

## Значение пресепсина\* для прогнозирования краткосрочной динамики состояния и предотвращения избыточности антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями

К.А. Загородникова, Л.Б. Гайковская, А.Т. Бурбелло, М.А. Костицына, М.В. Покладова, А.И. Ермаков, М.В. Комок

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

В настоящем наблюдательном исследовании проанализирована взаимосвязь значений пресепсина с краткосрочной динамикой состояния пациентов с инфекционными заболеваниями, а также соотношение этих значений с традиционными маркерами системной воспалительной реакции. В исследование включали пациентов с диагностированными нозокомиальными инфекциями различной локализации, получающих эмпирическую антимикробную терапию. Анализ лабораторных показателей проводили в разное время по решению лечащих врачей. Одновременно определяли значения пресепсина (с помощью тест-системы Pathfast® presepsin), прокальцитонина, С-реактивного белка, общего числа лейкоцитов, нейтрофилов (%) и палочкоядерных нейтрофилов (%). В последующем ретроспективно оценивали изменения клинического статуса в ближайшие трое суток после завершения анализа, смерть пациентов от инфекционного заболевания в течение недели после проведения анализа. Полученные данные

анализировали как непараметрические величины; корреляционный анализ проводили с помощью теста Спирмена; при сравнении средних величин — теста Манна–Уитни. Было проанализировано 71 измерение у 39 пациентов. Показатели пресепсина были значимо выше и составляли 1365 [742; 3147] пг/мл у пациентов, состояние которых ухудшилось в последующие трое суток, по сравнению с 440 [230; 640] пг/мл у пациентов без ухудшения ( $p < 0,0001$ ). Соответствующие значения прокальцитонина составили 2,67 [1,5; 10,5] нг/мл и 0,43 [0,16; 1,97] нг/мл ( $p < 0,001$ ). Значения этих двух маркеров умеренно, но значимо коррелировали между собой (Spearman  $r = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ). В большинстве случаев значения пресепсина позволили своевременно прогнозировать краткосрочную динамику состояния у пациентов с нозокомиальными инфекциями.

**Ключевые слова:** пресепсин, прокальцитонин, нозокомиальная инфекция, прогноз, маркеры воспаления.

---

Контактный адрес:  
Ксения Александровна Загородникова  
Эл. почта: ksenia.zagorodnikova@gmail.com

---

\* Определение концентраций пресепсина осуществлялось при поддержке ЗАО «Диакон». В обсуждении результатов, а также в написании статьи представители компании не участвовали. Представленное мнение носит независимый характер.

## Role of Presepsin in Predicting Short-Term Patient's Status Changes and Preventing Excessive Antimicrobial Therapy in Patients with Nosocomial Infections

K.A. Zagorodnikova, L.B. Gaykovaya, A.T. Burbello, M.A. Kostitsyna, M.V. Pokladova, A.I. Ermakov, M.V. Komok

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

Relationship between presepsin values and short-term status of patients with infections, as well as a correlation of presepsin levels and other markers of systemic inflammatory response were analyzed in this prospective observational study. The study included patients with different types of nosocomial infections receiving empiric antimicrobial therapy. Analysis of laboratory values was performed at different time-points at the discretion of treating physician. Laboratory values were the following: presepsin (using «Pathfast® presepsin» assay), procalcitonin, C-reactive protein, total white blood cells, neutrophils, and band forms of neutrophils. Changes in patient's clinical status in the first 3 days after analysis and patient deaths from infections in the first week after analysis were evaluated retrospectively. Data were analyzed as non-

parametric values; correlation analysis was performed using Spearman test; mean values were compared using the Mann-Whitney test. A total of 71 measurements from 38 patients were analyzed. Presepsin levels (1365 pg/ml) were significantly increased in patients with clinical worsening in the first 3 days compared to 440 pg/ml in patients without worsening ( $p < 0.0001$ ). Corresponding procalcitonin levels were 2.67 ng/ml and 0.43 ng/ml ( $p < 0.001$ ). Presepsin and procalcitonin values had significant moderate correlation (Spearman  $r = 0.43$ ,  $p = 0.002$ ). Presepsin levels promptly predicted short-term changes in status of patients with nosocomial infections in the majority cases.

