α , СРБ) при ИЭ, нередко отсутствие клинико-лабораторных сопоставлений и их динамического определения.

Диагностические трудности связаны также с выявлением бактериальной природы заболевания при отрицательной гемокультуре. Работы по изучению диагностической значимости определения прокальцитонина (РСТ) касаются прежде всего больных с различными вариантами сепсиса и не затрагивают пациентов с ИЭ [4, 6].

Целью настоящего исследования было изучение динамики показателей воспаления (ФНО α , СРБ) и РСТ для уточнения их диагностического и прогностического значения у больных ИЭ.

Было обследовано 66 больных с различными формами ИЭ, находившихся на лечении в ГКБ им С. П. Боткина и наблюдавшихся в последующем амбулаторно в течение полугода. 60,6% больных составляли мужчины и 39,4% — женщины. Наблюдалось два возрастных пика заболеваемости — от 20 до 40 лет с преобладанием мужчин и от 50 до 60 лет с увеличением доли женщин. У 48 (72,7%) больных было диагностировано острое, у 18 (27,3%) — подострое течение заболевания. Исследование проводилось в двух группах: 1-ю группу составили 35 больных с первичным (ПИЭ), 2-ю группу — 31 больной с вторичным (ВИЭ) эндокардитом. Фоном для развития ВИЭ служили ревматические и атеросклеротические пороки сердца, пролапс митрального клапана, врожденные пороки и аномалии развития сердца. В 2 случаях наблюдался ИЭ протезированного клапана. Среди обследованных больных были 16 (24,2%) наркоманов и 9 (13,6%) пациентов, злоупотреблявших алкоголем.

Иммунокомплексные осложнения ИЭ наблюдались у 29 (43,9%) больных с преобладанием нефрита (18 больных), реже — с сочетанием нефрита и периферического васкулита (8 больных). У 68,2% больных выявлены эмболии с преимущественным поражением ветвей легочной артерии (30,3%) и головного мозга (13,6%).

Бактериологическое исследование крови проводилось у 90,9% больных. Гемокультура была положительной в 55% случаев. Среди возбудителей преобладала группа *Staphylococcus spp.* (30,3%). *Streptococcus spp.* определялся в 6,1% случаев, *Corinebacter* — в 4,5%, *Enterococcus spp.* и *Klebsiella pneumoniae* встречались с одинаковой частотой — 3%.

Всем больным назначалась комбинированная антибактериальная терапия: 84,8% пациентов получали цефалоспорины II—III поколения в сочетании с аминогликозидами или фторхинолонами. У 7 (10,6%) больных был получен положительный эффект при добавлении рифампицина. Ванкомицин и карбопенемы в составе комбинированной терапии получали 6 (9,1%) пациентов. Амфотерицин В и флюконазол были добавлены 3 больным.

Среди обследованных умерли 26 (39,4%) больных: в течение первых 3 нед — 15 (22,7%) пациентов, в последующий период в стационаре 5 (7,6%) больных. В течение полугода после выписки умерли еще 6 (9,1%) больных: 2 в связи с развившимся рецидивом ИЭ, 2 отказавшихся от хирургической коррекции сформировавшегося порока на фоне нарастания сердечной недостаточности, 2 от сопутствующей патологии.

Всем больным проводилось тщательное обследование, включающее общий и биохимический анализы крови, анализы мочи, электрокардиографию, рентгенографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек. Для выявления и уточнения заболевания и его осложнений осуществляли и другие исследования (спинномозговая пункция с исследованием ликвора, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография).

Специальная программа включала в себя определение содержания: ФНО α методом иммуноферментного анализа с использованием микропланшетного фотометра Anthos 2010 (Bio-Rad, США), СРБ иммунотурбодиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab-20 (Thermoelectron, Финляндия), РСТ иммунофлюоресцентным методом на автоматическом иммунофлюоресцентном анализаторе mini VIDAS (Biomerieux, Франция). Определение показателей осуществляли в динамике: при поступлении, через 3 нед терапии и спустя 6 мес после выписки из стационара или оперативного лечения.

