Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова
2019, № 2, с. 53-57
https://doi.org/10.17116/hirurgia201902153

Pirogov Journal of Surgery
2019, №2, pp. 53-57
https://doi.org/10.17116/hirurgia201902153

Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии

© А.А. ЗВЯГИН, В.С. ДЕМИДОВА, Г.В. СМИРНОВ

«Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены результаты проспективного одноцентрового обсервационного клинического исследования, в ходе которого сравнены уровни биомаркеров у больных с сепсисом.

Цель исследования — оценить в динамике уровень пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка у умерших и выживших больных с сепсисом.

Материал и методы. В исследование включен 41 больной с диагнозом «сепсис». Исходя из концепции «Сепсис-3» больные разделены на две группы: 1-я — выжившие (*n*=21), 2-я — умершие (*n*=20). Всем больным проведена общепринятая интенсивная терапия сепсиса. Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, у больных в динамике изучали уровни пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка.

Результаты. Средний уровень пресепсина в 1-й и 2-й группах был равен 1718,00 и 3266,50 пг/мл соответственно, при этом в половине случаев Me (25,75) составила 1021,00—3231,00 и 1618,50—7469,00 пг/мл; средний уровень (median) прокальцитонина — 0,995 и 4,465 нг/мл, Me (25,75) — 0,49—4,44 и 1,625—19,30 нг/мл; средний уровень С-реактивного белка — 95,5 и 215,0 мг/л, Me (25,75) — 64,00—155,00 и 155,00—264,00 мг/л. При сравнении значений биомаркеров в двух группах выявлены достоверные различия (*p*-value для пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка равны соответственно 0,000008, 0,000242, 0,0000001).

Выводы. Уровень всех исследованных биомаркеров достоверно выше в группе пациентов с неблагоприятным исходом лечения. Одновременное определение в динамике уровня нескольких биологических маркеров сепсиса позволяет наиболее полно оценивать эффективность проводимой интенсивной терапии и прогнозировать исход заболевания.

Ключевые слова: биомаркеры сепсиса, интенсивная терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Звягин А.А. — https://orcid.org/0000-0001-7792-8200
Смирнов Г.В. — https://orcid.org/0000-0003-1951-8283

КАК ЦИТИРОВАТЬ

Звягин А.А., Демидова В.С., Смирнов Г.В. Динамика биомаркеров сепсиса как показатель эффективности интенсивной терапии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2019;2;53-57. https://doi.org/10.17116/hirurgia201902153

Sepsis biomarkers dynamics as an indicator of intensive care effectiveness

© A.A. ZVYAGIN, V.S. DEMIDOVA, G.V. SMIRNOV

Vishnevsky National Medical Research Center for Surgery of Healthcare Ministry of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

Aim — to evaluate dynamics of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein in survived and dead patients with sepsis.

Material and methods. There were 41 patients with diagnosis of «sepsis» («Sepsis-3» concept) who were divided into 2 groups: survived patients with sepsis (21 people) — group 1, dead patients with sepsis (20 people) — group 2. All patients underwent generally accepted intensive therapy for sepsis. Besides conventional laboratory and instrumental examination, dynamics of presepsin, procalcitonin and C-reactive protein was assessed.

Results. Mean level of presepsin was 1718.00 and 3266.50 pg/ml in groups 1 and group 2, respectively. Half of the values was within (Me (25; 75) 1021.00—3231.00 pg/ml and 1618.50—7469.00 pg/ml in both groups, respectively. Mean level of procalcitonin was 0.995 and 4.465 ng/ml, respectively. Median (25; 75) was 0.49—4.44 ng/ml and 1,625—19.30 ng/ml, respectively. Mean level of C-reactive protein was 95.5 and 215.0 mg/L, respectively, median (25; 75) — 64.00—155.00 mg/L and 155.00—264.00 mg/L, respectively. Significant differences were determined for all variables (p-value 0.000008, 0.000242, 0.0000001 for presepsin, procalcitonin and C-reactive protein, respectively).