**Key words:** presepsin, procalcitonin, nosocomial infection, prognosis, inflammatory markers.

### Введение

Проблема инфекционных заболеваний у госпитализированных пациентов встает в последние годы все острее. Значительные объемы использования антибиотиков привели к существенному росту устойчивости к ним микроорганизмов [1]. В России стремительно растет количество инфекций, вызванных штаммами микроорганизмов, устойчивыми к резервным антибактериальным препаратам [2], что может быть сопряжено с высокой летальностью [3]. Известно, что использование антибиотиков, в особенности не направленных непосредственно на возбудителя инфекции, ведет к селекции устойчивых штаммов микроорганизмов, наиболее выраженной у ослабленных больных [4], поэтому особенно важно своевременно оценивать эффективность эмпирической терапии и проводить ее коррекцию.

Стандартные методы оценки тяжести *системной воспалительной реакции* (СВР) при инфекционном процессе включают в себя определение общего лейкоцитоза и формулы крови, а также *С-реактивного белка* (СРБ) и прокальцитонина [5], из которых прокальцитонин обладает наибольшей специфичностью к бактериальным инфекциям [6]. Тем не менее, сохраняется проблема недостаточной специфичности этих методов. Так, концентрации СРБ увеличиваются при многих воспалительных

процессах, включая аутоиммунные [7], а при высокой чувствительности специфичность прокальцитонина для выявления бактериальной инфекции составляет всего 50% [8].

Таким образом, продолжается поиск новых маркеров, позволяющих своевременно и точно диагностировать жизнеугрожающую бактериальную инфекцию. Наиболее многообещающим маркером в научной литературе называют пресепсин. На мембране моноцитов и макрофагов экспрессируется гликопротеин, называемый *кластером дифференциации 14* (CD14) [9]. При контакте клеток с микроорганизмами CD14 распознает иммунный ответ на бактериальную инфекцию и запускает сигнальный провоспалительный каскад. При воспалении протеазы плазмы приводят к образованию растворимых фрагментов CD14 (sCD14), один из которых и назван пресепсином, так как в норме присутствует в крови в очень малых количествах [10]. Опыт клинического использования этого маркера продолжает накапливаться.

Целью нашего исследования было проанализировать взаимосвязь значений пресепсина с краткосрочной динамикой состояния пациентов с нозокомиальной инфекцией, а также соотнести эти значения с традиционными маркерами СВР в наблюдательном неэкспериментальном исследовании.

### Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Средний возраст	62±14 лет
Мужчины	56% (n=22)
Основное заболевание:	
ОАСНК	26% (n=10)
АКШ/МКШ или протезирование клапана	10% (n=4)
прооперированное онкологическое заболевание	8% (n=3)
хирургическая патология органов брюшной полости	23% (n=9)
хирургическая патология бронхов и легких	3% (n=1)
пиелонефрит	10% (n=4)
инфекция костей и мягких тканей	5% (n=2)
пневмония	23% (n=9)

### Материал и методы

Набор пациентов проводили в период с декабря 2013 г. по июнь 2014 г. В исследование включали пациентов с подтвержденной или подозреваемой нозокомиальной инфекцией различной локализации, получающих эмпирическую или этиотропную антибактериальную терапию. По клиническим показаниям (подозрение на генерализацию инфекционного процесса) на разных этапах терапии этим пациентам назначали комплекс лабораторных исследований на выявление признаков СВР. В ходе обследования определяли следующие показатели: пресепсин, прокальцитонин, СРБ, общее число лейкоцитов, процентная доля всех нейтрофилов, процентная доля палочкоядерных нейтрофилов. Концентрацию пресепсина определяли на автоматизированном приборе для хемилюминесцентного иммунологического анализа Pathfast с помощью тест-системы Pathfast® presepsin (Mitsubishi Chemical Medience Corporation). Решения о коррекции терапии принимали по традиционным клиническим показателям (формула крови, прокальцитонин) и клинической ситуации.

В дальнейшем ретроспективно оценивали динамику клинического состояния в течение трех суток после каждого этапа лабораторных исследований по следующим критериям: наличие или отсутствие прогрессирования полиорганной недостаточности, наличие или отсутствие необходимости в инотропной поддержке, наличие или отсутствие угнетения сознания, наличие или отсутствие увеличения числа лейкоцитов в крови выше исходных значений или уменьшения числа лейкоцитов крови ниже  $4 \times 10^9/\text{л}$ , наличие или отсутствие увеличения температуры тела выше  $38^\circ\text{C}$ . Наличие одного или

нескольких из указанных показателей расценивалось как критерий ухудшения состояния.