ПИЭ развивался преимущественно в возрасте до 30 лет (45,7%). При поступлении преобладали гектичная лихорадка (37,4%), спленомегалия (81,3%), П ФК НК (54,3%), тромбоэмболические осложнения (82,9%). У 40% больных ПИЭ был выделен *Staphylococcus spp.*, отрицательные результаты гемокультуры были у 10 (28,6%) больных. У большинства обследованных выявлялись признаки активности инфекционно-токсических проявлений: лейкоцитоза (71,4%), спленомегалии (81,3%), тромбоцитопении (61,8%). У трети больных наблюдалось тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях реанимации. Достоверно чаще пациенты с ПИЭ погибали в ранние сроки заболевания (37,1%), чем в отдаленный период (8,6%; $p < 0,05$).

ВИЭ достоверно чаще развивался у лиц пожилого возраста (61,3%). В этой группе при поступлении преобладали субфебрилитет (38,7%), III—IV ФК НК (54,8%). В 2 раза чаще, чем в 1-й группе, определялись отрицательные результаты гемокультуры. Среди выявленных возбудителей также преобладал *Staphylococcus spp.* (19,4%). В 1,5—2 раза реже, чем при ПИЭ, регистрировали тромбоэмболии и тяжелое течение ИЭ, требующее длительного наблюдения в условиях реанимации ($p < 0,05$). Признаки активности инфекционно-токсических проявлений наблюдались реже, чем в 1-й группе: лейкоцитоз (48,4%), спленомегалия (64,5%), тромбоцитопения (61,8—38,7%). Больные с ВИЭ имели неблаго-

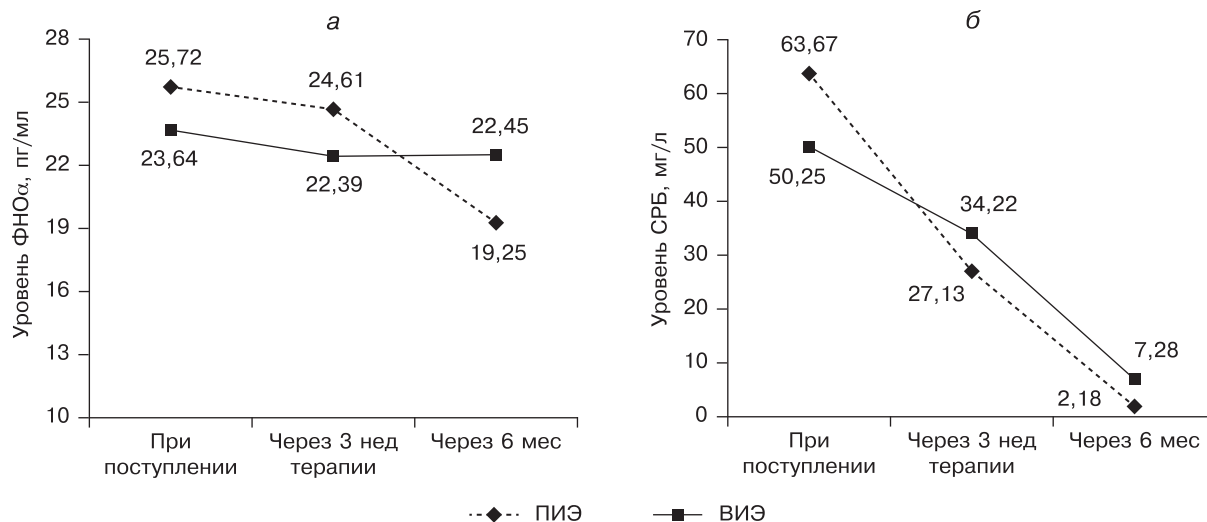


Рис. 1. Динамика уровней ФНО α (а) и СРБ (б) при ИЭ.

приятный отдаленный прогноз: 32,3% погибли в сроки, превышающие 3 нед от начала терапии ($p < 0,05$).

Через 3 нед терапии повышение температуры сохранялось у 46,2% выживших с ПИЭ и у 36,4% — с ВИЭ. Наиболее высокие показатели лейкоцитов и СОЭ в обеих группах наблюдались при тяжелом и осложненном течении заболевания, сохраняющейся лихорадке ($p < 0,05$). Нарастание тромбоцитопении и повышение СОЭ на фоне терапии коррелировали с неблагоприятным исходом ИЭ ($r = 0,636$ и $r = -0,436$ соответственно; $p < 0,05$).

