

ЗНАЧЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА КАК РАННЕГО МАРКЕРА ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ПАНКРЕАТИТОМ

Н.Н. Салина*, В.П. Никулина, Р.Н. Борисов, М.А. Годков

Лаборатория клинической иммунологии, ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва, Российская Федерация

* Контактная информация: Нелли Николаевна Салина, врач лаборатории клинической иммунологии НИИ СП им. Н.В. Склифосовского. E-mail: nelly9.69@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Сепсис является основной причиной летальных исходов у пациентов с тяжёлым острым панкреатитом (ТОП). Высокая летальность при остром панкреатите обусловлена, в основном, гнойно-воспалительными процессами в парапанкреатической клетчатке. Ранняя лабораторная диагностика инфицирования является крайне важной для своевременного определения показаний к хирургическим вмешательствам и залогом успешного лечения пациентов с ТОП.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнительный анализ прогностической и диагностической значимости уровня *PSEP* и белков острой фазы (*C*-реактивный белок (*CRP*), прокальцитонин (*PCT*)) при формировании гнойно-септических осложнений у пациентов с ТОП на ранней стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 37 пациентов с диагнозом ТОП. В зависимости от течения и исхода заболевания пациентов разделили на две группы: 1 гр. ($n=10$) – умершие пациенты, 2 гр. ($n=27$) – пациенты с благоприятным исходом. Каждая из этих групп разделена на две подгруппы: 1А гр. ($n=8$) составили пациенты, умершие от сепсиса, 1В гр. ($n=2$) – пациенты, умершие от других причин, 2А гр. ($n=7$) – пациенты с благоприятным исходом сепсиса и, 2В гр. ($n=20$) – пациенты без септических осложнений.

Определение уровня пресепсина (*PSEP*) выполняли на иммуноферментном анализаторе *PATHFAST* (*LSI Medience corporation*, Япония). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (Me (LQ; UQ)), значениями площади под *ROC*-кривой (*AUC*) и 95% доверительным интервалом. Для сравнения групп применяли *U*-критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация *PSEP* 785 пг/мл и выше на 2–5-е сут от начала заболевания указывала на значительный риск гнойных осложнений у пациентов отделений интенсивной терапии с чувствительностью 91,2% (95%CI, 77,93–97,89) и специфичностью 77,3% (95%CI, 51,59–97,91). Площадь под кривой для *PSEP* – 0,859 (*AUC*). *PCT* – 0,804 (*AUC*), чувствительность – 85%, специфичность – 57%. *CRP* – 0,718 (*AUC*), чувствительность 75% и специфичность 50%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно заключить, что наибольшей информативной значимостью и диагностической чувствительностью, по сравнению с другими маркерами воспаления, для ранней диагностики сепсиса у пациентов с ТОП обладает *PSEP*.

Ключевые слова:

острый панкреатит, сепсис, пресепсин, прокальцитонин, панкреонекроз

Для цитирования

Салина Н.Н., Никулина В.П., Борисов Р.Н., Годков М.А. Значение пресепсина как раннего маркера гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелым панкреатитом. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2018; 7(1): 30–36. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-30-36

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ПОН – полиорганная недостаточность
 ССВР – синдром системной воспалительной реакции
 ТОП – тяжелый острый панкреатит
AUC – *ROC*-кривая
CRP – *C*-реактивный белок
IL – интерлейкин

LBP – липополисахаридсвязывающий белок
LPS – липополисахарид
PCT – прокальцитонин
PSEP – пресепсин
TNF – фактор некроза опухоли

Сепсис является основной причиной смертельных исходов у пациентов с тяжелым острым панкреатитом (ТОП) [1]. При этом у четверти больных развитие панкреатита носит деструктивный характер [2]. Летальность при деструктивных формах панкреатита достигает 33–75% и обусловлена, в основном, гнойно-воспалительными процессами, формирующимися в парапанкреатической клетчатке, а также сепсисом

и полиорганной недостаточностью (ПОН) [3]. Столь значимая летальность при деструктивных формах панкреатита обусловлена несвоевременной диагностикой и поздним началом патогенетического лечения. Характерной особенностью ТОП является высокая частота инфицирования зон деструкции при панкреонекрозе (40–70%) [4]. Однако на 1-й нед заболевания инфицирование выявляется лишь у 24% пациентов,

на 2-й нед — у 36%. В более поздние сроки, на 3-й нед заболевания, инфекционные осложнения обнаруживаются уже у 71% пациентов. При этом каждый час задержки применения эффективной антибактериальной терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6% [5].

С первых часов после начала ТОП развивается синдром системной воспалительной реакции (ССВР), прогрессирование которого сопряжено с риском развития гнойно-септических осложнений [6, 7]. В силу этого диагностика и мониторинг ССВР в раннем периоде острого панкреатита являются актуальной задачей. Применяемые для этой цели общеклинические критерии (температура тела, частота сердечных сокращений и дыхания, уровень лейкоцитов) неспецифичны по отношению к инфекции. Вместе с тем, использование тонкоигольной аспирационной биопсии как метода детекции инфицирования зон панкреатогенной деструкции имеет определенные недостатки, связанные с инвазивностью процедуры, а также длительностью применяемых традиционных микробиологических исследований.

Необходимость раннего выявления инфекционного процесса и динамического контроля лечения стимулирует поиск новых лабораторных маркеров ССВР, экспресс-методов микробиологических исследований инфекционных осложнений и сепсиса, позволяющих быстро выявить инфекционный процесс, оценить тяжесть состояния пациента и прогнозировать развитие сепсиса. В связи с этим ранняя диагностика формирования гнойно-септических осложнений и сепсиса у пациентов с ТОП является актуальной задачей.

