

в журнале “Экстренная медицина” – Минск, 2015 -№3 (15) – с. 35-42.

УДК 616-001.17

**Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов**

**Using of presepsin and procalcitonin in diagnosis of sepsis in severely burned patients**

*Жилинский Е.В.<sup>1</sup>, Алексеев С.А.<sup>2</sup>, Жензерова И.А.<sup>1</sup>, Блыга Е.Г.<sup>1</sup>*

*УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Беларусь*

*УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь*

*Zhyliniski Y.<sup>1</sup>, Alyakseyau S.<sup>2</sup>, Zhenzerava I.<sup>1</sup>, Blyga E.<sup>1</sup>*

*Minsk city clinical emergency hospital, Minsk, Belarus*

*Belarusian state medical university, Minsk, Belarus*

**Резюме.** Сепсис с полиорганной недостаточностью – основная причина смерти тяжело обожженных пациентов. Гиперметаболический синдром при ожоговой болезни значительно затрудняет диагностику инфекционных осложнений. Использование биомаркеров воспаления (пресепсина и прокальцитонина) позволяет прогнозировать и диагностировать сепсис, контролировать эффективность проводимого лечения. *Цель исследования* – оценить возможности пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса при тяжелой термической травме. *Материалы и методы* – ретроспективно-проспективное когортное исследование пациентов с ожоговой болезнью. Статистический анализ проводился при помощи программ Statistica 10.0, MSExcel 10, SPSS 6.2. *Выводы.* Вероятность возникновения сепсиса возрастает с увеличением площади глубоких ожогов, индекса тяжести поражения и правила Ваух, тяжести термоингаляционной травмы. Пресепсин является высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, и может применяться для ранней диагностики сепсиса при тяжелой ожоговой травме.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, инфекционные осложнения, ожоговый сепсис, критерии диагностики, прокальцитонин, пресепсин.

**Resume.** Sepsis with multiple organ failure is a main cause of death of seriously burnt patients. Hypermetabolic syndrome of burn disease greatly makes the diagnosis of infectious complications difficultly. The use of biomarkers of inflammation (presepsin and procalcitonin) allows to predict, diagnose sepsis and monitor the efficacy of the treatment. *The aim of the research* is to assess the possibility of presepsin and procalcitonin in the diagnosis of sepsis in severe thermal

injury. *Materials and Methods:* retrospective cohort study of patients with burn disease. Statistical analysis was performed using the software Statistica 10.0, MS Excel 10, SPSS 6.2. *Conclusions.* The likelihood of sepsis increases with the square of deep burns, Frank's index and Baux's rule, severity of the inhalator injury. Presepsin is highly specific and sensitive marker of sepsis, and can be used for the early diagnosis of sepsis in severe burn injury.

**Keywords:** severe burn, infectious complication, burn sepsis, diagnostic criteria, procalcitonin, presepsin.

**Введение.** Каждый год в мире регистрируется около 18 миллионов случаев сепсиса, более 30% из них заканчиваются летальным исходом. Ежегодный прирост частоты сепсиса - 8,7%, что в 2 раза больше прироста онкозаболеваемости. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой сепсис с полиорганной недостаточностью остается основной причиной смерти и продолжительного стационарного лечения. Более 75% фатальных случаев у ожоговых пациентов обусловлены инфекционными осложнениями. [1, 2, 3]

Надежды, что с развитием санитарно-гигиенических мер, антибиотикотерапии, специфической иммунотерапии динамика сепсиса пойдет вниз, оказались тщетными. Одна из основных причин этой удручающей картины – сложность своевременной и точной диагностики сепсиса. При этом постановка диагноза сепсис у пациентов с тяжелой ожоговой травмой значительно затруднена из-за развития гиперметаболического синдрома, что делает невозможным применение критериев диагностики сепсиса, предложенных Обществом медицины критических состояний (SCCM) в 2012. [4, 5]

**Цель** – проанализировать эффективность применения пресепсина и прокальцитонина для диагностики и прогнозирования сепсиса при тяжелой термической травме.

#### **Материалы и методы.**

*Дизайн исследования.* Ретроспективно-проспективное когортное исследование пациентов с ожоговой болезнью. Постановка диагноза сепсис проводилось на основании рекомендаций Китайской медицинской ассоциации и гемокультуры.

*Измерение.* Пресепсин и прокальцитонин определялся в сыворотке тяжело обожженных пациентов при помощи иммунохемилюминисцентных анализаторов PathFast Compact ImmunoAnalyzer (Mitsubishi Kagaku Iatron, Япония), Vidas BRAHMS (BioMerieux, Франция) соответственно. Идентификация возбудителя в раневом отделяемом, мокроте, моче, крови осуществлялась автоматическими микробиологическими анализаторами Vitek-2 compact, «ВасТ/ALERT 3D» (BioMerieux, Франция).

