

*На правах рукописи*



**МАЛИНИНА**

**Дарья Анатольевна**

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БИОМАРКЕРОВ ИНФЕКЦИИ  
У ПАЦИЕНТОВ В ОТДЕЛЕНИЯХ РЕАНИМАЦИИ  
И ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ**

**3.1.12. Анестезиология и реаниматология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**Санкт-Петербург – 2023**

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научный руководитель:**

**Шлык Ирина Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Гусаров Виталий Геннадьевич** - доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии института усовершенствования врачей; главный врач стационара.

**Попов Дмитрий Александрович** – профессор РАН, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом клинической лабораторной диагностики ИПКВК и ПО.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (г. Кемерово).

Защита диссертации состоится «15» мая 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «\_\_\_» 2023 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы исследования**

По данным инфографики Global Sepsis Alliance ежегодно во всем мире регистрируется порядка 47-50 миллионов случаев сепсиса, из которых 11 миллионов заканчиваются летальным исходом (URL: [www.global-sepsis-alliance.org](http://www.global-sepsis-alliance.org)). Сепсис диагностируется у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии примерно в 20% случаев (Гельфанд Б.Р. и др., 2007; Namas R. et al., 2012). Признаки синдрома системной воспалительной реакции (CCBP), характерные для инфекционного процесса и синдром полиорганной дисфункции (СПОД) – как одного из двух необходимых критериев постановки диагноза сепсис, неспецифичны и могут присутствовать у многих пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии. В связи с этим, дифференциальный диагноз сепсиса с другими состояниями, сопровождающимися органной дисфункцией, затруднен.

### **Степень разработанности темы исследования**

Для подтверждения диагноза сепсис, решения вопроса о назначении антибактериальной терапии, ключевой является задача диагностики инфекции, как причины развития СПОД. На сегодняшний день не существует тестов «золотого стандарта» для прикроватной диагностики сепсиса. В связи с этим изучение возможностей экспресс-диагностики инфекции, оценка информативности различных биомаркеров для решения этой задачи сохраняет свою актуальность (Marshall J.C. et al., 2009; Pierrakos C. et al., 2010).

### **Цель исследования**

Изучить информационную и прогностическую значимость биомаркеров инфекции у пациентов с синдромом системного воспалительного ответа и синдромом полиорганной дисфункции различного генеза.

### **Задачи исследования**

1. Изучить информационную значимость пресепсина в сравнении с традиционно используемыми биомаркерами – прокальцитонином, С-реактивным белком.
2. Установить преимущества и недостатки пресепсина, прокальцитонина при оценке природы системного воспалительного ответа и синдрома полиорганной дисфункции при критических состояниях разной этиологии.
3. Провести сравнительную характеристику диагностической значимости прокальцитонина, С-реактивного белка, проадреномедуллина у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19.
4. Определить информационную значимость проадреномедуллина для прогностической оценки тяжести течения заболевания и его исхода.

### **Научная новизна исследования**

Показано, что пресепсин для диагностики бактериальной инфекции и сепсиса обладает большей чувствительностью и специфичностью в сравнении с другими биомаркерами (ПКТ, СРБ).

Определено, что пресепсин является информативным биомаркером инфекции у пациентов с нейтропенией. Показано, что в отличие от прокальцитонина у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек могут наблюдаться ложноположительные

значения пресепсина, что ограничивает его применение для исключения инфекции у пациентов данной группы.

Установлено, что у пациентов после высокотравматичных оперативных вмешательств без признаков бактериальной инфекции в первые сутки определяется повышение как пресепсина, так и прокальцитонина. Однако динамика изменения уровня пресепсина в послеоперационном периоде не превышает диагностический порог, подтверждающий развитие системной инфекции.

Проведена сравнительная характеристика биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получавших различные варианты противовоспалительной терапии. Показано, что у пациентов, получающих терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 при присоединении бактериальной инфекции, уровень прокальцитонина не достигает рекомендованных диагностических значений. Впервые определена точка cut-off (0,17 мкг/л) прокальцитонина у пациентов с НКИ (COVID-19), получающих терапию моноклональными антителами к рецепторам ИЛ-6 (МАТ) для подтверждения присоединения бактериальной инфекции. Показано, что уровень проадреномедуллина при развитии тяжелых форм НКИ значимо не изменялся при присоединении бактериальной инфекции, что ограничивает его использование для дифференциальной диагностики и решении вопроса о назначении антибактериальной терапии.

Показано, что повышение проадреномедуллина коррелирует с тяжестью течения инфекционного процесса и исходом заболевания. Определена точка cut-off проадреномедуллина для оценки риска развития неблагоприятного исхода.

На основе полученных данных разработаны прогностических модели исхода НКИ тяжелого течения.

### **Практическая значимость исследования**

Результаты научно-исследовательской работы востребованы в практике отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для дифференциальной диагностики причин развития системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции в различных клинических ситуациях. Данные, полученные в настоящем исследовании, используются в процессе последипломного обучения врачей анестезиологов-реаниматологов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

### **Методология и методы исследования**

Диссертационная работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины в дизайне ретро- и проспективного исследования. В исследовании использовались клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Объект исследования – пациенты, находящиеся в отделениях реанимации и интенсивной терапии с признаками ССВР и/или СПОД, возраст которых более 18 лет. Предмет исследования – биомаркеры инфекции (С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин, проадреномедуллин).

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Наибольшей информативностью для подтверждения развития бактериальной инфекции у пациентов в ОРИТ обладает пресепсин и прокальцитонин. Ограничениями использования пресепсина, как биомаркера бактериальной инфекции, является

нарушение выделительной функции почек с развитием острого почечного повреждения/хронической болезни почек тяжелой степени (ХБП).

- Прокальцитонин может быть использован для исключения или подтверждения бактериальной ко- и суперинфекции у пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19). Ограничением использования прокальцитонина, как биомаркера бактериальной инфекции является антицитокиновая терапия моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6 и его рецепторам. Повышение ПАДМ у пациентов в ОРИТ наблюдалось как при развитии вирусной пневмонии, так и бактериальной. Его повышение ассоциировано с тяжестью течения заболевания, максимальных значений он достигает у пациентов с септическим шоком и в группе «умерших» больных.
- ПАДМ показывает высокую прогностическую значимость для оценки тяжести заболевания и риска развития летального исхода, в том числе и у пациентов с COVID-19.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, современными методами исследования и статистического анализа, теоретическим обоснованием полученных результатов. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием современных методов обработки информации.