Conclusion. The levels of C-reactive protein, procalcitonin and presepsin were significantly different in patients with sepsis followed by favorable and unfavorable clinical outcome. Unfavorable outcome was associated with increased levels of all biomarkers. Comprehensive assessment of all biological markers of sepsis is useful to assess an effectiveness of intensive therapy and to predict clinical outcome.

Keywords: sepsis biomarkers, intensive care.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Zvyagin AA — https://orcid.org/0000-0001-7792-8200
Smirnov GV — https://orcid.org/0000-0003-1951-8283

TO CITE THIS ARTICLE

Zvyagin AA, Demidova VS, Smirnov GV. Sepsis biomarkers dynamics as an indicator of intensive care effectiveness. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2019;2:53-57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/hirurgia201902153

Сепсис — наиболее частая причина смерти в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), за исключением больных ИБС [1]. В мире ежегодно регистрируют более 18 млн случаев сепсиса. Развитие сепсиса происходит в 6—30% госпитализаций в ОРИТ [2], при этом от 30 до 50% из них заканчиваются летальным исходом [3, 4]. Последние 10 лет количество больных с сепсисом возрастает на 1,5—2% в год, а смертность продолжает увеличиваться, несмотря на более раннюю диагностику сепсиса [4].

На III Международном конгрессе по установлению диагноза сепсиса и септического шока (2016) принята концепция «Сепсис-3» [5], согласно которой сепсис — это «жизнеугрожающая органная дисфункция, вследствие дизрегуляторного ответа организма на инфекцию». Данная концепция подразумевает установление диагноза «сепсис» при наличии подтвержденного очага инфекции и органной дисфункции либо недостаточности, которую рекомендуется оценивать по шкале SOFA [6].

Несмотря на то что в мире появляются новые клинические руководства и рекомендации [7], изменение концепции сепсиса не позволяет окончательно решить существующие трудности ранней постановки диагноза и оценки эффективности лечения. Продолжаются поиски лабораторных маркеров, которые могут быть связаны с развитием очага инфекции, уровнем воспалительной реакции и сепсисом [3, 8—19]. В настоящее время основными из этих маркеров являются прокальцитонин (PCT), пресепсин (P-SEP) и С-реактивный белок (CRP) [20—24].

Цель исследования — оценить в динамике уровень P-SEP, PCT и CRP в двух группах (умершие и выжившие больные с сепсисом) при проведении интенсивной терапии.

Материал и методы

В исследование включены 29 мужчин и 12 женщин в возрасте от 24 до 78 лет (в среднем 58,3±13,5 года), которым проводили интенсивную терапию с ноября 2012 г. по ноябрь 2016 г. в ОРИТ ЦР и РИ ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского». Критериями включения в ретроспективное исследование были наличие у больного диагноза «сепсис» исходя из концепции «Сепсис-3» — подтвержденный очаг инфекции и снижение оценки по шкале SOFA более чем на 2 балла за время наблюдения; наличие не менее 2 измерений каждого маркера в течение госпитализации в ОРИТ.

В исследование не включали больных, переведенных из реанимации или умерших в течение 3 сут с момента поступления; больных, которым проводили экстракорпоральные методы детоксикации в ОРИТ, так как это могло повлиять на значения уровня маркеров.

Больные с сепсисом были разделены на две группы, исходя из исходов лечения: 1-ю группу составили выжившие (n=21), 2-ю — умершие (n=20).

Всем больным проводили общепринятую интенсивную терапию сепсиса (адекватная инфузионная терапия, своевременная эмпирическая антибиотикотерапия с последующей деэскалационной терапией, контроль источника хирургической инфекции, целенаправленная инфузионно-трансфузионная терапия, седация и адекватное обезболивание, парентеральное и энтеральное питание).