*Статистический анализ* проводился при помощи программ Statistica 10.0, MS Excel 10, SPSS 6.2. Для оценки достоверности различий уровней пресепсина и прокальцитонина использовали критерий Манна-Уитни, достоверными различия считались при  $p < 0.05$ ; для оценки корреляционных связей применяли коэффициенты ранговой корреляции Спирмана и Кендал-тау. [6]

**Результаты и обсуждение.** В настоящее время в исследование вошли 57 пациентов с ожоговой болезнью (ожоги более 20% поверхности тела (п.т.) и/или наличие термоингаляционной травмой 2-3 степени) [7]. Мужчины составили 78,2%, женщины - 21,8%. Медиана возраста пострадавших -  $Me[Me_{25}-Me_{75}] = 48 [28-53]$  лет. Все пациенты получили термические и электротермические ожоги. В качестве повреждающего агента в 87,72% пациентов выступало пламя, горячая жидкость – в 7,02% случаев, электроожоги диагностированы у 5,26% пациентов. Площадь ожоговой поверхности у пострадавших составила  $Me[Me_{25}-Me_{75}] = 30[21-38]$ % п.т. Площадь глубоких ожогов у обожженных была  $Me[Me_{25}-Me_{75}] = 10[2-18,5]$ % п.т. У 72,7% пациентов термические ожоги кожи сочетались с термоингаляционной травмой (ТИТ) - дымовой токсической ингаляцией, ожогами дыхательных путей, отравлениями продуктами горения. Частота комбинированного поражения в исследовании составила 18,2%, при этом ожоговая травма сочеталась с переломами ребер, общим коммоционно-контузионным синдромом, черепно-мозговой травмой и переломами костей конечностей.

Обстоятельства получения ожогов пациентами были различными. 40% пострадавших получили ожоги в результате воздействия неконтролируемого огня в(вне) здании(я), т.е. пожара. 27,27% обожженных получили травмы в результате возгорания легковоспламеняющихся веществ (паров бензина, сжиженного газа). Воспламенение одежды обусловило тяжелую ожоговую травму у 12,73% пострадавших, в том числе ожоги, полученные при курении в постели. Тяжелая ожоговая травма была вызвана горячими кулинарными напитками и блюдами у 9,09% пациентов. Реже встречались ожоги другими жидкостями, ожоги, обусловленными взаимодействиями с линией электропередач, и жертвы удара молнии [7, 8].

В основную группу вошли пациенты, у которых был диагностирован сепсис. Основную группу составили 34 тяжело обожженных пациента. У 16 пациентов был диагностирован тяжелый сепсис (сепсис в сочетании с тканевой гипоперфузией, гипотензией или синдромом полиорганной недостаточности) [2, 5]. В контрольную группу составили 23 тяжело обожженных пациента, у которых при течении тяжелой ожоговой травмы септические эпизоды не наблюдались (отрицательные гемокультуры и отсутствовали клинико-лабораторные данные, указывающих на сепсис).

Для клинико-лабораторной диагностики сепсиса мы использовали критерии, предложенные экспертами Консультативного совета по ожоговой инфекции Китайской медицинской ассоциации, которые учитывают клинико-лабораторные проявления гиперметаболического синдрома при тяжелой ожоговой травме (таблица 1). Данная шкала включает в себя критерии Американской и Европейской ожоговых ассоциаций. Диагноз сепсис при тяжелой термической травме выставляется при наличии как минимум 1 документально подтвержденного признака инфекции и 6 клинико-лабораторных критериев [9]

Таблица 1. Критерии Китайской медицинской ассоциаций для диагностики сепсиса при термической травме, 2013 г.

Критерии воспалительного ответа	Документально подтвержденные признаки инфекции
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Гипертермия (более 39,0 ос) или гипотермия (менее 36,5ос );</li> <li>– Тахикардия (более 110 ударов в минуту);</li> <li>– Тахипноэ (более 25 дыхательных движений в минуту);</li> <li>– Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл);</li> <li>– Гипергликемия при отсутствии сахарного диабета более 12 ммоль/л;</li> <li>– Невозможность продолжения энтерального кормления более 24 ч;</li> <li>– Лейкоциты более 15 тыс/мкл или менее 5 тыс/мкл;</li> <li>– Гипернатриемия более 155 ммоль/л;</li> <li>– Нарушение ментального статуса;</li> <li>– Прокальцитонин более 0,05 нг/мл;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Ответ на антибиотикотерапию;</li> <li>2. Инвазивная раневая инфекция;</li> <li>3. Гемокультура.</li> </ul>
Минимальное количество признаков	
6 и более критериев	1 и более критериев

Диагноз сепсис был подтвержден гемокультурами. Забор крови проводился на пике повышения температуры не менее 3 дней подряд.