В настоящее время для диагностики системной воспалительной реакции и сепсиса применяются различные биомаркеры, в том числе: интерлейкины (*IL-1 β* , *IL-2* и его растворимый рецептор (*IL-2R*), *IL-6*, *IL-10*), фактор некроза опухоли (*TNF*), липополисахаридсвязывающий белок (*LBP*) и ряд других. Наиболее распространенными маркерами являются С-реактивный белок (*CRP*) и прокальцитонин (*PCT*).

С-реактивный белок (*CRP*) относится к группе белков острой фазы воспаления и синтезируется преимущественно в гепатоцитах. Синтез *CRP* инициируется антигенами, иммунными комплексами, инфекционными агентами и частицами некротизированной ткани. Концентрация *CRP* повышается в первые 4–6 ч от начала патологического процесса. Наиболее часто этот маркер используется для диагностики острых воспалительных состояний и некротических процессов, а также для оценки эффективности терапевтических мер [8–10]. Вместе с тем увеличение уровня *CRP* в ряде случаев может быть обусловлено неспецифическими причинами, что снижает его диагностическую значимость и не позволяет использовать для подтверждения инфекционной этиологии воспалительных процессов [11].

Прокальцитонин (*PCT*) — это гликопротеин, являющийся предшественником кальцитонина. В норме *PCT* синтезируется С-клетками поджелудочной железы. При воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, при стимуляции эндотоксинами или провоспалительными цитокинами (*IL-1 β* , *IL-6*, *TNF*) уровень *PCT* возрастает в течение 6–12 ч. При септицемии уровень *PCT* превышает 2 нг/мл [10, 11]. В случае генерализованной бактериальной, паразитарной или грибковой инфекции с наличием системных проявлений концентрация *PCT* возрастает

быстро и существенно [12]. Высокие значения *PCT* являются предвестниками развития сепсиса и/или полиорганной недостаточности (ПОН) [8, 11, 13]. *PCT* имеет высокую специфичность, но его значения могут повышаться в отсутствие инфекции в первые 3 сут после травмы, при обширном повреждении органов и тканей, токсическом повреждении печени и у пациентов после трансплантации органов с применением иммуносупрессии [8, 14]. Такое «неинфекционное» повышение снижает его диагностический потенциал.

За последние годы появились публикации о высокой диагностической и прогностической значимости пресепсина (*PSEP*) — белка, образуемого макрофагами в процессе фагоцитоза инфекционных агентов [15–24].

В процессе активации фагоцитоза на мембранах моноцитов/макрофагов формируется комплекс, состоящий из липополисахаридов (*LPS*), *LBP* и макрофагального рецепторного белка *mCD-14*. Образование комплекса *LPS-LBP-mCD-14* приводит к активации *TLR4* (*toll-like receptor*)–зависимого механизма передачи сигнала, запускающего воспалительную реакцию организма. После активации моноцитов/макрофагов *mCD-14* отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым *sCD-14* (*s-soluble*). На следующем этапе с помощью лизосомальных протеиназ плазмы (катепсин *D* и др.) происходит расщепление *sCD-14* с образованием его специфического фрагмента (субтипа) *sCD-14-ST*, который был назван пресепсином (*PSEP*) [22]. Показано, что уровень *PSEP* в крови повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных. Измеряя уровень *PSEP*, можно прогнозировать вероятность развития сепсиса до манифестации его клинических симптомов [19, 22, 23]. Специальные исследования показали, что уровни *PSEP* резко возрастают до повышения концентраций в крови провоспалительных цитокинов *IL-6*, *TNF* [21]. Вместе с тем, после хирургического вмешательства, травм различного генеза, не сопровождающихся присоединением инфекции, уровень *PSEP* не повышается [15–19, 24].

В проанализированной нами литературе информативность *PSEP* как раннего маркера септических осложнений у пациентов с ТОП не освещена. Цель настоящего исследования: сравнительный анализ прогностической и диагностической значимости уровня в крови *PSEP* и белков острой фазы (*CRP*, *PCT*) при формировании гнойно-септических осложнений у пациентов с ТОП на ранней стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включили 37 пациентов с ТОП, находившихся на лечении в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в период с октября 2015 г. по июнь 2016 г. Пациентов с диагнозом ТОП в зависимости от течения и исхода заболевания разделили на две группы: в 1-ю группу ($n=10$) включены умершие пациенты, во 2-ю группу ($n=27$) — пациенты с благоприятным исходом (табл. 1). Каждая из этих групп была разделена на две подгруппы: 1А группу ($n=8$) составили умершие пациенты с диагнозом «сепсис», 1В группу ($n=2$) — пациенты, умершие от других причин. Во 2А группу ($n=7$) вошли пациенты с сепсисом, завершившимся благоприятным исходом, а в 2В группу ($n=20$) — пациенты, эффективное лечение которых не сопровождалось септическими осложнениями.

Таблица 1

Характеристика групп пациентов с тяжелым острым панкреатитом

Table 1

Characteristics of patients with SAP

	1А группа с сепсисом (n=8)	1В группа без сепсиса (n=2)	2А группа с сепсисом (n=7)	2В группа без сепсиса (n=20)
Возраст (лет), Me (LQ; UQ)	46 (27; 75)	69 (61; 77)	53 (38; 76)	36 (22; 77)
Мужчины/ женщины	6 / 2	0 / 2	6 / 1	10 / 10
Длительность госпитализации, Me (LQ; UQ)	10 (3; 60)	21 (16; 25)	10 (3; 43)	16 (4; 29)
Панкреонекроз				
Мелкоочаговый	1 (12,5%)	–	–	2 (10,5%)
Крупноочаговый	–	2 (100%)	–	3 (15,8%)
Оментобурсит	7 (87,5%)	1 (50%)	1 (12,5%)	5 (26,3%)
Субтотальный/ тотальный	4 (50%)	–	–	–