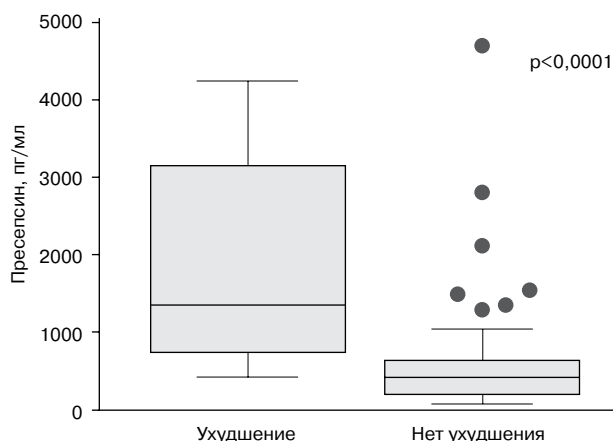
Стандартизованные шкалы не использовали в связи с наблюдательным характером исследования и отсутствием ряда необходимых показателей у некоторых пациентов. Помимо тяжести состояния в течение трех дней после анализа регистрировали смерть пациентов от инфекционного заболевания в течение недели после проведения каждого анализа.

Все числовые и категориальные данные анализировали как непараметрические величины, корреляционный анализ проводили с помощью теста Спирмена, сравнение средних величин — с помощью теста Манна-Уитни. Чувствительность и специфичность определения пресепсина для прогнозирования ухудшения состояния больных в ближайшие трое суток оценивали с помощью теста Фишера.

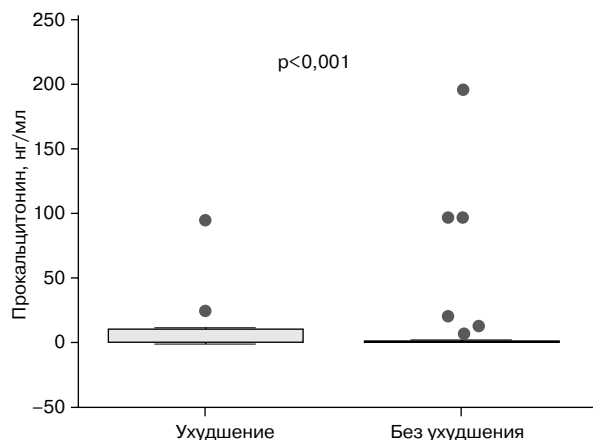
### Результаты исследования

В результате наблюдательного неинтервенционного исследования было проанализировано 71 измерение комплекса лабораторных маркеров СВР у 39 пациентов, среди них: 61% в отделениях ОРИТ (43 измерения), 30% в хирургических отделениях (21 измерение) и 24% в терапевтических отделениях (17 измерений). Характеристики пациентов представлены в таблице.

Клиническое ухудшение состояния в течение трех суток после анализа наблюдалось в 20 случаях (28%); улучшение — в 39 (55%), в остальных 12 случаях (17%) состояние оставалось без динамики. В ходе наблюдения в 6 случаях была зарегистрирована смерть пациентов по причине инфекционного процесса в течение 1 недели после анализа.

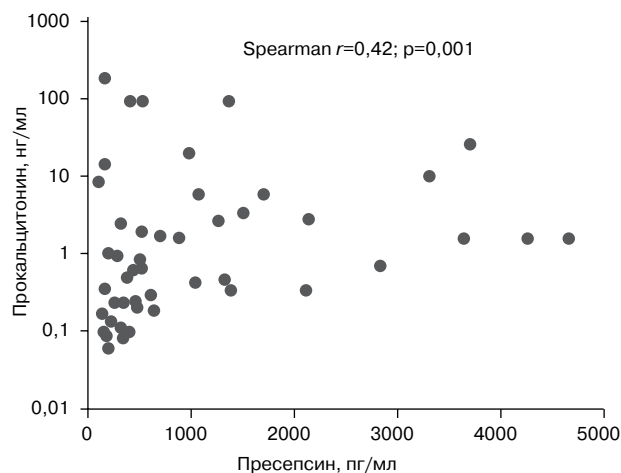


**Рис. 1.** Концентрации пресепсина у пациентов с ухудшением и без ухудшения состояния в течение трех суток после анализа (тест Манна-Уитни).

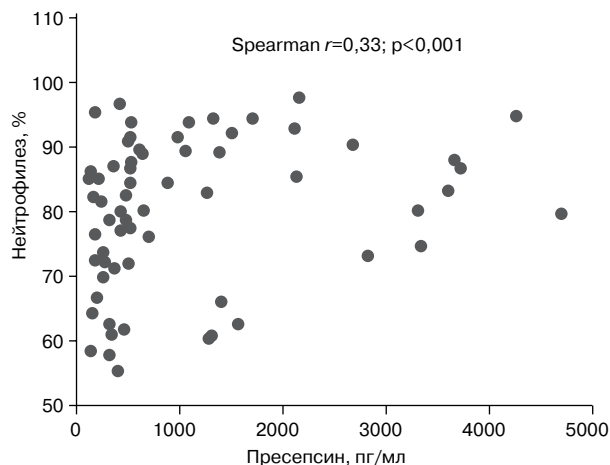


**Рис. 2.** Концентрации прокальцитонина у пациентов с ухудшением и без ухудшения состояния в течение трех суток после анализа (тест Манна-Уитни).