При бактериологическом исследовании посевов крови пациентов основной группы было получено 44 изолята из монокультур (24) и ассоциаций (20). У 70,6% пациентов сепсис был обусловлен одним микроорганизмом, у 2 пациентов высеяны грибы рода *Candida spp.* Ассоциации микроорганизмов обусловили сепсис у 29,4% пациентов. «Микробный пейзаж» приведен в таблице 1.

Таблица 2. «Микробный пейзаж» гемокультур у пациентов основной группы, n=34 (количество изолятов - 44)

Возбудитель	Частота, %	Возбудитель	Частота, %
<b>Монокультура</b>	<b>70,6 %</b>	<b>Микробные ассоциации</b>	<b>29,4 %</b>

<i>Грам + бактерии</i>	<b>17,6 %</b>	<i>Грам- / Грам+ бактерии</i>	<b>14,7 %</b>
Staphylococcus aureus	8,8 %	Klepsiella spp / Enterococcus spp	2,9 %
Streptococcus hemolyticus	2,9 %	Acinebacter baumanii / St. aureus	5,9 %
Enterococcus spp	5,9 %	Acinebacter baumanii / Enterococcus spp	5,9 %
<i>Грам - бактерии</i>	<b>47,1 %</b>	<i>Грам- / Грам- бактерии</i>	<b>11,8 %</b>
Pseudomonas aeruginosa	8,8 %	Klepsiella spp / Acinebacter baumanii	2,9 %
Acinebacter baumanii	11,8 %	Klepsiella spp / Proteus mirabilis	8,8 %
Klepsiella pneumoniae	26,5 %		
<i>Грибки</i>	<b>5,9 %</b>	<i>Грибки / Грам- бактерии</i>	<b>2,9 %</b>
Candida spp	5,9 %	Candida spp / Acinebacter baumanii	2,9 %

С целью прогнозирования развития сепсиса при тяжелой термической травме мы сравнивали факторы ожоговой травмы в группах пациентов с сепсисом и без сепсиса. Достоверных различий не было получено при сравнении площади ожоговой поверхности, возраста и частоты повреждающего агента в основной и контрольной группе. Тем не менее, достоверно отличимыми были частота ТИТ, площадь глубоких ожогов и прогностические индексы у пациентов с сепсисом и без. Частота ТИТ в основной группе составила 94,1%; частота ТИТ в контрольной группе – 69,1%. У пациентов с сепсисом чаще наблюдалась ТИТ 2-3 степени, требующая ИВЛ, - 58,8%. Частота ТИТ 2-3 степени в контрольной группе - 21,4%. P-level при сравнении групп пациентов по частоте ТИТ составил 0,011 согласно U-test Mann-Whitney. Более достоверными наблюдались различие по тяжелой термоингаляционной травме в данных группах p-level=0,009 (U-testMann-Whitney). Площадь глубоких ожогов в основной группе Me(Me<sub>25</sub>-Me<sub>75</sub>)=17(2–36)% п.т. была достоверно больше, чем в контрольной группе Me(Me<sub>25</sub>-Me<sub>75</sub>)=6,5(1,25-9,5) % п.т.; U-testMann-Whitney, p-level=0,015 [6, 7].

Для прогнозирования исхода у пациентов с термической травмой используют прогностические индексы – индекс тяжести поражения (или индекс Франка) и правило Ваух. Индекс тяжести поражения (ИТП) может использоваться во всех возрастных группах, но предпочтительнее его применять у пациентов младше 50 лет [7]. ИТП учитывает площадь поверхностных и глубоких ожогов, а также тяжесть термоингаляционной травмы (ТИТ). ИТП = площадь поверхностных ожогов + 3 x площадь глубоких ожогов + 15 x степень тяжести ТИТ [7, 8]. Пациенты с сепсисом имели доставлено более высокий ИТП (n=34, Me (Me<sub>25</sub>-Me<sub>75</sub>) = 87(75-160) единиц) по сравнению с контрольной группой (n=23, Me (Me<sub>25</sub>-Me<sub>75</sub>) = 60(20,25-86,5) единиц); U-testMann-Whitney, p-level=0,038. Правило Ваух рассчитывается для пациентов старше 50 лет по формуле возраст + площадь ожоговой болезни + 30 (при наличии ТИТ) [8]. В основной группе у пациентов старше 50 лет (n=26, Me

( $Me_{25}-Me_{75}$ ) = 125(109,5-134) баллов) правило Ваух достоверно отличалась по сравнению с контрольной группой (n=17,  $Me(Me_{25}-Me_{75})=111(99,25-113)$  баллов); p-level=0,041 (U-testMann-Whitney).