При подтверждении инфицирования зон деструкции пациентам выполняли малоинвазивные дренирующие вмешательства под УЗ-наведением. Традиционные хирургические вмешательства не использовали. Пациентам проводили комплекс лабораторных тестов, который включал определение уровня в крови острофазных белков (*CRP*, *PCT*) и *PSEP* на 2–5-е и 12–15-е сут от начала острого панкреатита. Уровень *CRP* определяли на биохимическом нефелометре *BN ProSpec* («Dade Behring GMBH», США), *PCT* – на иммунофлуоресцентном анализаторе *Vidas* («BioMérieux», Франция). Определение уровня *PSEP* у пациентов с ТОП и здоровых доноров ($n=51$) выполняли на иммунохемилюминесцентном анализаторе *PATHFAST* («LSI Medience Corporation», Япония). Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы *GrafPad Software (Version 6, USA)*. Оптимальное пороговое значение (*Cut-off*) установлено для каждой кривой *ROC* через индекс *Youden*. Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями (*Me (LQ; UQ)*), значениями площади под *ROC*-кривой (*AUC*) и 95% доверительным интервалом. Для сравнения групп применяли *U*-критерий Манна–Уитни.

Для оценки чувствительности, специфичности и диагностической значимости полученного комплекса иммунологических маркеров использовали *ROC*-анализ. Различия при $p<0,05$ приняты статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе результатов обследования пациентов с ТОП установлено, что значения *CRP* на 2–5-е сут от начала заболевания во всех группах пациентов (умерших и выживших) превышали верхнюю границу нормы (табл. 2). При этом уровень *CRP (Me)* у пациентов с установленным диагнозом сепсиса 1А группы превышал верхнюю границу нормы более чем в 100 раз, у пациентов 1В и 2А групп – более чем в 60 раз и 2В группы – более чем в 46 раз (табл. 2). По данным *ROC*-анализа уровень чувствительности определения *CRP* для ранней диагностики септических осложнений составил 75%, специфичности – 50% (табл. 3). Однако выявленные изменения уровня *CRP* на 2–5-е сут были статистически незначимы ($p>0,05$) (рис. 1). Вместе с тем, у пациентов 1А группы отмечена тенденция

Таблица 2

Значения биомаркеров на 2–5-е сут от начала заболевания у пациентов с сепсисом и без септических осложнений

Table 2

The biomarker values on day 2–5 from the onset of the disease in patients with sepsis and without septic complications

Показатели, референсный интервал	1А группа (n=8) с сепсисом Me (LQ; UQ)	1В группа (n=2) без сепсиса Me (LQ; UQ)	2А группа (n=7) с сепсисом Me (LQ; UQ)	2В группа (n=20) без сепсиса Me (LQ; UQ)
<i>CRP</i> 0–3 мг/л	338,8 (203; 500)	197,0 (121,0; 244,5)	193,0 (24,3; 336)	138,5 (52,3; 277,5)
<i>PCT</i> <0,5 нг/мл	8,6 (4,9; 169)	0,775 (0,62; 0,93)	1,68 (0,24; 2,3)	0,28 (0,10; 0,70)
<i>PSEP</i> <337,0 нг/мл	976 (771; 1011)	444,5 (104; 703)	984 (793; 1155)	192,5 (141; 371)

Примечания: *CRP* – С-реактивный белок; *PCT* – прокальцитонин; *PSEP* – пресепсин
Notes: *CRP* – C-reactive protein; *PCT* – procalcitonin; *PSEP* – presepsin

Таблица 3

Диагностическое значение острофазных белков на 2–5-е сут у пациентов с сепсисом и без септических осложнений (*ROC*-анализ)

Table 3

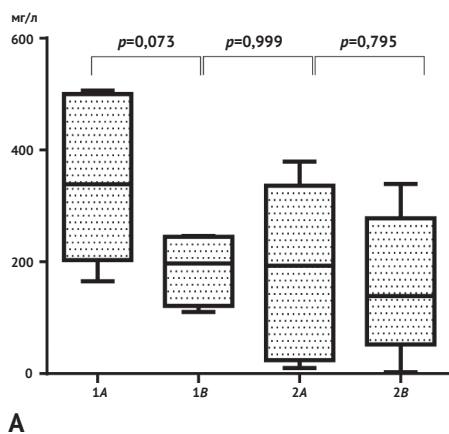
The diagnostic value of acute-phase proteins on day 2–5 in patients with sepsis and without septic complications (*ROC* analysis)

	<i>AUC</i>	<i>Cut-off</i>	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>PSEP</i>	0,859	785 нг/мл	91	77
<i>CRP</i>	0,718	243 мг/мл	75	50
<i>PCT</i>	0,804	0,95 нг/мл	85	57

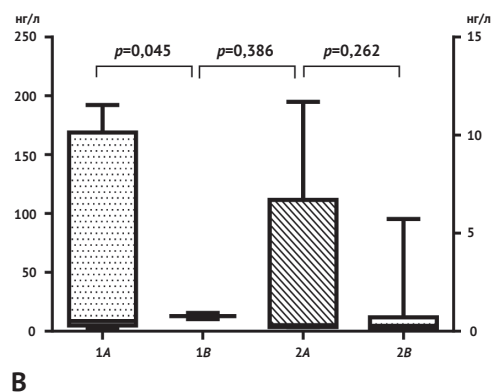
Примечания: *AUC* – *ROC*-кривая; *CRP* – С-реактивный белок; *PCT* – прокальцитонин; *PSEP* – пресепсин
Notes: *AUC* – ROC curve; *CRP* – C-reactive protein; *PCT* – procalcitonin; *PSEP* – presepsin

к более значимому увеличению уровня *CRP (Me)* по сравнению с пациентами 1В, 2А групп (1,7 раза) и пациентами 2В группы (2,4 раза) (табл. 2). Иными словами, степень увеличения уровня *CRP* зависела от тяжести состояния больных.