Исследование уровня ФНО α у больных ИЭ

Уровень ФНО α повышался при поступлении у 100% больных ИЭ и составлял в среднем $25,72 \pm 2,07$ пг/мл при ПИЭ и $23,64 \pm 1,71$ пг/мл при ВИЭ (норма 0—8,21 пг/мл) (рис. 1, а). Уровень ФНО α коррелировал в обеих группах с активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадки ($r = 0,490$), лейкоцитоза ($r = 0,497$), повышением СОЭ ($r = 0,529$). Наиболее высокое содержание ФНО α регистрировалось при ИЭ, вызванном *Staphylococcus spp.*, низкое — *Enterococcus spp.* и *Corinebacter*. У больных с иммунокомплексными и тромбоэмболическими осложнениями концентрация ФНО α при ПИЭ достоверно превышала показатели при неосложненном течении ($27,10 \pm 1,16$, $26,66 \pm 0,97$, $23,3 \pm 1,14$ пг/мл соответственно), при ВИЭ различия оказались недостоверными.

Через 3 нед терапии снижение концентрации ФНО α наблюдалось у 25% больных ПИЭ, в среднем на $1,54 \pm 0,66$ пг/мл, а при ВИЭ — у 50% выживших в среднем на $1,25 \pm 0,66$ пг/мл (см. рис. 1, а). Нормализации показателя не отмечалось ни в одном наблюдении. Отсутствие положительной динамики или повышение уровней цитокина на фоне терапии регистрировалось у больных старше 50 лет, при длительном и рецидивирующем течении лихорадки, развитии интра- или внекардиальных абсцессов и у больных, злоупотребляющих алкоголем. У 11 больных с исходно низким уровнем цитокина (менее 24 пг/мл) и дальнейшей тенденцией к снижению показателей наблюдалась длительно сохраняющаяся (более 2 нед) лихорадка, из них 5 пациентов умерли. У 5 больных с наиболее тяжелым течением и длительным проведением реанимационных мероприятий отмечалось резкое снижение уровня цитокина до $18,95 \pm 1,6$ пг/мл.

Через 6 мес концентрация ФНО α по сравнению с исходным уровнем снижалась у половины выжив-

ших, однако нормализации показателя не наблюдалось ни у одного пациента. Средний уровень цитокина в этот период в 2,5 раза превышал норму и составлял $21,733 \pm 2,917$ пг/мл при ПИЭ и $22,833 \pm 2,146$ пг/мл при ВИЭ (см. рис. 1, а).

Исследование уровня СРБ у больных ИЭ

Количество СРБ при поступлении было повышено у 97,5% больных ИЭ и составило в среднем $63,668 \pm 11,15$ мг/л при ПИЭ и $50,25 \pm 10,32$ мг/л при ВИЭ (норма 0—5 мг/л) (см. рис. 1, б). Уровень СРБ в обеих группах коррелировал с активностью токсико-инфекционных проявлений [лихорадка ($r = 0,534$), лейкоцитоз ($r = 0,520$), нейтрофилез ($r = 0,667$), повышение СОЭ ($r = 0,479$)], уровнем тромбоцитов в крови ($r = -0,718$), размерами селезенки ($r = 0,596$). Наиболее высокое содержание СРБ регистрировалось при ИЭ, вызванном *Klebsiella* и *Staphylococcus spp.* При иммунокомплексных и тромбоэмболических осложнениях количество протеина в 1,5—2 раза превышало показатели при неосложненном течении ($p < 0,05$).

Через 3 нед терапии клиническое улучшение сопровождалось снижением концентрации белка в 1,5—2 раза у 66,7% больных. Нормализация показателя была установлена у 13,3% выживших с ПИЭ и у 5,6% с ВИЭ (см. рис. 1, б). Количество протеина коррелировало с нейтрофилезом ($r = 0,703$), повышением СОЭ ($r = 0,566$). Возрастание уровня СРБ в этот период соответствовало осложненному течению, низкой эффективности антибактериальной терапии с рецидивирующим течением лихорадки и являлось прогностически неблагоприятным фактором.

Через 6 мес нормализация содержания СРБ наблюдалась у 100% выживших с ПИЭ и у 91,7% — с ВИЭ, что соответствовало клиническому благополучию (см. рис. 1, б).