Помимо стандартного лабораторно-инструментального обследования, в динамике контролировали уровни P-SEP (анализатор PATHFAST, «Mitsubishi Chemical Corporation», Токио, Япония), PCT иммуноферментным методом (анализатор miniVIDAS, «bioMerieus SA», Франция) и CRP турбидиметрическим методом (биохимический анализатор ILab650, «Instrumentation Laboratory», США). Для проведения анализа образец цельной крови центрифугировали для отделения сыворотки, которую использовали для определения всех маркеров одновременно.

Подтвержденными источниками инфекции у больных были обширные инфицированные раны мягких тканей, легкие (внутрибольничная пневмония), перитонит, панкреонекроз.

Статистическая обработка полученных данных проведена в программе Statistica 10.0.

Результаты

Результаты статистического анализа уровня биомаркеров представлены в **табл. 1**. Средний уровень (median) PCT в 1-й группе (выжившие пациенты) был существенно ниже, чем во 2-й (умершие) — 1718,00 и 3266,50 пг/мл соответственно, при этом Me (25,75) в половине случаев составила 1021,00—3231,00 и 1618,50—7469,00 пг/мл. Минимальные и максимальные значения уровня P-SEP в 1-й группе составили 410,00 и 22542,00 пг/мл, во 2-й — 377,00 и 24860,00 пг/мл соответственно **(рис. 1)**. Аналогичные данные получены для двух других биомаркеров. Средний уровень (median) PCT в группе выживших пациентов с сепсисом был также существенно ниже, чем в группе умерших (0,995 и 4,465 нг/мл), при этом в половине случаев Me (25,75) находилась в интервале 0,49—4,44 и 1,625—19,30 нг/мл. Минимальные и максимальные значения PCT были следующими: в 1-й группе 0,05 и 84,0 нг/мл, во 2-й — 0,11 и 156,99 нг/мл **(рис. 2)**.

Для CRP показатели среднего уровня (median) в группе выживших пациентов оказались значительно ниже, чем в группе умерших (95,5 и 215,0 мг/л соответственно), Me (25,75) в половине случаев находится в пределах 64,00—155,00 и 155,00—264,00 мг/л). Минимальные и максимальные значения уровня CRP

Таблица. 1. **Средние значения лабораторных биомаркеров**
Table. 1. **Mean values of laboratory biomarkers**

Биомаркер	Valid N	Mean	Median	Minimum	Maximum	Lower — Quartile	Upper — Quartile	Std.Dev.
1-я группа (выжившие, *n*=21)								
P-SEP	102	3390,039	1718,000	410,0000	22542,00	1021,000	3231,000	4787,300
PCT	50	7,872	0,995	0,0500	84,00	0,490	4,440	18,026
CRP	114	115,535	95,500	11,0000	359,00	64,000	155,000	68,830
2-я группа (умершие, *n*=20)								
P-SEP	108	5234,963	3266,500	377,0000	24860,00	1618,500	7469,000	4887,917
PCT	56	15,311	4,465	0,1100	156,99	1,625	19,300	26,838
CRP	103	199,772	215,000	8,0000	443,00	155,000	264,000	89,358