Уровень *PCT (Me)* на 2–5-е сут от начала заболевания у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом ТОП (1А группа) превышал верхнюю границу нормы в 17 раз. У септических пациентов с благоприятным исходом (2А группа) значение *PCT* (1,68 (0,24; 2,3) нг/мл) зарегистрировано выше верхней границы нормы в 3 раза, но ниже уровня *PCT* у пациентов 1А группы в 5 раз (табл. 2). При этом у 3 пациентов (42,8%) с относительно мягким течением ТОП значения *PCT* не превышали верхней границы нормы (0,2–0,3 нг/мл). У 4 пациентов (57,2%) с более тяжелым течением ТОП уровень *PCT* колебался в пределах от 2,0 до 11,0 нг/мл. В группах пациентов без сепсиса зарегистрировано незначительное повышение уровня *PCT* (1В и 2В) – 0,775 (0,62; 0,93) нг/мл и 0,19 (0,10; 0,70) нг/мл соответственно (табл. 2). При этом у 3 пациентов (15%) 2В группы показатели (0,62–0,71 нг/мл) были выше референсного интервала. Диагностическая чувствительность определения *PCT* для прогнозирования неблагоприятных исходов при ТОП (данные *ROC*-анализа) на 2–5-е сут от начала заболевания в нашем исследовании составила 85%, специфичность – 57% (рис. 3, табл. 3). Статистически значимые различия при оценке уровня *PCT* на 2–5-е сут от начала заболевания отмечены между группами пациентов с установлен-



А



В

Рис. 1. Значения *CRP* (А) и *PCT* (В) на 2–5-е сут от начала заболевания у пациентов с сепсисом и без септических осложнений.

Примечания: *CRP* — С-реактивный белок; *PCT* — прокальцитонин

Fig. 1. *CRP* (A) and *PCT* (B) on day 2-5 from the onset of the disease in patients with sepsis and without septic complications

Notes: *CRP* — C-reactive protein; *PCT* — procalcitonin

ным диагнозом сепсиса и без сепсиса ($p < 0,05$), кроме групп 1B и 2A (рис. 1).

При анализе результатов определения значения *PSEP* у септических пациентов двух групп (1A и 2A) установлено, что уровень *PSEP* (*Me*) превышал значение референсного интервала группы доноров (111,0 (66,3–195,9) пг/мл) в 9 раз, а верхнюю границу нормы (данные производителя в описании наборов реактивов) в 3 раза (табл. 2). Отмечена общая тенденция роста показателей *PSEP* в группах пациентов с сепсисом (1A — 976 пг/мл и 2A — 984 пг/мл соответственно) по сравнению с группами пациентов без септических осложнений (1B и 2B) более чем в 2 и 5 раз соответственно ($p < 0,05$, статистически значимо) (рис. 2). По данным *ROC*-анализа *PSEP* обладал наибольшей диагностической значимостью для раннего выявления септических осложнений на 2–5-е сут от начала заболевания (пороговое значение — 785,0 пг/мл, чувствительность — 91%, специфичность — 77%) (табл. 3). Наблюдались статистически незначимые различия в значениях *PSEP* у тяжелых септических пациентов 1A и 2A групп ($p = 0,612$) (табл. 2). Вместе с тем, при сравнении групп пациентов с установленным диагнозом сепсиса и без сепсиса на 2–5-е сут по уровню *PSEP* различия оказались статистически значимыми ($p < 0,05$) (рис. 2).

При оценке *PSEP* как прогностического показателя гнойно-септических осложнений ТОП было показано, что у пациентов целесообразно измерять концентрацию *PSEP* на 1-е–3-и сут от начала заболевания. Концентрация *PSEP* в плазме крови более 785,0 пг/мл являлась неблагоприятным прогностическим признаком (площадь под кривой при выполнении *ROC*-анализа на графике составила 0,859, чувствительность — 91%, специфичность — 77%) (рис. 3, табл. 3). Следовательно, на ранних стадиях развития системной инфекции *PSEP* является чувствительным и специфичным маркером сепсиса.

Результаты обследования пациентов с ТОП на 12–15-е сут от начала заболевания показали, что уровень в крови *CRP* (*Me*) превышал верхнее значение нормы в группах пациентов с установленным диагнозом сепсиса 1A — в 47 раз, 2A — более чем в 30 раз, а в группах пациентов без септических осложнений 1B — в 19 раз и 2B — в 17 раз (табл. 4). Значение *CRP* у септических пациентов с неблагоприятным исходом 1A группы было выше по сравнению с таковыми у пациентов 2A

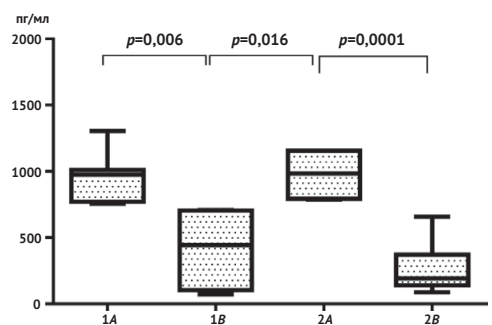


Рис. 2. Значения *PSEP* на 2–5-е сут от начала заболевания у пациентов с сепсисом и без септических осложнений.