### **Апробация результатов**

Основные положения диссертации доложены на 2-ом Конгрессе с международным участием «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2019); Научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2021); 16-й Всероссийской конференции «Проблема инфекции при критических состояниях» (Москва, 2021); Всероссийской конференции с международным участием «COVID19 – экспертный опыт работы в условиях пандемии. Все о диагностике, профилактике, лечении, реабилитации пациентов» (Весенняя сессия) (Москва, 2022).

По теме исследования опубликовано 4 научных работы, все 4 из них представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 публикация в журнале, входящем в международную базу данных Scopus.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 105 страницах машинописного текста и состоит из введения, трех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы, включающего 141 библиографический источники (19 отечественных и 122 зарубежных авторов). Диссертация содержит 9 таблиц, находящихся в тексте, 23 рисунка.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы исследования**

**Дизайн исследования.** Исследование носило ретроспективно-проспективный характер. Всего на различных этапах исследования обследовано 184 пациента реанимационного профиля.

На ретроспективном этапе провели сопоставительную оценку пресепсина по сравнению с прокальцитонином и С-реактивным белком у 65 хирургических больных с признаками системной воспалительной реакции и/или полиорганной дисфункцией, которые проходили лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова с 2016-2017 год. Этим пациентам выполнялись плановые (n=38) и экстренные (n=27) оперативные вмешательства.

Проспективно для определения диагностической значимости пресепсина, как биомаркера инфекции у пациентов со сниженной скоростью клубочковой фильтрации, с лейкопенией, а также больных перенесших высокотравматичные оперативные вмешательства в исследование включались пациенты с хронической болезнью почек 5 стадии на заместительной почечной терапии гемодиализом (ЗПТ ГД) (n=17), гематологические больные с панцитопенией (n=8), пациенты после кардиохирургических операций (n = 20), которые выполнялись как в условиях искусственного кровообращения, так и без него (of pump).

Для определения диагностической значимости биомаркеров у пациентов с Новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в исследование проспективно включено 56 пациентов (n=56).

Изучение возможности использования ПАДМ для прогностической оценки тяжести течения заболевания и его исхода проводилось в группе пациентов с НКИ (n=56) и 18 пациентах хирургического (n=10) и онкогематологического (n=8) профиля, разделенных на подгруппы «выжил» и «умер». Для определения референтных значений ПАДМ была сформирована контрольная группа, состоящая из «здоровых» добровольцев (n=12).

Инфекционные осложнения регистрировались у большей части пациентов нашего исследования, за исключением группы кардиохирургических больных. За время одной госпитализации у пациентов могли развиваться нескольких эпизодов инфекции, каждый из которых регистрировался отдельно. Пациенты разделены на подгруппы: больных с ССВР неинфекционного генеза, с локальной инфекцией и сепсисом. У больных с НКИ COVID-19 разделение проводилось на группы пациентов с «вирусной инфекцией» (n=35) и пациентов с «бактериальным сепсисом» (n=21). Подтверждение диагноза инфекции основывалось на данных, полученных в ходе операции и результатов инструментальных, клинико-лабораторных, микробиологических исследований. Включение в группу сепсиса проводилось согласно дефинициям концепции Sepsis-3 (Singer M. et al., 2016).

У больных после хирургических вмешательств (n=65) с клиническими признаками системного воспаления и/или множественной органной дисфункции на протяжении всего периода госпитализации развилось всего 139 эпизодов «инфекции», 84 из которых, согласно критериям SSC 2016 г. были трактованы, как сепсис, 55 – как локальная инфекция, а в 15 случаях проявления синдрома системной воспалительной реакции не были связаны с инфекционным процессом. К подгруппе «локальная инфекция» относились случаи (n=55), при которых регистрировались признаки синдрома системной воспалительной реакции, инфекционного генеза, не сопровождавшиеся проявлениями синдрома полиорганной дисфункции. Наиболее часто встречались случаи интраабдоминальной инфекции (36,4%) – перитонит, несостоятельность анастомозов, перфорации полых органов, абсцессы и др.

### **Методы исследования**

У всех пациентов анализировали:

1. Лабораторные показатели (клинического, биохимического, газового состава крови).
2. Выраженность синдрома системной воспалительной реакции (ССВР).

3. Выраженность органной дисфункции по шкале SOFA.
4. Тяжесть состояния пациентов с COVID-19 при поступлении в ОРИТ по шкале NEWS.
5. Исход заболевания.
6. При подозрении на инфекционный генез развития ССВР, СПОД проводилась оценка уровня различных биомаркеров инфекции (пресепсина, прокальцитонина, СРБ, ПАДМ).

Концентрацию прокальцитонина и ПАДМ определяли согласно технологии TRACE™ (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) при помощи автоматического биохимического анализатора B•R•A•H•M•S Kryptor Compact Plus. Концентрацию пресепсина изучали с использованием иммуно-хемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan).

### **Методы статистической обработки**

Для статистической обработки данных использовали программу IBM SPSS Statistics v. 20.0, 26.0, Microsoft Office Excel 2013. Определение нормальности распределения проводилось при помощи критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Данные описывались средним арифметическим (М) и 95% ДИ – доверительным интервалом, если значения соответствовали нормальному распределению. Медиану (Ме) и процентили (Рс) использовали, если полученные данные не подчинялись закону нормального распределения. Для сравнения данных в случае ненормального распределения применяли непараметрические критерии Уилкоксона, Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни. Для определения AUC ROC проводили ROC-анализ. Статистическую значимость для признаков, имевших различия между группами, определяли по уровню  $p<0,05$ . В группе пациентов с COVID-19 статистическую обработку данных проводили в системе компьютерной математики R версии 3.6.2. Оценку прогностической значимости ПАДМ проводили с помощью линейной регрессии.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **Диагностическая значимость различных биомаркеров для подтверждения инфекции у пациентов с ССВР/СПОД**

При анализе результатов исследования уровня биомаркеров у пациентов с развитием инфекции ( $n=55$ ) и сепсиса ( $n=84$ ) концентрация пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка оказалась выше, чем у пациентов с проявлениями ССВР неинфекционной природы ( $n=15$ ). Медиана пресепсина у пациентов без инфекции равна  $2,7 \text{ пг/мл} \times 10^2$ , при присоединении бактериальной инфекции Ме значимо выше –  $5,01 \text{ пг/мл} \times 10^2$  ( $p<0,05$ ). При присоединении инфекции значимо нарастает и уровень прокальцитонина: Ме 0,9 мкг/л у пациентов с ССВР неинфекционного генеза; Ме 2,8 мкг/л при присоединении инфекции ( $p<0,05$ ) (рисунок 1).