Значения пресепсина были значимо выше и составляли 1365 [742; 3147] пг/мл у пациентов, состояние которых ухудшилось в последующие трое суток, по сравнению с 440 [230; 640] пг/мл у пациентов без ухудшения ( $p < 0,0001$ ) (рис. 1). Соответствующие значения прокальцитонина составили 2,67 [1,5; 10,5] нг/мл перед ухудшением клинического состояния и 0,43 [0,16; 1,97] нг/мл без ухудшения ( $p < 0,001$ ) (рис. 2). В 7 случаях в группе пациентов без ухудшения состояния наблюдали чрезмерно высокие значения обоих, либо одного из двух показателей (аутлайеры) (рис. 1 и 2). Значения пресепсина и прокальцитонина умеренно, но значимо коррелировали между собой (Spearman  $r = 0,43$ ;  $p = 0,002$ ) (рис. 3). Показатели других маркеров в этих группах больных не различались. В несколько меньшей степени значения пресепсина коррелировали



**Рис. 3.** Взаимосвязь концентраций прокальцитонина и пресепсина.



**Рис. 4.** Взаимосвязь концентраций пресепсина и относительного количества нейтрофилов.

с общим нейтрофилезом в процентном выражении (Spearman  $r = 0,33$ ;  $p < 0,001$ ) (рис. 4). Корреляции с другими маркерами — СРБ, общий лейкоцитоз, относительное количество палочкоядерных нейтрофилов — не наблюдалось. Значения пресепсина, так же как прокальцитонина, не были связаны со смертью пациентов от инфекции в течение недели.

С наибольшей чувствительностью ухудшение состояния в ближайшие трое суток прогнозировали значения пресепсина  $> 1000$  пг/мл ( $p = 0,0002$ , чувствительность 0,63; специфичность 0,85). В то же время уровень прокальцитонина ( $> 2$  нг/мл) прогнозировал ухудшение состояния с чувствительностью 0,5 и специфичностью 0,79 ( $p = 0,05$ ). Следует отметить, что повышение прокальцитонина  $> 0,5$  нг/мл отмечалось во всех случаях.

## Обсуждение результатов

Использование маркеров, подтверждающих наличие или отсутствие активной бактериальной инфекции, является принципиально важным как для непосредственного исхода заболевания, так и для предотвращения избыточной антибактериальной терапии у пациентов, в ней не нуждающихся. Известно, что избыточное использование антибиотиков ведет к росту устойчивости микроорганизмов, таким образом уменьшая шансы на излечение у пациентов с нозокомиальными инфекциями [11, 12]. В 70–80-е годы прошлого столетия в качестве такого маркера большую популярность приобрел С-реактивный белок, позднее — прокальцитонин. Поиски новых маркеров продолжаются и включают растворимый *триггерный рецептор миелоидных клеток-1* (sTREM-1), растворимый плазминогеновый рецептор урокиназного типа (suPAR), проадреномедуллин (ProADM) и пресепсин [9].

Пресепсин в последние годы привлек значительное внимание. Так, в исследовании М. Behnes с соавт. пресепсин позволял прогнозировать тяжесть сепсиса у реанимационных больных более эффективно, чем прокальцитонин, интерлейкин-6, С-реактивный белок и общее количество лейкоцитов. При этом диагностической значимостью для сепсиса обладали значения  $\geq 500$  пг/мл, тяжелого сепсиса —  $\geq 600$  пг/мл, септического шока —  $\geq 700$  пг/мл, хотя и с небольшой статистической значимостью ( $p < 0,05$ ) [13]. Также в этом исследовании пресепсин обладал прогностической значимостью в отношении смерти по всем причинам у пациентов с сепсисом и септическим шоком. Более высокие значения пресепсина были обнаружены у пациентов с подтвержденной бактериальной инфекцией в сравнении с пациентами с признаками СДН, но без убедительных признаков инфекции в итальянском исследовании М. Ulla с соавт. [14]. Причем именно высокие значения пресепсина, но не прокальцитонина коррелировали с летальным исходом в течение 6 дней.