Примечание: *PSEP* — пресепсин

Fig. 2. *PSEP* on day 2-5 from the onset of the disease in patients with sepsis and without septic complications

Notes: *PSEP* — presepsin

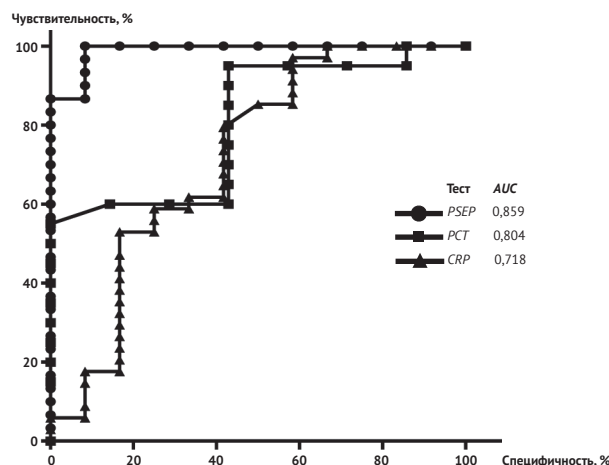


Рис. 3. *ROC*-кривые для *PSEP*, *PCT*, *CRP* на 2–5-е сут у пациентов с сепсисом и без септических осложнений.

Примечания: *CRP* — С-реактивный белок; *PCT* — прокальцитонин; *PSEP* — пресепсин

Fig. 3. *ROC* curves for *PSEP*, *PCT*, *CRP* on day 2-5 in patients with sepsis and without septic complications

Notes: *CRP* — C-reactive protein; *PCT* — procalcitonin; *PSEP* — presepsin

группы в 1,4 раза ($p = 0,1905$). Однако отмечена общая тенденция к снижению значений *CRP* у всех пациентов (умерших и выживших) независимо от различий в группах (табл. 4). При этом в группах тяжелых септических пациентов 1A и пациентов без сепсиса 1B с неблагоприятным исходом, у которых при даль-

нейшем наблюдении развились сепсис и ПОН, зарегистрировано статистическое незначимое снижение уровня *CRP* по сравнению с первоначальным результатом (2–5-е сут) в 2,4 и 3,5 раза соответственно. При оценке уровня *CRP* с помощью ROC-анализа площадь под кривой составила 0,67, что позволяет считать диагностическую значимость данного показателя низкой (рис. 4). Для предсказания присоединения инфекции у пациентов с ТОП с помощью *CRP* уровень в 194 мг/л был чувствительным на 71%, но обладал низкой специфичностью — 52%. В группах пациентов без сепсиса (1В и 2В) наблюдались статистически незначимые различия ($p=0,2644$) (табл. 4).

Уровень *PCT* в крови пациентов с последующим смертельным исходом заболевания (группы 1А и 1В) на 12–15-е сут статистически значимо превышал верхнюю границу нормы в 14 и 4 раза соответственно ($p<0,05$) (табл. 4). Однако при анализе динамики результатов *PCT* у пациентов с сепсисом и неблагоприятным исходом (1А) на 2–5-е и 12–15-е сут от начала заболевания выявлена тенденция к статистически незначимому снижению показателя в 1,2 раза по сравнению с исходными значениями ($p>0,05$). При этом уровень *PCT* на 12–15-е сут в группах пациентов с благоприятным исходом (2А и 2В) снизился и не превышал верхнего значения нормы (0,14 нг/мл и 0,1 нг/мл соответственно) (табл. 4).

Значения *PSEP* (*Me*) на 12–15-е сут у септических пациентов 1А группы превышали таковые у пациентов, не имеющих септических осложнений 1В группы в 1,9 раза ($p=0,1333$), 2В группы — в 5,4 раза ($p=0,020$) и значение референсного интервала группы доноров — в 9,1 раза (табл. 4). В группах пациентов с благоприятным исходом (2А и 2В) на 12–15-е сут значения *PSEP* (*Me*) соответствовали референсному интервалу (296,0 и 188,5 пг/мл) (табл. 4). Полученные результаты показывают, что повышение *PSEP* у пациентов с ТОП связано с генерализацией инфекционного процесса, а снижение — с активностью восстановительных процессов.

Значения *AUC ROC* для прогнозирования неблагоприятных исходов при ТОП составляли: для *PCT* — 0,821, с чувствительностью 84%, специфичностью 57%; для *PSEP* — 0,921, с чувствительностью 88% и специфичностью 78% (табл. 5), что подтверждает хорошую диагностическую значимость этих показателей. Данные табл. 5 показывают, что определение *PSEP* имеет большую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении выявления септических осложнений ТОП. Значение *PCT* при высокой чувствительности обладало низкой специфичностью.

Одновременное определение *PSEP* и *PCT* значительно повышало специфичность полученных данных.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В настоящее время имеется ограниченное количество тестов, позволяющих в ранние сроки определить развитие септических осложнений у пациентов с ТОП. Для постановки диагноза сепсиса и выявления в сжатые сроки групп высокого риска необходимо включение в схему обследования более специфичных и патогенетически значимых маркеров этого тяжелого процесса. В представленном исследовании изучена информативность *PSEP* как раннего маркера сепсиса у пациентов с ТОП в сравнении с белками острой фазы (*CRP* и *PCT*).

Установлено, что повышенный уровень *CRP*, измеренный в динамике, не являлся гарантированным

Таблица 4

Значения биомаркеров на 12–15-е сут от начала заболевания у пациентов с сепсисом и без септических осложнений

Table 4

The biomarkers values on day 12–15 from the onset of the disease in patients with sepsis and without septic complications

Показатели, референсный интервал	1А группа (n=8) с сепсисом <i>Me</i> (LQ; UQ)	1В группа (n=2) без сепсиса <i>Me</i> (LQ; UQ)	2А группа (n=7) с сепсисом <i>Me</i> (LQ; UQ)	2В группа (n=20) без сепсиса <i>Me</i> (LQ; UQ)
<i>CRP</i> 0–3 мг/л	141,0 (95,7; 177,0)	56,0 (43,0; 247,0)	98,0 (56,5; 104,5)	52,5 (24,5; 143,0)
<i>PCT</i> <0,5 нг/мл	7,2 (1,7; 19,7)	2,2 (1,2; 3,5)	0,14 (0,15; 0,27)	0,1 (0,04; 0,17)
<i>PSEP</i> <337,0 пг/мл	1012,0 (853; 1108,0)	546,3 (546; 547)	296,0 (281; 488)	188,5 (144; 255)