У пациентов с ССВР неинфекционного генеза концентрация прокальцитонина была изначально выше референтных значений, принятых производителем ( $<0,5 \text{ мкг/л}$ ). Вероятнее всего это связано с тем, что в эту выборку так же включались пациенты после плановых и экстренных оперативных вмешательств.

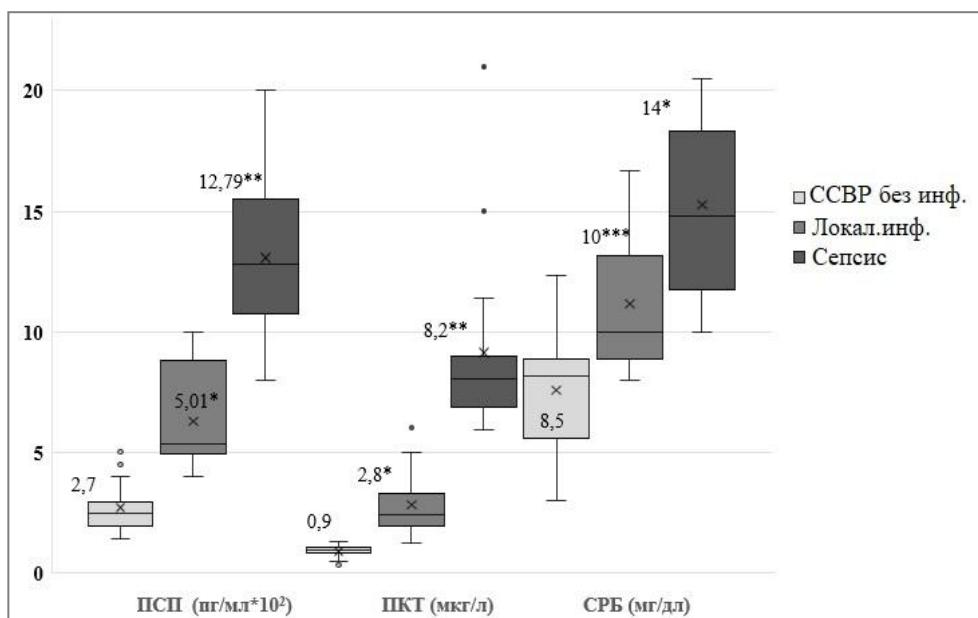


Рисунок 1 – Медианы концентрации биомаркеров инфекции у больных хирургического профиля (n=154)

Примечания – 1) концентрации пресепсина и СРБ представлены в  $\text{pg}/\text{мл} \times 10^2$  и в  $\text{мг}/\text{дл}$  соответственно для удобства демонстрации данных на сводной гистограмме; 2) \* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями «CCBP без инфекции»  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до «CCBP без инфекции»  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* – различия статистически недостоверны в сравнении со значениями «CCBP без инфекции»  $p = 0,09$ .

Уровень СРБ так же повышался у пациентов с инфекцией ( $Мe 10 \text{ мг}/\text{дл}$ ) по сравнению с группой ССВР неинфекционного генеза ( $Мe 8,5 \text{ мг}/\text{дл}$ ), однако межгрупповые различия не были достоверны ( $p=0,09$ ). Таким образом, пресепсин и прокальцитонин показали наибольшую диагностическую ценность для подтверждения инфекции, чем концентрации С-реактивного белка. Причем более высокую чувствительность и специфичность для диагностики инфекции показал пресепсин (рисунок 2), AUC ROC составила 0,9 с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,83. Точка cut-off пресепсина для пациентов с инфекцией составила 572  $\text{pg}/\text{мл}$  (sen. 0,82; spec. 0,89); для пациентов с сепсисом площадь под кривой (AUC ROC) пресепсина составила 0,8, а точка cut-off 906  $\text{pg}/\text{мл}$  (площадь под кривой AUC 0,8; sen. 72%; specif. 73%). Прокальцитонин же для диагностики бактериальной инфекции демонстрирует меньшие показатели AUC ROC – 0,73 с чувствительностью 0,65 и специфичностью 0,79. Точка cut-off для пациентов с инфекцией составила 2,2  $\text{мкг}/\text{л}$  (sen. 0,65; spec. 0,7), при развитии сепсиса AUC 0,6, а точка cut-off у пациентов с сепсисом для прокальцитонина 4,7  $\text{мкг}/\text{мл}$  (площадь под кривой AUC 0,6; sen. 55%; specif. 66%) (рисунки 2, 3).

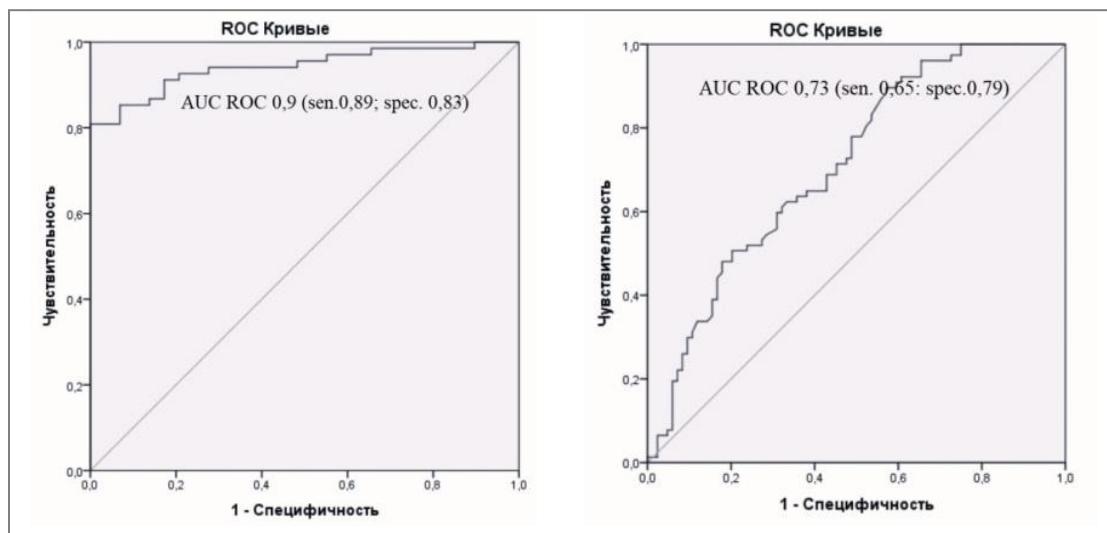


Рисунок 2 – Результаты ROC анализа оценки пресепсина и прокальцитонина у пациентов с бактериальной инфекцией