Исследование концентрации РСТ у больных ИЭ

Концентрация РСТ при поступлении была повышена у 59,6% больных ИЭ и составила в среднем $0,77 \pm 0,24$ нг/мл (норма $\leq 0,05$ нг/мл). При ПИЭ возрастание маркера зарегистрировано у 70% больных и достигало $1,266 \pm 0,411$ нг/мл, что в 25 раз превышало норму (рис. 2, а). При ВИЭ концентрация РСТ была повышена у 47% больных и составляла в среднем $0,179 \pm 0,071$ нг/мл, что достоверно ниже показателей в 1-й группе ($p < 0,05$). Уровень РСТ коррелировал с

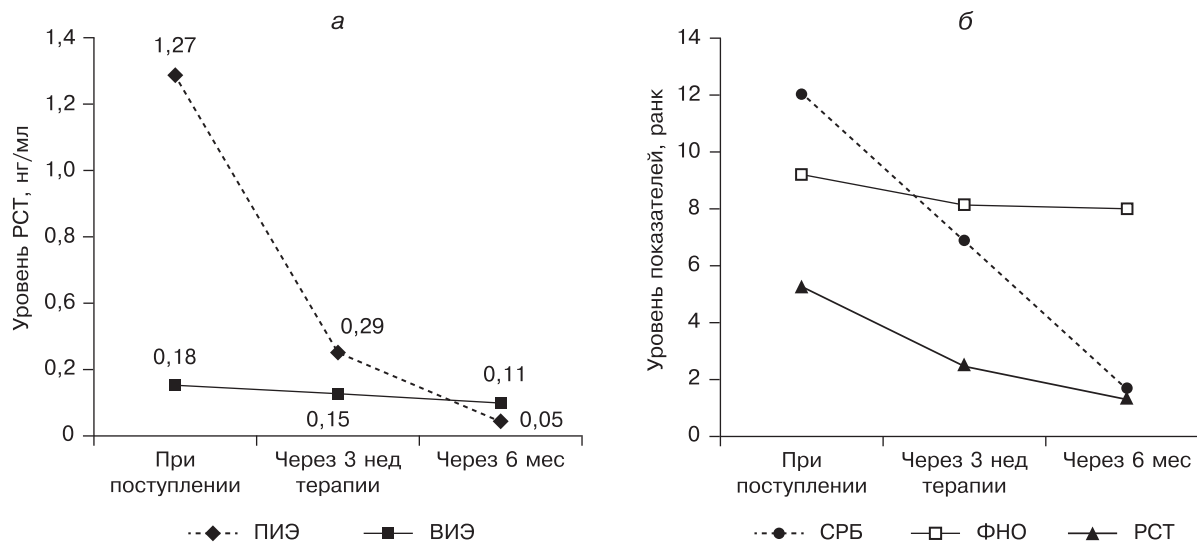


Рис. 2. Динамика уровней РСТ (а) и маркеров воспаления и РСТ (б) при ИЭ.

активностью токсико-инфекционных проявлений: лихорадкой, лейкоцитозом, нейтрофилием ($r = 0,760—0,846$), размерами селезенки ($r = 0,598$). Максимально высокие концентрации маркера наблюдались при ИЭ, вызванном *Staphylococcus spp.* и *Corinebacter*, а наиболее низкие — при высевании *Enterococcus spp.* Важно отметить, что у больных с отрицательными результатами бактериологического исследования крови выявлялось возрастание уровня РСТ до $0,407 \pm 0,16$ нг/мл, что указывало на бактериальную природу воспаления и впоследствии подтверждалось положительными результатами гемокультуры. При иммунокомплексных и тромбоемболических осложнениях уровни РСТ достоверно превышали показатели при неосложненном течении ИЭ ($1,89 \pm 0,53$, $0,13 \pm 0,03$ нг/мл соответственно; $p < 0,05$). У больных с развитием интра- или внекардиальных абсцессов показатели были в 20 раз выше, чем при их отсутствии ($p < 0,05$).

Через 3 нед терапии снижение уровня РСТ в среднем в 3,5 раза наблюдалось у 64,3%, нормализация показателя — у 35,7% больных ПИЭ. При ВИЭ концентрация маркера снижалась у 31,25% в среднем в 1,5 раза, нормальные показатели зарегистрированы у половины больных (см. рис. 2, а). Сохранение высоких или возрастание уровней РСТ на фоне терапии в обеих группах соответствовали сохранению bacteriemia, длительной лихорадке, осложненному течению заболевания, развитию абсцессов. У больных с тяжелым течением заболевания, длительно находившихся в условиях реанимации, средняя концентрация РСТ была достоверно выше, чем у остальных пациентов ($p < 0,05$).

Через 6 мес нормализация уровня РСТ наблюдалась у 100% выживших, что соответствовало клиническому благополучию в этот период (см. рис. 2, а).