Примечания: *CRP* — С-реактивный белок; *PCT* — прокальцитонин; *PSEP* — пресепсин

Notes: *CRP* — C-reactive protein; *PCT* — procalcitonin; *PSEP* — presepsin

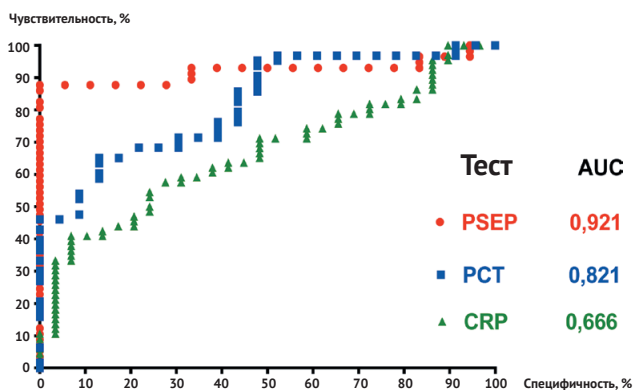


Рис. 4. ROC-кривые для *PSEP*, *PCT*, *CRP* на 12–15-е сут у пациентов с сепсисом и без септических осложнений.

Примечания: *CRP* — С-реактивный белок; *PCT* — прокальцитонин; *PSEP* — пресепсин

Fig. 4. ROC curves for *PSEP*, *PCT*, *CRP* on days 12–15 in patients with sepsis and without septic complications

Notes: *CRP* — C-reactive protein; *PCT* — procalcitonin; *PSEP* — presepsin

Таблица 5

Диагностическое значение острофазных белков на 12–15-е сут у пациентов с сепсисом и без септических осложнений (ROC-анализ)

Table 5

The diagnostic value of acute-phase proteins on days 12–15 in patients with sepsis and without septic complications (ROC analysis)

Показатели, референсный интервал	<i>AUC</i>	<i>Cut-off</i>	Чувствительность, %	Специфичность, %
<i>CRP</i> 0–3 мг/л	0,666	194 мг/л	71	52
<i>PCT</i> <0,5 нг/мл	0,821	0,98 нг/мл	84	57
<i>PSEP</i> <337,0 пг/мл	0,921	810 пг/мл	88	78

Примечания: *CRP* — С-реактивный белок; *PCT* — прокальцитонин; *PSEP* — пресепсин

Notes: *CRP* — C-reactive protein; *PCT* — procalcitonin; *PSEP* — presepsin

индикатором присоединения инфекции и не мог использоваться для прогноза сепсиса и смертности, что связано с недостаточной чувствительностью и специфичностью данного показателя.

Измерение концентрации *PCT* в динамике позволило сделать следующий вывод: если при ССВР развивался септический процесс, *PCT* повышался значительно,

чем уровень *CRP*, отражая тяжесть этого процесса в большей степени. Наиболее высокие концентрации *PCT* зарегистрированы у пациентов с септическим шоком и ПОН. Однако значения *PCT* у пациентов с сепсисом колебались в широком диапазоне, что затрудняло своевременную диагностику инфекционных осложнений у данных пациентов (табл. 2, 4).

Кроме того, для дифференциальной диагностики и мониторинга сепсиса у пациентов с ТОП наибольшее клиническое значение имеет динамика *PCT* и *CRP*, а не их абсолютное значение.

Установлено, что у пациентов с септическими осложнениями при ТОП высокое прогностическое и диагностическое значение имел уровень в крови *PSEP*. Концентрация *PSEP* 785 пг/мл и выше на 2–5-е сут от начала заболевания указывала на значительный риск развития гнойных осложнений у пациентов отделений интенсивной терапии с чувствительностью 91,2% (95%CI, 77,93–97,89) и специфичностью 77,3% (95%CI, 51,59–97,91). Следовательно, тест на *PSEP* может быть использован как ранний маркер для прогнозирования тяжести течения панкреонекроза и оценки эффективности хирургического лечения.

Доступность и широкое распространение теста на *CRP* в клинической практике дает большие преимущества в его использовании. Однако тесты на *PCT* и *PSEP* с высокой чувствительностью и специфичностью в отношении ранней диагностики сепсиса при ТОП позволяют в ранние сроки начать этиотропную терапию и сократить время госпитализации. Недостатком

применения тестов на *PCT* и *PSEP* является необходимость использования специального оборудования и отсутствие опыта их широкого использования в клинической практике.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных данных можно констатировать, что наибольшей информативной значимостью и диагностической чувствительностью по сравнению с другими маркерами воспаления для ранней диагностики сепсиса у пациентов с ТОП обладает *PSEP*. Высокие уровни в крови *PSEP* могут служить предикторами неблагоприятного исхода в первые 5 сут от начала заболевания.

ВЫВОДЫ

1. На 2–5-е сут от начала заболевания наибольшей прогностической значимостью развития гнойно-септических осложнений при тяжелом остром панкреатите обладают *PSEP* — 0,859 (*AUC*), чувствительность — 91% и специфичность — 77% и *PCT* — 0,804 (*AUC*), чувствительность — 85%, специфичность — 57%. Меньшая прогностическая значимость установлена для показателя *CRP* (*AUC* 0,718; чувствительность 75% и специфичность 50%).