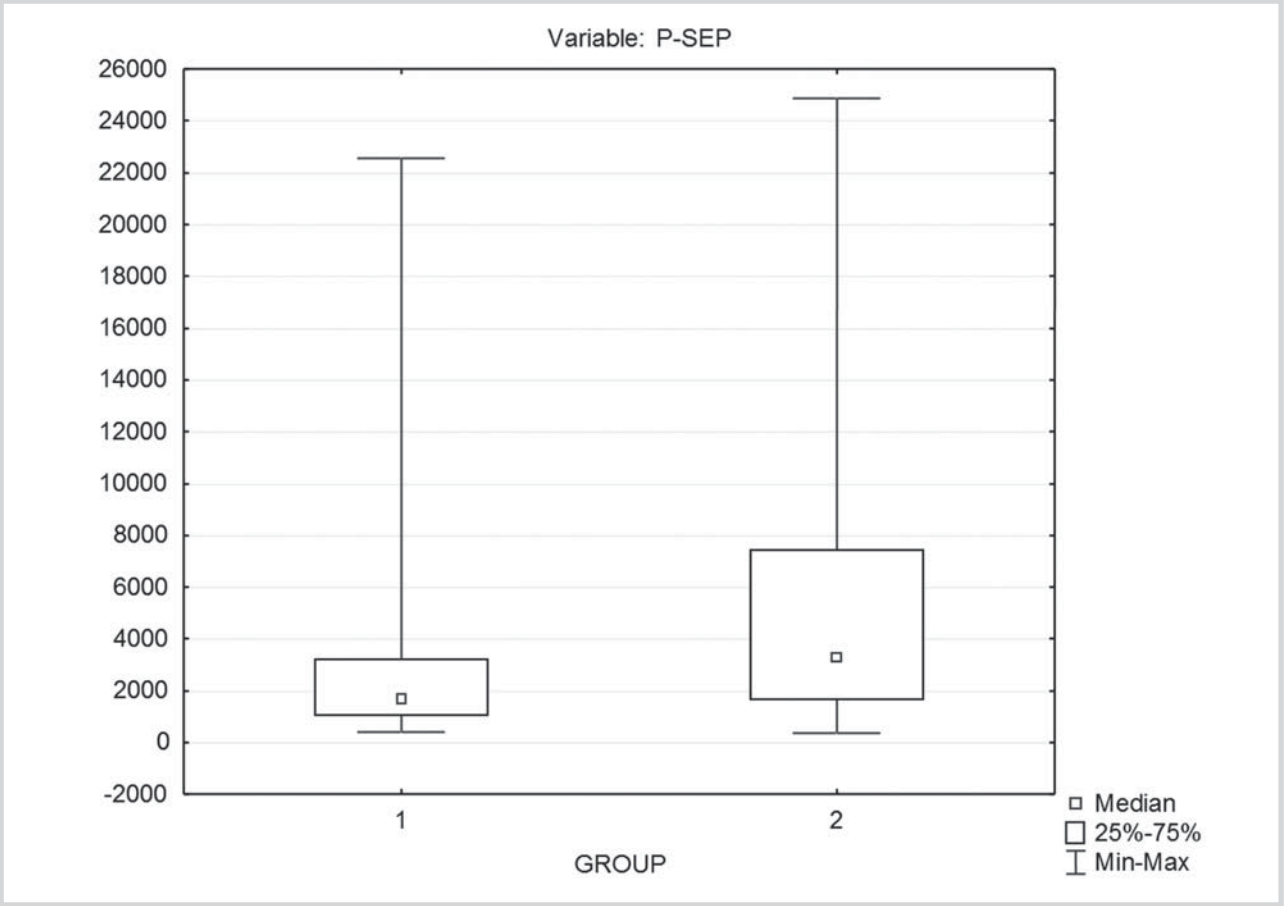

Рис. 1. **Уровень P-SEP в группах пациентов с благополучным (1) и неблагополучным (2) исходом заболевания, пг/мл.**
Fig. 1. **P-SEP level in groups with favorable (1) and unfavorable (2) outcomes of the disease, pg / ml.**

в 1-й группе больных с сепсисом составили 11,00 и 359,00 мг/л, во 2-й группе — 8,00 и 443,00 мг/л соответственно.

В **табл. 2** приведены уровни биомаркеров, согласно проведенному непараметрическому статистическому тесту Манна—Уитни (*U*-критерий). При сравнении значений лабораторных биомаркеров в группах пациентов выявлены достоверные различия (*p*-value для P-SEP PCT и CRP белка равны соответственно 0,000008, 0,000242 и 0,0000001).