При сопоставлении результатов исследования факторов воспаления (ФНО α , СРБ) и РСТ у больных ИЭ на разных этапах заболевания выявлено закономерное повышение всех показателей при поступлении. Установлены достоверные корреляционные связи уровней СРБ и РСТ ($r = 0,518$), СРБ и ФНО α ($r = 0,466$), РСТ и ФНО α ($r = 0,351$) в этот период. Через 3 нед терапии наблюдалась однонаправленная тенденция к снижению всех показателей. Необходимо отметить, что при снижении уровней СРБ и РСТ через 3 нед и нормализации в послегоспитальном периоде концентрация ФНО α сохранялась высокой у всех выживших (см. рис. 2, б).

Полученные результаты свидетельствуют о высокой информативности динамического исследования содержания ФНО α , СРБ и РСТ при ИЭ. Установлены достоверные корреляции уровней маркеров с выраженностью инфекционно-токсического синдрома, тяжестью течения заболевания, наличием осложнений. Динами-

ческое исследование показателей дополняет друг друга, позволяя оценить наличие и активность воспаления при ИЭ, своевременно диагностировать осложнения, оценить эффективность терапии. Повышение содержания РСТ у больных с отрицательной гемокультурой и подозрением на ИЭ может оказать помощь в диагностически сложных случаях лихорадки неясного генеза. Показана высокая информативность ФНО α на всех этапах течения заболевания. Многомесячное повышение уровня цитокина свидетельствует о персистенции воспаления в послегоспитальном периоде, обосновывает необходимость длительной терапии и профилактики рецидивов. Доказана возможность использования динамики показателей воспаления для оценки эффективности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробышева В. П. Инфекционный эндокардит: клиника, диагностика, лечение: Дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск; 2003.
2. Николаевский Е. Н. Клинико-морфологические варианты течения, диагностика и лечение инфекционного поражения эндокарда: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2004.
3. Тюрин В. П. Инфекционные эндокардиты. М.: ГЭОТАР-Мед; 2012.
4. Mueller C., Huber P., Laifer G., Mueller B., Perruchoud A. P. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 2004; 109 (14): 1707—10.
5. Watkin R. W., Harper L. V., Vernallis A. B., Lang S., Lambert P. A. et al. Proinflammatory cytokines IL6, TNFalpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J. Infect.* 2007; 55 (3): 220—5.
6. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 483—93.
7. Widmer E., Que Y. A., Entenza J. M., Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (4): 271—9.

Поступила 19.12.12

REFERENCES

1. Drobysheva V. P. Infectious endocarditis: clinic, diagnostics, treatment. Dr. med. sci. Diss. Novosibirsk; 2003 (in Russian)
2. Nikolaevskiy E. N. Kliniko-morfological current options, diagnostics and treatment of infectious defeat of endocardium. Dr. med. sci. Diss. St.-Petersburg; 2004 (in Russian)
3. Tyurin V. P. Infectious endocarditis. Moscow: GEOTAR-MED; 2012 (in Russian)
4. Mueller C., Huber P., Laifer G., Mueller B., Perruchoud A. P. Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis. *Circulation*. 2004; 109 (14): 1707-10.
5. Watkin R. W., Harper L. V., Vernallis A. B., Lang S., Lambert P. A. et al. Proinflammatory cytokines IL6, TNFalpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis. *J. Infect.* 2007; Sep; 55 (3): 220—5.
6. Wicher J., Bienvenu J., Monneret G. Procalcitonin as an acute phase marker. *Ann. Clin. Biochem.* 2001; 38: 483—93.
7. Widmer E., Que Y. A., Entenza J. M., Moreillon P. New concepts in the pathophysiology of infective endocarditis. *Curr. Infect. Dis. Rep.* 2006; 8 (4): 271—9.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.8-009.1-02:616.831-005-036.111-07

Е. В. Екушева¹, О. А. Шавловская¹, И. В. Дамулин²

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ СТРАТЕГИЙ У БОЛЬНЫХ С СЕНСОМОТОРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ РАЗНОУРОВНЕВОМ ПОРАЖЕНИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

¹Лаборатория патологии вегетативной нервной системы НИО неврологии НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, 119991, Москва, Россия; ²кафедра нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздравсоцразвития России, 119991, Москва, Россия

Екушева Евгения Викторовна (Ekusheva Evgeniya Viktorovna). E-mail: ekushevaev@mail.ru