2. Анализ биомаркеров *PSEP* и *PCT* в ранние сроки от начала заболевания способствует выявлению групп пациентов с высоким риском развития гнойно-септических осложнений и контролю эффективности лечения пациентов с тяжелым острым панкреатитом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аганов К.В. Диагностика и лечение панкреонекроза. Экономическое обоснование рациональной хирургической тактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2012. 54 с.
2. Rau B., Beger H. Surgical management of necrotizing pancreatitis: necrosectomy and local lavage. In: The Pancreas. Vol. 1. Blackwell Science. Oxford, 1998: 562–568.
3. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., (ред.) Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинично-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика: практическое рук-во. М.: Литтерра, 2006. 176 с.
4. Боровкова Н.В., Ермолов А.С., Хватов В.Б. Характеристика индуктивной фазы иммунного ответа у пациентов с тяжелым острым панкреатитом. Иммунология. 2009; (4): 209–212.
5. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit. Care Med. 2006; 34(6): 1589–1596. PMID: 16625125. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
6. Тарасенко В.С., Смолягин А.И., Кубышкин В.А. Особенности иммунного статуса при остром панкреатите. Хирургия. 2000; (8): 51–55.
7. Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. West J. Emerg. Med. 2014; 15(3): 329–336. DOI: 10.5811/westjem.2013.9.18064.
8. Гельфанд Б.Р., Бурневич С.З., Гельфанд Е.Б., и др. Биохимические маркеры системной воспалительной реакции: роль прокальцитонина в диагностике сепсиса. Инфекции в хирургии. 2007; 5(1): 17–24.
9. Khanna A.K., Meher S., Prakash S., et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. HPB Surg. 2013; 2013: 367581. PMID: 24204087. PMID: PMC3800571. DOI: 10.1155/2013/367581.
10. Meher S., Mishra T.S., Sasmal P.K., et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. J. Biomark. 2015; 2015: 519534. PMID: 26345247. PMID: PMC4541003. DOI: 10.1155/2015/519534.
11. Gomatos I.P., Xiaodong X., Ghaneh P., et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. Expert. Rev. Mol. Diagn. 2014; 14(3): 333–346. DOI: 10.1586/14737159.2014.897608.
12. Ciriello V., Gudipati S., Stavrou P.Z., et al. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. Injury. 2013; 44(12): 1680–1692. PMID: 24119650. DOI: 10.1016/j.injury.2013.09.024.
13. Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? JICS. J. Int. Care Soc. 2013; 14(3): 226–230. PMID: 24649820. DOI: https://doi.org/10.1177/175114371301400310.
14. Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? Surg. Infect. (Larchmt). 2013; 14(6): 489–511. PMID: 24274059. DOI: 10.1089/sur.2012.028.
15. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J. Infect. Chemother. 2014; 20(1): 30–34. PMID: 24462421. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
16. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M., et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. Clin. Chem. Lab. Med. 2015; 53(4): 567–573. PMID: 24897401. DOI: 10.1515/cclm-2014-0119.
17. Полякова И.Н., Андреева М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресеписина в крови у больных ишемической болезнью сердца, оперированных в условиях искусственного кровообращения. В сб.: Проблема инфекции при критических состояниях: программа и сборник публ. X ежегод. конф. с междунар. уч., (г. Москва, 29–30 мая 2014 г.). М., 2014: 106–107.
18. Endo S., Takahashi G., Shozushima T., et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. JJAAM. 2012; 23: 27–38.
19. Вельков В.В. Использование биомаркера пресеписина для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. Раны и раневые инфекции. 2015; (1): 53–82.
20. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J. Emerg. Med. 2014; 5(1): 16–19. PMID: 25215141. PMID: PMC4129857. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.01.002.
21. Spanuth E., Ebel 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. Abstr. 21-st Int. Congr. Clin. Chem. Lab. Med. 2011. Poster 0333. URL: http://medi-lab.hu/doc/Poster_sCD14-ST.pdf
22. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiaro M., et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. Crit. Care. 2013; 17(4): R168. PMID: 23899120. PMID: PMC4056762. DOI: 10.1186/cc12847.
23. Masson S., Caironi P., Spanuth E., et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit. Care. 2014; 18(1): R6. PMID: 24393424. PMID: PMC4056046. DOI: 10.1186/cc15183.
24. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. Crit. Care. 2014; 14(Suppl 2): 19. DOI: 10.1186/cc9122.