Данные корреляционного анализа с использованием индексов ранговой корреляции продемонстрировали прямую зависимость площади глубоких ожогов, ИТП, тяжести ТИТ с частотой развития сепсиса (таблица 3)

Таблица 3. Корреляция частоты развития сепсиса с факторами ожоговой травмы, n=57

Пара вариантов	Spearman rank coefficient	Kendall tau rank coefficient
Правило Ваух– частота развития сепсиса	0,508	0,339
Площадь глубоких ожогов– частота развития сепсиса	0,542	0,381
ИТП – частота развития сепсиса	0,351	0,272
Тяжесть ТИТ – частотой развития сепсиса	0,374	0,294

В процессе исследования не обнаружено корреляционных связей между частотой развития сепсиса у тяжело обожженных пациентов и возрастом, площадью ожоговой поверхности, наличия комбинированного поражения [6].

К сожалению, использование даже самых быстрых бактериологических анализаторов и комплексных диагностико-прогностических шкал не позволяет в режиме реального времени (у постели пациента) выявить возбудителя и оценить эффективность проводимого лечения. Отсутствие достоверных шкал диагностики, невозможность быстрой бактериологической диагностики требует применение в диагностике сепсиса биомаркеров, отражающих воспалительный процесс. Прокальцитонин (ПКТ) является предшественником кальцитонина, повышение прокальцитонина наблюдается в течение первых 6-12 часов любого воспалительного процесса [10]. Пресепсин (ПСП) – растворимая часть молекулы CD14, которая входит в состав рецептора TLR4, участвующего в фагоцитозе. При поглощении бактерий и их дериватов макрофагом от кластера CD14 отщепляется растворимый пептид s-CD14, который под действием протеаз превращается в пресепсин, s-CD14-ST. Концентрация пресепсина отражает интенсивность бактериального и грибкового фагоцитоза, а следовательно, косвенно характеризует продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8). [11]

Для оценки различий уровней прокальцитонина и пресепсина мы сравнивали данные маркеров у пациентов без септических эпизодов и значения ПКТ и ПСП в день регистрации септического эпизода.

В основной группе уровень прокальцитонина превышал диагностический в день начала септического эпизода. В качестве диагностического уровня для прокальцитонина мы использовали диагностический уровень сепсиса 0,5 нг/мл. Данный уровень рекомендуется для всех инфекционно-септических патологий. Однако некоторые авторы предлагают использовать уровень прокальцитонина 2,0 нг/мл при тяжелой термической травме (мы склоняемся к мнению что, данный уровень характеризует развитие тяжелого сепсиса и септического шока) [10]. В основной группе в день диагностики сепсиса медиана ПКТ  $Me(Me_{25}-Me_{75})=0,78(0,38 - 3,12)$  нг/мл; в контрольной группе -  $Me(Me_{25}-Me_{75})= 0,23(0,08-0,39)$  нг/мл. Полученные значения ПКТ в группе пациентов с сепсисом были достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы -  $p\text{-level}=0,014$  (U-testMann-Whitney). Чувствительность прокальцитонинового теста при диагностическом уровне 0,5 нг/мл составила 76,2%, а специфичность  $ПКТ_{0,5}^1 = 84,6\%$ . Уровень пресепсина в день начала сепсиса превышал диагностический уровень 600 пг/мл [11] и составил в основной группе ПСП  $Me(Me_{25}-Me_{75})=957$  (781,5 - 1618) пг/мл, что было достоверно выше, чем в контрольной группе ПСП  $Me(Me_{25}-Me_{75})= 408,5$  (322,5 - 559,4) пг/мл ( $p\text{-level}=0,006$  (U-testMann-Whitney)). Чувствительность ПСП  $_{600}^2 = 93,2\%$ , специфичность ПСП  $_{600}^2 = 91,3\%$ . Изменения пресепсина в день начало сепсиса при тяжелой термической травме более достоверны, чем прокальцитониновый тест. Чувствительность и специфичность пресепсина при диагностическом уровне для сепсиса 600 пг/мл значительно выше, чем прокальцитонина (0,5 нг/мл). При сравнении динамики изменения уровней прокальцитонина и пресепсина у пациентов с сепсисом,  $n=21$ , было отмечено, ПСП начал повышаться за 2 дня до начала септического эпизода и превышал диагностический уровень для сепсиса в день клинико-лабораторной и бактериологической диагностики септического эпизода (наличие положительного посева крови или 6 критериев согласно рекомендациям КМА). ПКТ начинал повышаться в первые сутки диагностики сепсиса (наличие положительного посева крови или 6 критериев согласно рекомендациям КМА) и превышал диагностический уровень к концу первых суток.