Обсуждение

Проблема диагностики и интенсивной терапии сепсиса остается актуальной в связи с неудовлетворительными результатами лечения. Летальность остается высокой — 30—50%. Продолжается поиск биологических маркеров, которые могут быть связаны с наличием инфекции в организме, уровнем воспалительной реакции и сепсисом. В настоящий момент основными из этих маркеров являются CRP, PCT и P-SEP.

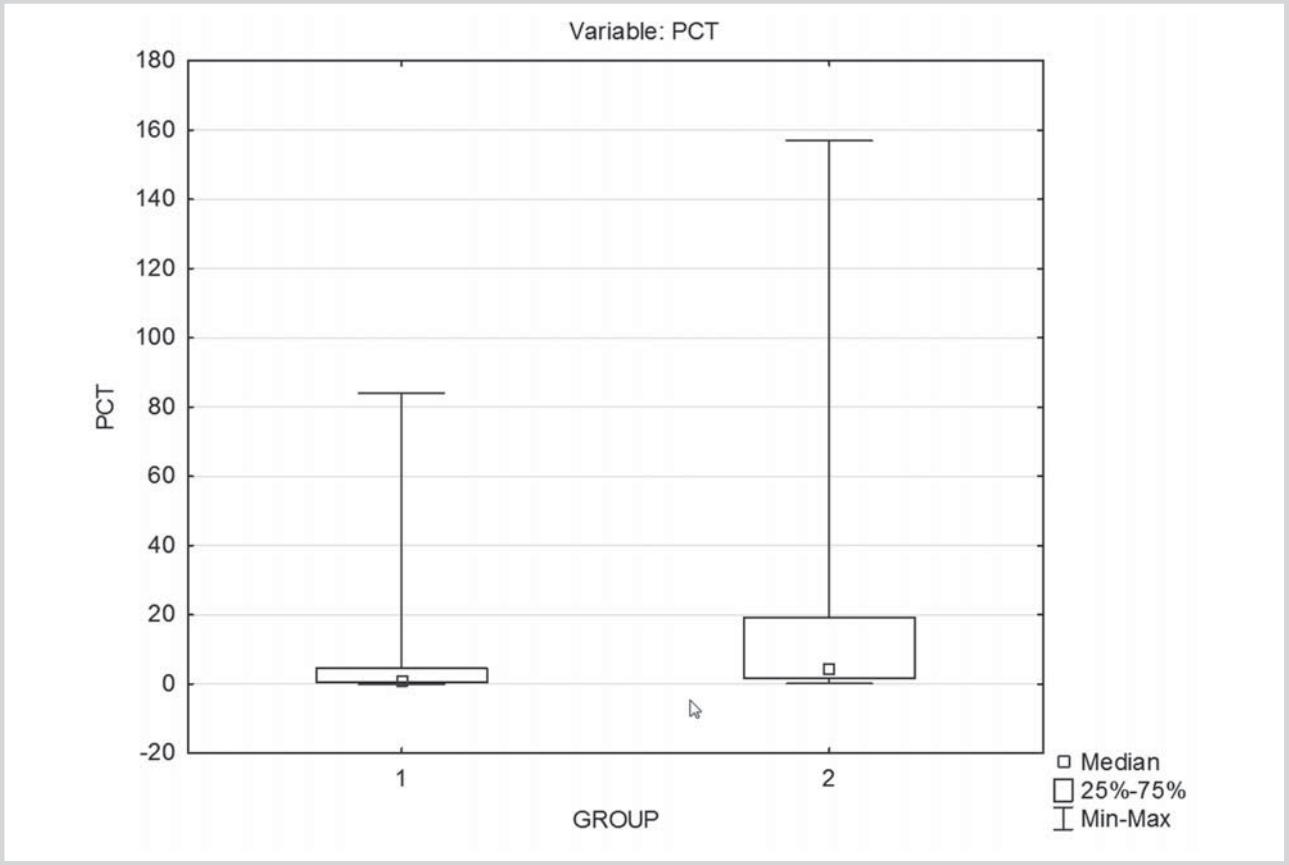

Рис. 2. **Уровень PCT в группах пациентов с благополучным (1) и неблагополучным (2) исходом заболевания, нг/мл.**
Fig. 2. **PCT level in groups with favorable (1) and unfavorable (2) outcomes of the disease, ng / ml.**