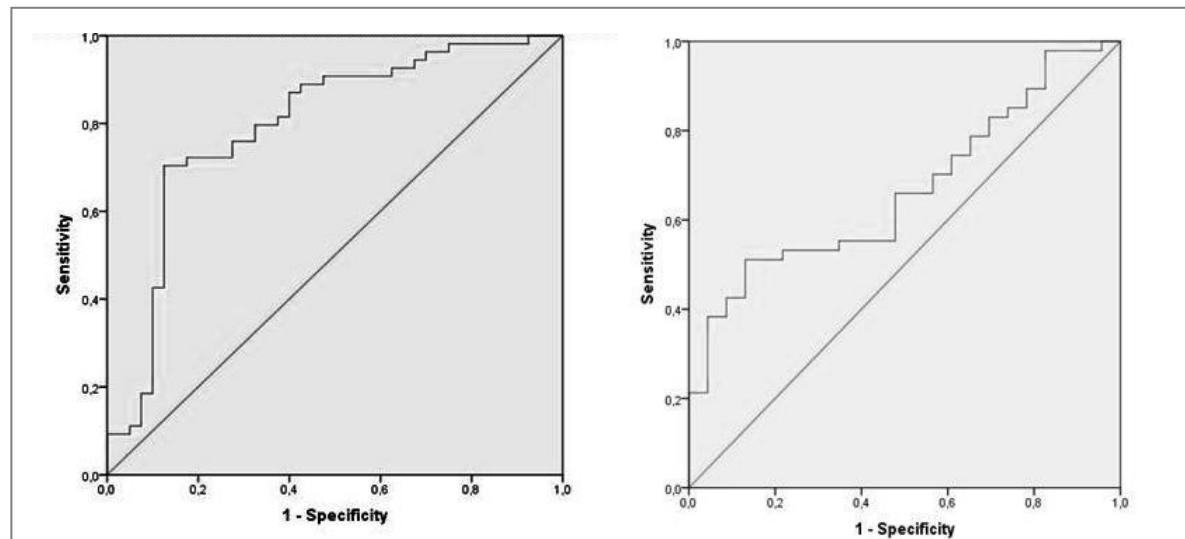


Рисунок 3 – ROC-кривые для оценки пресепсина и прокальцитонина у пациентов с сепсисом

ROC анализ показал невысокую площадь под кривой для СРБ ( $AUC \leq 0,4$ ), что говорит о низкой диагностической значимости этого показателя для подтверждения/исключения инфекционной природы воспалительной реакции и СПОД.

Так как пресепсин является фрагментом клеточного рецептора моноцитов, то с целью определения его информационной значимости у пациентов с панцитопенией в исследование включены пациенты онкогематологического профиля с инфекционными осложнениями ( $n=8$ ) с лейкопенией (Ме лейкоцитов – 0,4 (0,3; 0,5)). Ме пресепсина в подгруппе локальной инфекции ( $n=4$ ) была 324 (191;601) пг/мл, а у пациентов подгруппы с сепсисом ( $n=4$ ) – 3176 (1514-4837) пг/мл, что подтверждает возможность использования этого биомаркера у больных с цитопенией (рисунок 4).

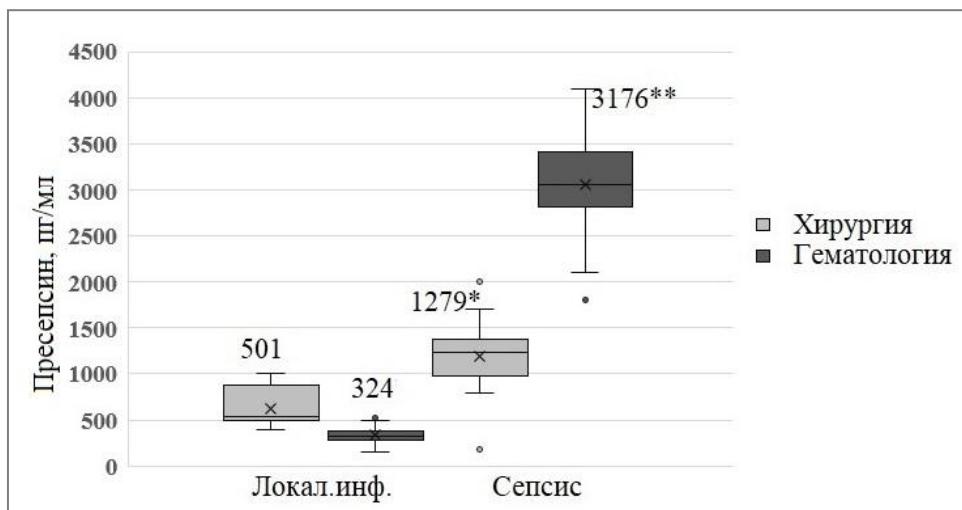


Рисунок 4 – Концентрация пресепсина при инфекционных осложнениях у пациентов хирургического и онкогематологического профилей

Примечание – \* – различие статистически значимо ( $p<0,05$ );

\*\* – различие статистически значимо ( $p<0,01$ ).

В рамках исследования была поставлена задача оценить, насколько ренальный механизм экскреции пресепсина может быть ограничением для его использования, как биомаркера бактериальной инфекции у больных с ОПП/ХБП. Согласно полученным данным, у пациентов с нарушенной выделительной функцией почек значения пресепсина в сыворотке крови были значимо выше, чем у пациентов с нормальной почечной функцией. В подгруппе «локальной инфекции» полученные значения ПСП в 4 раза выше (2021 (1233; 6267) пг/мл), чем у пациентов с нормальной выделительной функцией почек. А в подгруппе септических пациентов, получающих ЗПТ уровни пресепсина оказались выше в 8 раз (10876 (2030; 15972) пг/мл), чем у больных без заместительной почечной терапии гемодиализом (рисунок 5).

При проведении ROC анализа площадь под кривой AUC составила 0,8, что почти соответствовало значениям, полученным в группе пациентов без заместительной почечной терапии. Точка cut-off для пациентов с сепсисом, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом, соответствовала 2239 пг/мл, sen. 70%; specif. 70% (рисунок 6).