Подобные данные подтвердились и в исследовании, выполненном в Китае, где пресепсин с большей чувствительностью, чем прокальцитонин, позволял диагностировать и стратифицировать по степени тяжести сепсис [15].

В нашем исследовании мы продемонстрировали более высокие уровни пресепсина у пациентов, клиническое состояние которых ухудшилось в ближайшие трое суток независимо от лабораторного

подтверждения бактериального инфекционного процесса. Значения прокальцитонина были повышены у всех пациентов с признаками СВР, что сделало этот маркер менее значимым для прогнозирования динамики состояния в исследованной нами популяции. В большинстве этих исследований, так же как и в ряде отечественных, пороговые значения пресепсина, позволяющие отделить пациентов с инфекционными осложнениями, составляли 500–700 пг/мл [13–16]. В нашем исследовании наибольшей прогностической ценностью обладали значения пресепсина более 1000 пг/мл. Это может быть объяснено тем, что в исследование включали пациентов с уже имеющимся подозрением на инфекционный процесс, а не всех пациентов без исключения. Таким образом, пресепсин мог разграничивать пациентов с более тяжелым состоянием, что совпадает с результатами В. Liu и соавт. [15]. Так же, как и в других исследованиях, мы выявили большую прогностическую значимость пресепсина по сравнению с традиционным маркером сепсиса — прокальцитонином [8].

Метаанализы существующих исследований говорят о том, что значимость прокальцитонина для разделения пациентов с сепсисом и небактериальной СВР достаточно низка со средней чувствительностью 77% и специфичностью 79% [17]. Однако прокальцитонин остается наиболее изученным параметром, позволяющим руководствоваться им для принятия решения об отмене проводимой антибактериальной терапии, что также подтверждено результатами метаанализа [18]. Во всех упомянутых ранее исследованиях, так же как и в нашем наблюдении, были пациенты без тяжелой бактериальной инфекции, но тем не менее с высокими уровнями пресепсина (аутлайеры), что говорит о том, что к данному тесту следует относиться с достаточной критикой при его применении в рутинной клинической практике, а также о том, что его клиническую значимость еще предстоит оценить в крупных исследованиях на разных популяциях пациентов. Основным ограничением в нашем исследовании был его неконтролируемый характер, а также неоднородность и небольшая величина исходной популяции, что не позволяет определить популяцию, для которой можно использовать полученные прогностические значения пресепсина. Для решения этих вопросов, а также для валидации клинической ценности использования этого маркера, необходимо проведение контролируемых исследований.

## Литература

1. Van Boeckel T.P., Gandra S., Ashok A., et al. Global antibiotic consumption 2000 to 2010: an analysis of national pharmaceutical sales data. *Lancet Infect Dis* 2014; 14(8):742-50.
2. Эдельштейн М.В., Склеенова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(2):132-52.
3. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2012; 14(1):67-73.
4. Wright G.D. The origins of antibiotic resistance. *Handb Exp Pharmacol* 2012; 211:13-30.
5. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. *Клинико-лабораторный консилиум* 2009; 1:34-48.
6. Mehanic S., Baljic R. The importance of serum procalcitonin in diagnosis and treatment of serious bacterial infections and sepsis. *Mater Sociomed* 2013; 25(4):277-81.
7. Beygi S., Lajevardi V., Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: a review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6):700-11.
8. Vincent J., Beumier M. Diagnostic and prognostic markers in sepsis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2013; 11(3):265-75.
9. Henriquez-Camacho C., Losa J. Biomarkers for sepsis. *Biomed Res Int. Hindawi Publishing Corporation* 2014; Article ID 547818.
10. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18(6):891-7.
11. McGowan J.E. Resistance in nonfermenting gram-negative bacteria: multidrug resistance to the maximum. *Am J Med* 2006; 119(6 Suppl 1): S29-36.
12. Chandy S.J., Naik G.S., Balaji V., Jeyaseelan V., Thomas K., Lundborg C.S. High cost burden and health consequences of antibiotic resistance: the price to pay. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8(9):1096-102.
13. Behnes M., Bertsch T., Lepiorz D., 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(5):507.
14. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M., et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study. *Crit Care* 2013; 17(4):R168.
15. Liu B., Chen Y-X., Yin Q., Zhao Y-Z., Li C-S. Diagnostic value and prognostic evaluation of presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17(5): R244.
16. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т., Абрамян М.В., Подщеколдина О.О., Ярустовский М.Б. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология* 2013; 3:30-5.
17. Tang B.M.P., Eslick G.D., Craig J.C., McLean A.S. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7(3):210-7.
18. Schuetz P., Müller B., Christ-Crain M., et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498.