Таблица 2. **Сравнение достоверности различия биомаркеров в исследуемых группах непараметрическим методом *U*-критерия Манна—Уитни**
Table 2. **Non-parametric Mann – Whitney U-test of the differences in biomarkers in both groups**

Биомаркер	Rank Sum — 1-я группа	Rank Sum — 2-я группа	U	Z	*p*-value	Z-adjusted	*p*-value	Valid N — Группа №1	Valid N — Группа №2	2*1sided — exact *p*
P-SEP	8791,500	13363,50	3538,500	–4,47387	0,000008	–4,47388	0,000008	102	108	
PCT	2094,500	3576,50	819,500	–3,67069	0,000242	–3,67077	0,000242	50	56	0,000189
CRP	9247,500	14405,50	2692,500	–6,88090	0,000000	–6,88107	0,000000	114	103	

P-SEP как биомаркер подходит не только для ранней диагностики сепсиса, но также для оценки его тяжести и прогноза. В исследовании ALBIOS [25] у 100 пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком определяли концентрацию P-SEP и PCT. Средняя (Q1—Q3) концентрация P-SEP в 1-й день мониторинга у умерших пациентов была достоверно существенно выше, чем у выживших. На 7-й день у выживших пациентов уровень P-SEP существенно снизился, а у впоследствии умерших пациентов он повышался. Однако различий в летальности в контрольной и основной группах не отмечено [25]. По нашим данным, определяемые в динамике уровни биомаркеров (CRP, PCT, P-SEP) коррелируют с тяжестью течения хирургической инфекции. Динамика уровня биомаркеров характеризует эффективность хирургического лечения и проводимой интенсивной терапии, а также достоверно различается в зависимости от результатов лечения.