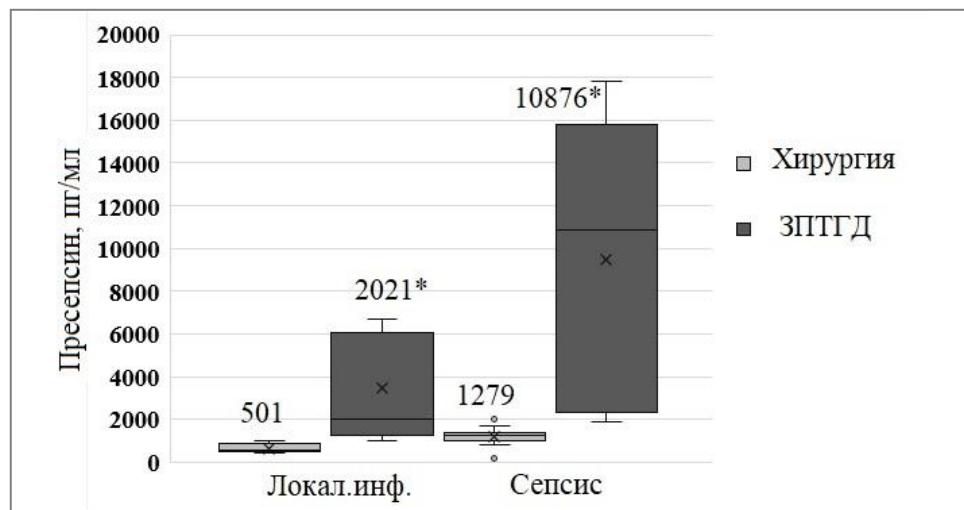


Рисунок 5 – Концентрация пресепсина у пациентов с инфекционными осложнениями с ЗПТГД и без ОПП/ХБП

Примечание – \* – различие статистически значимо ( $p<0,01$ ).

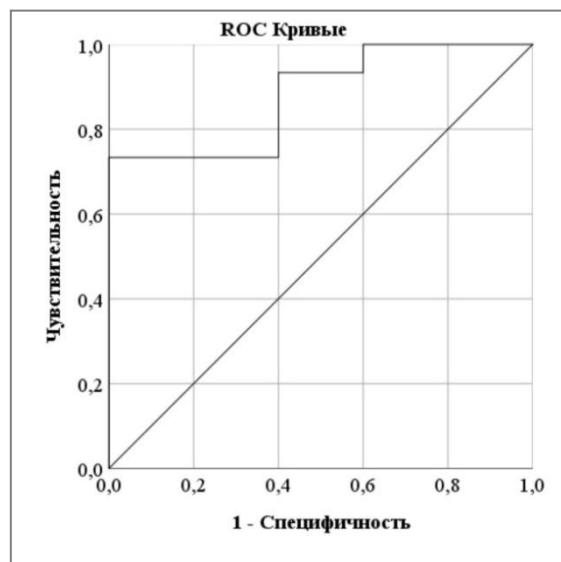


Рисунок 6 – ROC – кривая для пациентов с сепсисом на ЗПТГД

Увеличению уровня ПСП у пациентов, получающих заместительную почечную терапию гемодиализом (ЗПТГД) так же, может способствовать прямое взаимодействие клеток крови с компонентами диализного контура и диализными мембранами (Bommer J. et al., 1990; Skroeder N.R. et al., 1996) Активация циркулирующих мононуклеаров частицами диализного контура может привести к апоптозу, что в теории может способствовать появлению в кровотоке различных фрагментов этих клеток (Carracedo J. et al., 1995).

В отношении прокальцитонина, напротив, имеются данные о приемлемой его чувствительности и специфичности при диагностике инфекции у пациентов с различными стадиями ХБП, в том числе, находящихся на гемодиализе (Grace E. et al., 2014).

Синтез прокальцитонина является цитокин-опосредованным. Его повышение можно наблюдать при различных клинических ситуациях, не связанных с бактериальной инфекцией. Например, острый панкреатит, ожоги, тяжелые травмы и оперативные вмешательства и т.д. (Шлык И.В., 2009; Полушкин Ю.С. и др. 2017; Dornbusch H.J. et al., 2008;

Wojtaszek M. et al., 2014). Образование пресепсина не связано с предшествующей активацией провоспалительными цитокинами, с этим связана его более высокая специфичность, как биомаркера инфекции, но его динамика при травматичных хирургических вмешательствах изучена недостаточно.

Для оценки динамики пресепсина и прокальцитонина в периоперационном периоде включены 20 пациентов после операций на сердце, как в условиях искусственного кровообращения, так и off-ramp. У пациентов, оперированных в условиях ИК и без него различие показателей оказалось статистически незначимым. Данные проанализированы в общем массиве. Концентрация прокальцитонина у данных пациентов повышалась уже через 12 часов после оперативного вмешательства, а максимальные его значения регистрировались через 24 часа и соответствовали значениям, которые мы привыкли видеть при развитии системной бактериальной инфекции. Значения пресепсина также нарастили через 12 часов после оперативного вмешательства, однако через сутки наблюдалось снижение его концентрации в сыворотке крови пациентов. При этом, кратность повышения прокальцитонина была выше (в 22 раза), чем пресепсина (в 3 раза), и медиана пресепсина не выходила за рамки рекомендованных значений для подтверждения системной инфекции (рисунок 7). Схожие результаты продемонстрированы в исследовании НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского (Москва) (Попов Д.А. и др., 2013).

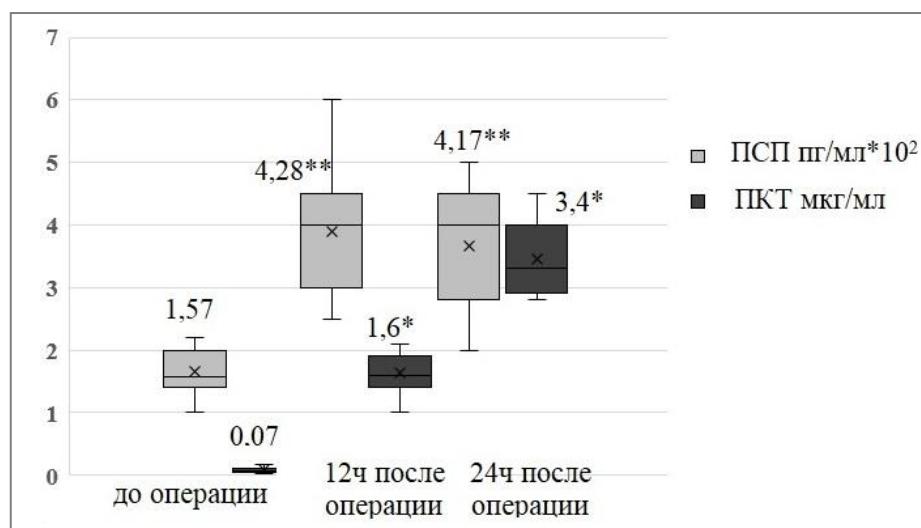


Рисунок 7 – Концентрация пресепсина и прокальцитонина у пациентов кардиохирургического профиля

Примечание – \* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,05$ ; \*\* – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до операции  $p \leq 0,01$ .