REFERENCES

- Agapov K.V. *Diagnosis and treatment of pancreatic necrosis. Economic justification of rational surgical tactics: Dr. med. sci. diss. synopsis.* Moscow, 2012. 54 p. (In Russian).
- Rau B., Beger H. Surgical management of necrotizing pancreatitis: necrosectomy and local lavage. In: *The Pancreas*. Vol. 1. Blackwell Science. Oxford, 1998: 562–568.
- Savel'ev V.S., Gel'fand B.R., eds. *Sepsis at the beginning of the XXI century. Classification, clinical-diagnostic concept and treatment. Pathology diagnostics: a practical guide.* Moscow: Litterra Publ., 2006. 176p. (In Russian).
- Borovkova N.V., Ermolov A.S., Khvatov V.B. Characteristic of the inductive phase of immune response in patients with severe acute pancreatitis. *Immunologiya*. 2009; (4): 209–212. (In Russian).
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34(6): 1589–1596. PMID: 16625125. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9.
- Tarasenko V.S., Smolyagin A.I., Kubyshekin V.A. Immunological features in acute pancreatitis. *Khirurgiya*. 2000; (8): 51–55. (In Russian).
- Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J Emerg Med*. 2014; 15(3): 329–336. DOI: 10.5811/westjem.2013.9.18064.
- Gel'fand B.R., Burnevich S.Z., Gel'fand E.B., et al. Biochemical markers of systemic inflammatory reaction: the role of procalcitonin in the diagnosis of sepsis. *Infektsii v khirurgii*. 2007; 5(1): 17–24. (In Russian).
- Khanna A.K., Meher S., Prakash S., et al. Comparison of Ranson, Glasgow, MOSS, SIRS, BISAP, APACHE-II, CTSI Scores, IL-6, CRP, and Procalcitonin in Predicting Severity, Organ Failure, Pancreatic Necrosis, and Mortality in Acute Pancreatitis. *HPB Surg*. 2013; 2013: 367581. PMID: 24204087. PMID: PMC3800571. DOI: 10.1155/2013/367581.
- Meher S., Mishra T.S., Sasmal P.K., et al. Role of Biomarkers in Diagnosis and Prognostic Evaluation of Acute Pancreatitis. *J Biomark*. 2015; 2015: 519534. PMID: 26345247. PMID: PMC4541003. DOI: 10.1155/2015/519534.
- Gomatos I.P., Xiaodohg X., Ghaneh P., et al. Prognostic markers in acute pancreatitis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2014; 14(3): 333–346. PMID: 24649820. DOI: 10.1586/14737159.2014.897608.
- Ciriello V., Gudipati S., Stavrou P.Z., et al. Biomarkers predicting sepsis in polytrauma patients: Current evidence. *Injury*. 2013; 44(12): 1680–1692. PMID: 24119650. DOI: 10.1016/j.injury.2013.09.024.
- Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *J Int Care Soc*. 2013; 14(3): 226–230. DOI: 10.1177/175114371301400310.
- Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt)*. 2013; 14(6): 489–511. PMID: 24274059. DOI: 10.1089/sur.2012.028.
- Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2014; 20(1): 30–34. PMID: 24462421. DOI: 10.1016/j.jiac.2013.07.005.
- Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M., et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med*. 2015; 53(4): 567–573. PMID: 24897401. DOI: 10.1515/cclm-2014-0119.
- Polyakova I.N., Androsova M.V., Mazanov M.Kh., Godkov M.A. The dynamics of presepsin in the blood in patients with coronary heart disease, operated under conditions of artificial circulation. *The problem of infection in critical conditions: a program and a collection of publications of the Xth annual conference with international participation (Moscow, May 29–30, 2014)*. Moscow, 2014. 106–107. (In Russian).
- Endo S., Takahashi G., Shozushima T., et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM*. 2012; 23: 27–38. DOI: 10.3893/jjaam.23.27.
- Vel'kov V.V. The use of the presepsin biomarker for early and highly specific diagnosis of sepsis. *Rany i ranevye infektsii*. 2015; (1): 53–82. (In Russian).
- Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med*. 2014; 5(1):16–19. PMID: 25215141. PMID: PMC4129857. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2014.01.002.
- Spanuth E., Ebel 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. *Abstr. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, IFCC-WorldLab – EuroMedLab, Berlin, 15–19 May 2011*. Available at: http://medi-lab.hu/doc/Poster_sCD14-ST.pdf (Accessed 28 February 2018). (In Russian).
- Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M., et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. *Crit Care*. 2013; 17(4): R168. PMID: 23899120. PMID: PMC4056762. DOI:10.1186/cc12847.
- Masson S., Caironi P., Spanuth E., et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care*. 2014; 18(1): R6. PMID: 24393424. PMID: PMC4056046. DOI:10.1186/cc13183.
- Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Crit Care*. 2014; 14(Suppl 2): 19. DOI: 10.1186/cc9122.

Received on 02.11.2017

Поступила в редакцию 02.11.2017

Accepted on 19.01.2018

Принята к печати 19.01.2018

PRESEPSIN AS THE EARLY MARKER OF PURULENT SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SEVERE ACUTE PANCREATITIS

N.N. Salina*, V.P. Nikulina, R.N. Borisov, M.A. Godkov

Clinical immunology laboratory, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

* **Contacts:** Nelly N. Salina, Doctor in the Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department. E-mail: nelly9.69@mail.ru**ABSTRACT** Sepsis is the leading cause of mortality in patients with severe acute pancreatitis (SAP). High mortality rate in patients with SAP is mainly associated with purulent and inflammatory process in parapancreatic fat. Early laboratory diagnosis of infection is vitally important for timely indications for surgery and successful therapy.**AIM OF STUDY** The comparison of prognostic and diagnostic values of presepsin and acute phase proteins (CRP, PCT) in the development of septic complications in patients with SAP at the early stage.**MATERIAL AND METHODS** We examined 37 patients with SAP. Depending on the course and outcome of the disease, patients were divided into two groups: Group 1 (n=10) – deceased patients, Group 2 (n=27) – patients with a favorable outcome. Each of these groups was divided into two subgroups: 1A (n=8) – patients who died of sepsis, 1B (n=2) – patients who died of other causes, 2A (n=7) – patients with a favorable outcome of sepsis and 2B (n=20) – patients without septic complications.

The PSEP level was measured with PATHFAST enzyme immunoassay analyzer (LSI Medicine Corporation, Japan). Descriptive statistics of quantitative characteristics were represented by medians and quartiles (Me (LQ; UQ)), values of area under the ROC curve (AUC) and 95% confidence interval. To compare the groups, the Mann-Whitney U test was used.

RESULTS The concentration of PSEP 785 pg/ml and higher on day 2–5 from the onset of the disease indicated a significant risk of purulent complications in intensive care patients with a sensitivity of 91.2% (95% CI, 77.93–97.89) and a specificity of 77.3% (95% CI, 51.59–97.91). The area under the curve for PSEP was 0.859 (AUC). PCT – 0.804 (AUC), sensitivity – 85%, specificity – 57%. CRP – 0.718 (AUC), sensitivity – 75% and specificity – 50%.**CONCLUSION** Based on the data obtained, it can be concluded that PSEP has the most informative value and diagnostic sensitivity compared to other markers of inflammation for an early diagnosis of sepsis in patients with SAP.**Keywords:** acute pancreatitis, presepsin, procalcitonin, pancreatic necrosis**For citation** Salina N.N., Nikulina V.P., Borisov R.N., Godkov M.A. Presepsin as the early marker of purulent septic complications in patients with severe acute pancreatitis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2018; 7(1): 30–36. DOI: 10.23934/2223-9022-2018-7-1-30-36 (In Russian)**Conflict of interest** Authors declare lack of the conflicts of interests**Acknowledgments** The study had no sponsorship