Таким образом, сепсис — гетерогенный процесс с выраженной индивидуальной вариабельностью, что усложняет его диагностику и лечение. Биологические маркеры и их комбинации помогают верифицировать диагноз и контролировать эффективность процесса лечения. Определение алгоритма практического применения маркеров сепсиса является перспективной клинической задачей.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Qi Zou, Wei Wen, and Xin-chao Zhang. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014;5(1):16-19. https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.002
2. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Global Health*. 2012;2:1-9. https://doi.org/10.7189/jogh.01.010404
3. Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti-Infect Ther.* 2012;10:701-706. https://doi.org/10.1586/eri.12.50
4. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith CM, Hotchkiss RS, Levy MM, Marshall JC, Martin GS, Opal SM, Rubenfeld GD, Poll T, Vincent JL, Angus DC. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8). https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287
5. Fan SL, Miller NS, Lee J, Remick DG. Diagnosing sepsis: the role of laboratory medicine. *Clin Chim Acta*. 2016;460:203-210. https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.07.002
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002255
7. De Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, Vos P, Vermeijden WJ, Haas LE, et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:819-827. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0
8. Ali FT, Ali MA, Elnakeeb MM, Bendary HN. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clin Chim Acta*. 2016;460:93-101. https://doi.org/10.1016/j/cca.2016.06.030
9. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D, Lang S, Trinkmann F, Brueckmann M, et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care*. 2014;18:507. https://doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z
10. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care*. 2016;6:59. https://doi.org/10.1186/s13613-016-0160-6
11. Julian-Jimenez A, Candel-Gonzalez FJ, Gonzalez Del Castillo J. Usefulness of inflammation and infection biomarkers in the Emergency Department. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(3):177-190. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2013.01.005
12. Cakir Madenci O, Yakupoglu S, Benzonana N, Yucel N, Akbaba D, Orcun Kaptanagasi A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2014;40(4):664-669. https://doi.org/10.1016/j.burns.2013.08.024
13. Carpio R, Zapata J, Spanuth E, Hess G. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2015;450:169-175. https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.013
14. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, Shozushima T, Ishikura H, Murai A, Nishida T, Irie Y, Miura M, Iguchi H, et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012;18(6):891-897. https://doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2
15. Godnic M, Stubljar D, Skvarc M, Jukic T. Diagnostic and prognostic value of sCD14-ST-presepsin for patients admitted to hospital intensive care unit (ICU). *Wien Klin Wochenschr.* 2015;127(13-14):521-527. https://doi.org/10.1007/s00508-015-0793-8
16. Ishikura H, Nishida T, Murai A, Nakamura Y, Irie Y, Tanaka J, Umemura T. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014;18(1):R19. https://doi.org/10.1186/cc13700
17. Kweon OJ, Choi JH, Park SK, Park AJ. Usefulness of presepsin (sCD14 subtype) measurements as a new marker for the diagnosis and prediction of disease severity of sepsis in the Korean population. *J Crit Care*. 2014;29(6):965-970. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.06.014
18. Liu B, Chen YX, Yin Q, Zhao YZ, Li CS. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care*. 2013;17(5):R244. https://doi.org/10.1186/cc13070
19. *Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение*. Под ред. акад. РАН Гельфанда Б.Р. М.: МИА; 2017;351. *Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie*. Pod redaktsiei akad. RAN Gel'fanda BR. M.: MIA; 2017;351. (In Russ.).
20. Вельков В.В. Пресепсин — новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум. *Научно-практический журнал*. 2012;2(42):56-62. Velkov VV. Presepsin — new highly effective sepsis biomarker. Kliniko-laboratornyi konsilium. *Nauchno-prakticheskii zhurnal*. 2012;2(42):56-62. (In Russ.).
21. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А., Бобровников А.Э., Медова О.В., Коряков И.А. Клиническая значимость пресепсина при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой. *Инфекции в хирургии*. 2014;4:44-46. Demidova VS, Ushakova TA, Zvyagin AA, Bobrovnikov AE, Medova OV, Koryakov IA. The clinical significance of presepsine in infectious complications in patients with surgical infection and burn trauma. *Infektsii v khirurgii*. 2014;4:44-46. (In Russ.).
22. Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б., Ярошецкий А.И. Сепсис: патогенез и современные методы интенсивной терапии. Руководство по экстракорпоральному очищению крови в интенсивной терапии. М. 2009;273-299. Gel'fand BR, Protsenko DN, Gel'fand EB, Yaroshetskii AI. Sepsis: patogenez i sovremennye metody intensivnoi terapii. Rukovodstvo po ekstrakorporal'nomu ochishcheniyu krovi v intensivnoi terapii. M. 2009;273-299 (In Russ.).
23. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., Бражник Т.Б., Сергеева Н.А. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса. *Инфекция в хирургии*. 2007;5(1):17-24. Gel'fand BR, Burnevich SZ, Gel'fand EB, Brazhnik TB, Sergeeva NA. Biokhimicheskie markery sistemnoi vospalitelnoy reaktsii: rol' prokal;tsitonina v diagnostike sepsisa. *Infektsii v khirurgii*. 2007;5(1):17-24. (In Russ.).
24. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Клинико-лабораторный консилиум. *Научно-практический журнал*. 2009:34-38. Velkov VV. Procalcitonin and c-reactive protein in modern laboratory diagnostics. Part 2. Kliniko-laboratornyi konsilium. *Nauchno-prakticheskii zhurnal*. 2009:34-38. (In Russ.).
25. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:2053-2062. https://doi.org/10.1515/cclm-2013-0061

Поступила 30.04.2018
Received 30.04.2018
Принята в печать 15.06.2018
Accepted 15.06.2018