С целью изучения диагностической значимости ПАДМ для исключения инфекционных осложнений определялись концентрации проадреномедуллина сыворотки пациентов хирургического ( $n=10$ ) и гематологического профиля ( $n=8$ ), которые были так же разделены на подгруппы с локальной инфекцией ( $n=5$ ), сепсисом ( $n=5$ ) и септическим шоком ( $n=8$ ). В контрольной группе значения ПАДМ – 0,42 нмоль/л (0,39; 0,47); локальная инфекция 1,7 нмоль/л (1; 2,1); пациенты с сепсисом 5,51 нмоль/л (2,9; 6,2); с септическим шоком нмоль/л 9,8 (4,3; 10,1), различие статистически значимо ( $p < 0,05$ ) (рисунок 8). Для определения медианы нормальных значений проадреномедуллина (про-ADM, ПАДМ) была сформирована контрольная группа из здоровых добровольцев ( $n=12$ ).

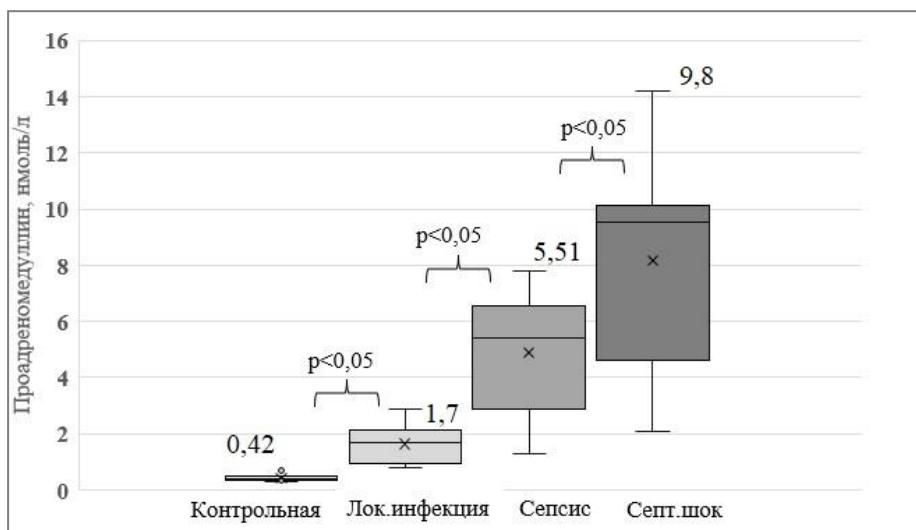


Рисунок 8 – Концентрация проадреномедуллина у пациентов с инфекцией общехирургического и гематологического профиля

Повышение уровней ПАДМ у пациентов с сепсисом соответствует накопленным данным и представлению о том, что основным местом синтеза ПАДМ являются эндотелиоциты, макрофаги, лимфоциты – клетки, которые принимают непосредственное участие в развитии воспалительного ответа, сепсиса. В подгруппе пациентов с сепсисом и септическим шоком наблюдается дальнейшее нарастание значений ПАДМ – при развитии сепсиса концентрации ПАДМ в 3,2 раза выше, чем при локальной инфекции, а при септическом шоке более, чем в 5,7 раз. Это подтверждает данные литературы о том, что повышение значений ПАДМ коррелирует с тяжестью течения заболевания, эндотелиальной дисфункцией, развитием синдрома полиорганной дисфункции (Struck J. et al., 2004; Marino R. et al., 2014).

Учитывая, что ПАДМ один из немногих биомаркеров, который коррелирует с тяжестью состояния больного, было принято решение проанализировать его уровень у пациентов с различным исходом заболеваний. Поскольку значимые межгрупповые различия в уровне ПАДМ у пациентов разных нозологий не были выявлены, дальнейший анализ проводился в общем массиве с учетом деления на группы в зависимости от выраженности инфекционного процесса. Уровень ПАДМ измерялся в каждой группе пациентов в момент подозрения на присоединение бактериальной инфекции. Как показал анализ результатов исследования, уровень ПАДМ в группе умерших (n=9) был значимо выше (Me 9,75 нмоль/л (2,9; 11)), чем в группе выживших (n=9) – Me 2,0 нмоль/л (0,9; 2,5),  $p = 0,0004$  уже на этапе диагностики инфекционного осложнения (рисунок 9).

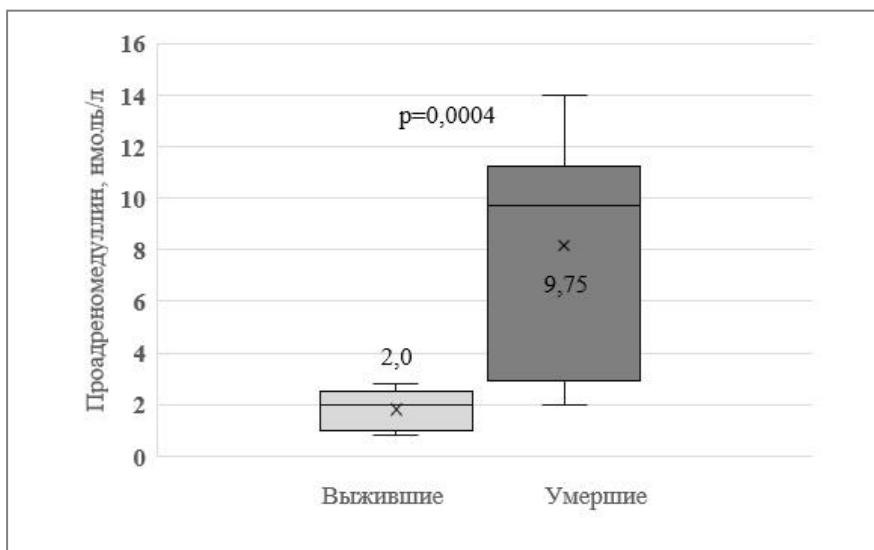


Рисунок 9 – Концентрация pro-ADM в группах выживших и умерших пациентов общехирургического и гематологического профиля

Полученные результаты исследования продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность пресепсина и прокальцитонина для диагностики бактериальной инфекции. Пресепсин так же может использоваться для исключения или подтверждения бактериальной инфекции у пациентов с цитопенией, однако у больных с нарушенной выделительной функцией почек могут наблюдаться его ложноположительные значения. У пациентов после оперативных вмешательств необходимо оценивать уровень пресепсина и прокальцитонина в динамике, так как в первые послеоперационные сутки наблюдается нарастание концентраций обоих биомаркеров.