Медиана продолжительности септического эпизода составила септического эпизода  $Me(Me_{25}-Me_{75})=7,5(4,5-9)$  дней. Медиана продолжительности превышения ПКТ выше диагностического уровня для септического состояния  $Me(Me_{25}-Me_{75})=4(2,5-6)$  дней, а пресепсина  $Me(Me_{25}-Me_{75})=7(5-8,5)$  дней.

---

<sup>1</sup> Диагностический уровень для прокальцитонина 0,5 нг/мл [10]

<sup>2</sup> Диагностический уровень для пресепсина 600 пг/мл [11]

Преимуществом использования пресепсина является возможность прогнозирования развития сепсиса при термической травме и проведение ранней диагностики септического состояния. В отличие от прокальцитонина пресепсин остается повышенным на протяжении всего септического эпизода и может быть использован для контроля проводимого лечения (оценка эффективности антибактериальной и антимикотической терапии и необходимости и своевременности проведения хирургического лечения).

### **Выводы**

Сепсис остается основной причиной смерти у пациентов с тяжелой ожоговой травмой. Вероятность возникновения сепсиса возрастает с увеличением площади глубоких ожогов, ИТП и суммы баллов по правилу Ваух, а также с возрастанием тяжести термоингаляционной травмы. Пресепсин и прокальцитонин являются маркерами воспалительного процесса, и могут применяться для диагностики сепсиса при ожоговой болезни. Пресепсин позволяет в более ранние сроки прогнозировать и диагностировать сепсис, контролировать эффективность лечения. Оценка уровня пресепсина позволяет планировать и своевременно проводить оперативное лечение ожоговых ран.

### **Список литературы**

1. De Macedo J., Rosa S., Cleudson C. (2003) Sepsis in burned patients. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, vol36, no 6, pp. 647-652.
2. Chipp E., Milner C., Blackburn A. (2010) Sepsis in Burns. *Annals of Plastic Surgery*, vol. 65, no 2, pp. 228-236.
3. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. (2014) Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*, vol. 5, no 1, pp. 4-11.
4. Orban C. (2012) Diagnostic criteria for sepsis in burn patients. *Chirurgia*, vol. 106, no 6, pp. 697-700.
5. Zhylynski Y., Alekseyau S., Zelenko I. (2014) Diagnostic difficulty of sepsis in severely burned patients. Paper presented at *Actual problems of medicine (Gomel, Belarus, November 14-15, 2013)* (eds. S. Melnov, D. Ruzanov), *Gomel, Gomel state medical university*, vol. 2, pp. 24-28.
6. Rebrova O. (2002) Statisticheski analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh program STATISTIKA [Statistical analysis of medical data. The application of program package STATISTIKA]. Moscow: MediaSfera. (in Russian)
7. Jeschke M. G., Kamolz L.-P., Shahrokhi S. (2013) *Burn Care and Treatment*, Wien: Springer-Verlag.
8. Wolf Steven E., Herndon David N. (eds.) (1999) *Burn Care*, Austin: Landes Bioscience.



9. Yizhi P. [et al.] (2013) Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis. *Critical Care*, no 17,pp. 406.
10. Wacker C., Pikno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infectious Diseases*, vol. 13, no 5,pp. 426-435.
11. Shozushima T. [et al] (2011) Usefulness of presepsin measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *Infect Chemother*, vol. 17, no 6, pp. 764-769.

Данные об авторах

Жилинский Евгений Викторович – врач-хирург ожогового отделения УЗ «ГК БСМП»; +375293078900, [e.zhylinski@list.ru](mailto:e.zhylinski@list.ru)

Жилинский Е. В.



Алексеев Сергей Алексеевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии БГМУ

Алексеев С.А.



Жензерова И.А. – врач-анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации для ожоговых больных УЗ «ГК БСМП»

Жензерова И.А.



Блыга Екатерина Георгиевна – заведующая бактериологической лабораторией УЗ «ГК БСМП»

Блыга Е.Г.