#### **Диагностическая и прогностическая значимость биомаркеров бактериальной инфекции у пациентов с COVID - 19**

Особенностью патогенеза и течения НКИ COVID-19 является развитие «цитокинового шторма» (Rawson T. M. et al., 2020). Для ПКТ и ПАДМ характерен цитокин-опосредованный синтез, поэтому интересно проанализировать их динамику у пациентов с НКИ по сравнению с рутинно используемым СРБ и уровнем лейкоцитов/лимфоцитов (НЛО). На проспективном этапе в исследование включено 56 пациентов с подтвержденным диагнозом НКИ (COVID-19), разделенные на 2 группы: больных с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения и пациентов с COVID-19, осложненным развитием бактериального сепсиса.

При сопоставлении данных по группам видно (рисунок 10), что у пациентов с сепсисом (Группа 2) уровень ПАДМ, так же, как и уровень ПКТ, были значимо выше, чем в группе сравнения (Группа 1). Хотя медиана ПАДМ в группе 1 тоже была выше референсного значения и составляла 1,1 (0,5; 4,3) нмоль/л, однако у пациентов с сепсисом, осложнившим течение вирусной пневмонии, уровень ПАДМ повышался более существенно – до 2,8 (1,1; 5,7) нмоль/л и значимо ( $p=0,0019$ ).

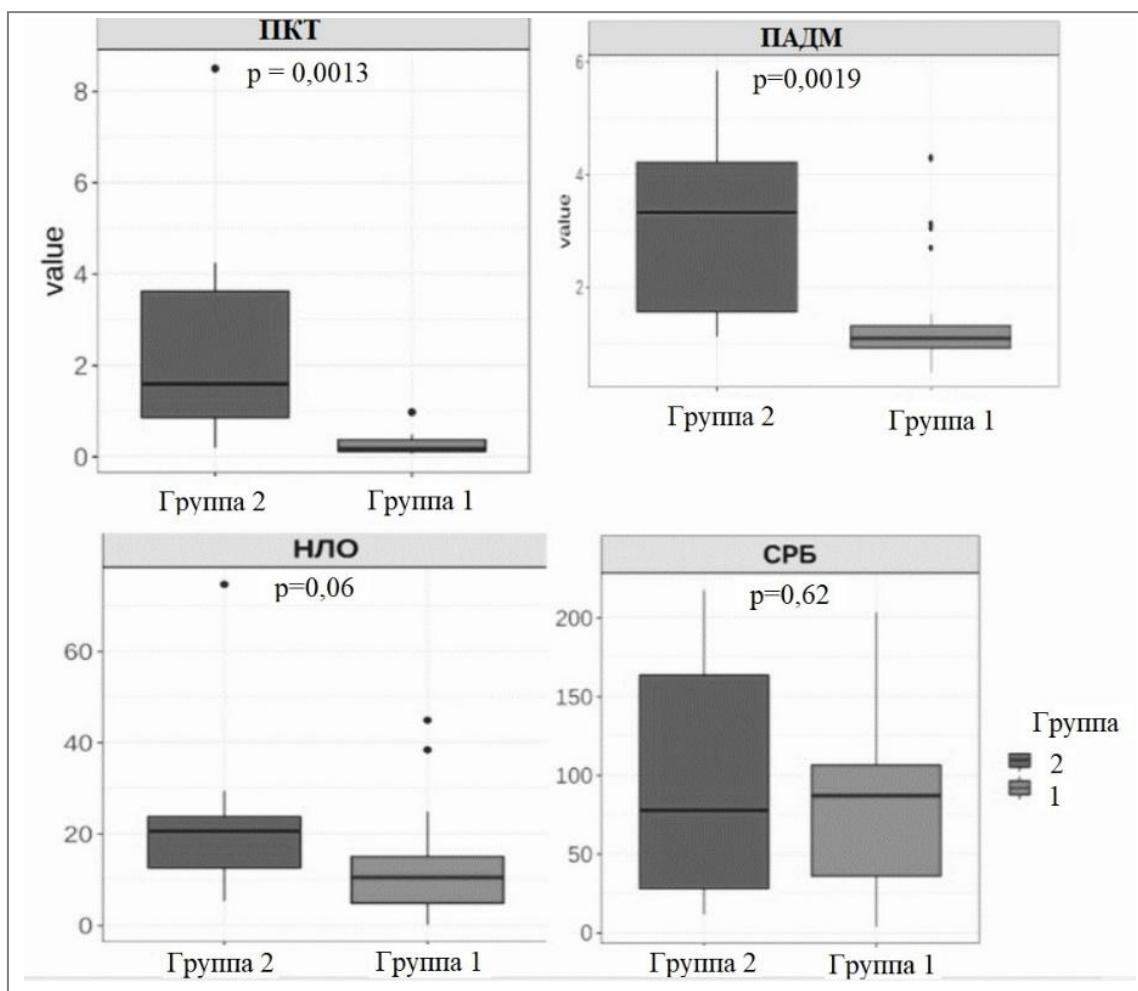


Рисунок 10 – Диаграммы размаха для проадреномедуллина, прокальцитонина, СРБ и НЛО у пациентов 1-й и 2-й групп на момент скрининга присоединения бактериальной инфекции

Группа 1 – пациенты без бак. инфекции (n=35); Группа 2 – с сепсисом (n=21).

При сопоставлении концентраций биомаркеров у пациентов с НКИ, ПКТ продемонстрировал диагностическую значимость как биомаркер воспаления бактериальной природы. При отсутствии сепсиса уровень ПАДМ тоже повышался (примерно на 30% от нормы), но это повышение было не значимым по сравнению с пациентами с НКИ без присоединения бактериальной инфекции. У пациентов с сепсисом данный показатель превышал норму более чем в 2,5 раза и значимо отличался от уровня ПАДМ у больных только с вирусной инфекцией. Информативность динамики СРБ является спорной на фоне применения антицитокиновой терапии препаратами моноклональных антител к рецептору ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$ . Расчет НЛО мы также не отнесли к весомым диагностическим тестам с учетом развития выраженной лимфопении на фоне тяжелой вирусной инфекции.

Отдельно стоит выделить пациентов, которые получали антицитокиновую терапию моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. При присоединении бак. инфекции у таких пациентов уровни прокальцитонина оставались низкими – максимум 0,3 мкг/л (рисунок. 11).

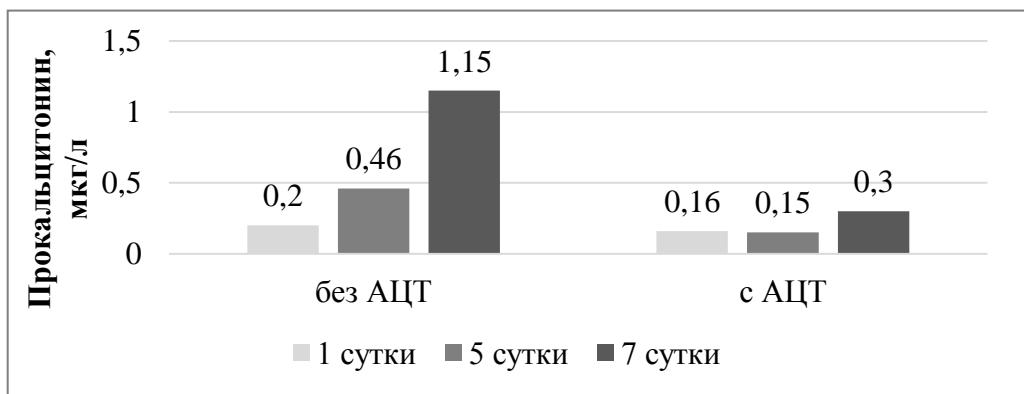


Рисунок 11 – Значения прокальцитонина у пациентов с инфекцией без и с- антицитокиновой терапией

Определена точка Cut-off для диагностики присоединения бактериальной инфекции у пациентов с антицитокиновой терапией моноклональными антителами (МАТ). Она оказалась значительно ниже уровня, рекомендованного инструкцией производителя (0,25 мкг/л) и методическими рекомендациями по лечению новой коронавирусной инфекции (0,5 мкг/л) и составила 0,17 мкг/л (sen. 75%; spec. 81%), AUC ROC 0,88 (рисунок 12).

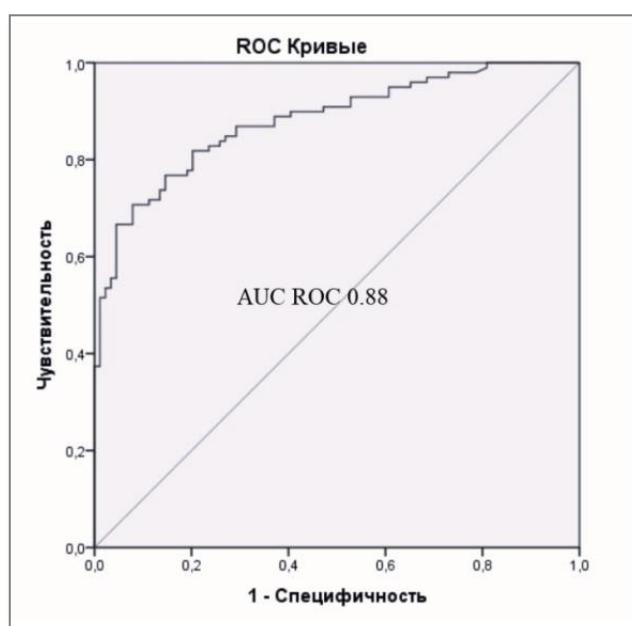


Рисунок 12 – Чувствительность и специфичность прокальцитонина для диагностики бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получающих АЦТ МАТ

В виду того, что уровень ПАДМ был повышен и у пациентов с вирусной инфекцией, для уточнения его значимости для диагностики бактериальной инфекции были отдельно проанализированы значения ПАДМ в подгруппах пациентов без- и с присоединением бактериальной инфекции (рисунок 13).

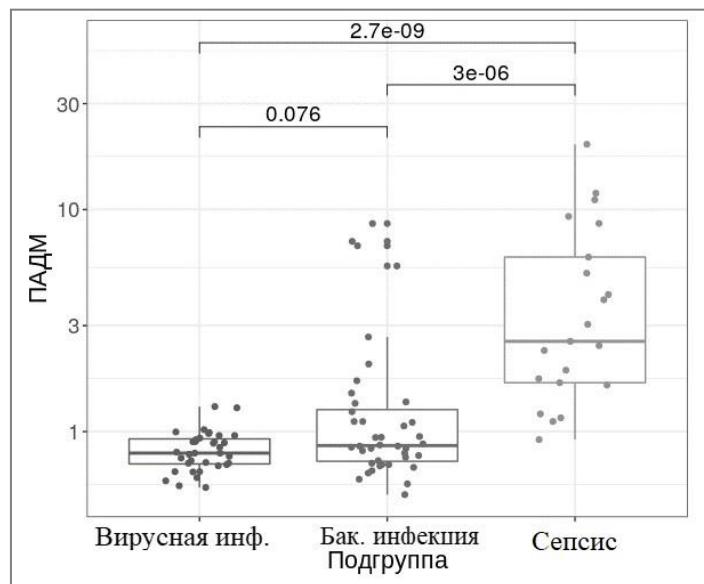


Рисунок 13 – ПАДМ в подгруппах пациентов с COVID-19

Примечания: Ме (25%; 75%); вирусная инфекция – 0,8 нмоль/л (0,71; 0,93); бак. инфекция – 0,87 нмоль/л (0,73; 1,26); бактериальный сепсис – 2,55 нмоль/л (1,66; 6,1).

При вирусной инфекции COVID-19 медиана уровня ПАДМ в сыворотке крови составила 0,8 нмоль/л (в 2 раза выше, чем в группе «здоровых добровольцев» – 0,42 нмоль/л). При присоединении вторичной бактериальной инфекции без сепсиса значимого прироста уровня ПАДМ по сравнению с пациентами с вирусной инфекцией не наблюдалось – 0,87 нмоль/л. Однако, при развитии сепсиса медиана ПАДМ в сыворотке крови достигала значений 2,55 нмоль/л. Различия были значимыми только между пациентами подгрупп с бактериальной, вирусной инфекцией и сепсисом. Повышение ПАДМ коррелировало с тяжестью состояния, достигая максимальных значений у пациентов с септическим шоком, что позволяет рассматривать ПАДМ как маркер тяжести состояния, органной дисфункции.

При сопоставлении данных между подгруппами выживших и умерших пациентов с COVID-19 (n=56), выявлена следующая картина: исходные уровни ПАДМ у выживших (n=29) и умерших (n=27) значимо различались: в группе выживших медиана была равна 0,99 (0,5; 3,14) нмоль/л, а в группе умерших – 2,70 (0,94; 5,86) нмоль/л ( $p<0,00007$ ) (рисунок 14).

У выживших пациентов динамика показателя имела линейное распределение в течение всего периода пребывания в ОРИТ. У умерших пациентов в течение 20 суток до летального исхода наблюдалась тенденция к значимому нарастанию показателя, который достигал максимума к конечной (нулевой) точке (рисунок 15).

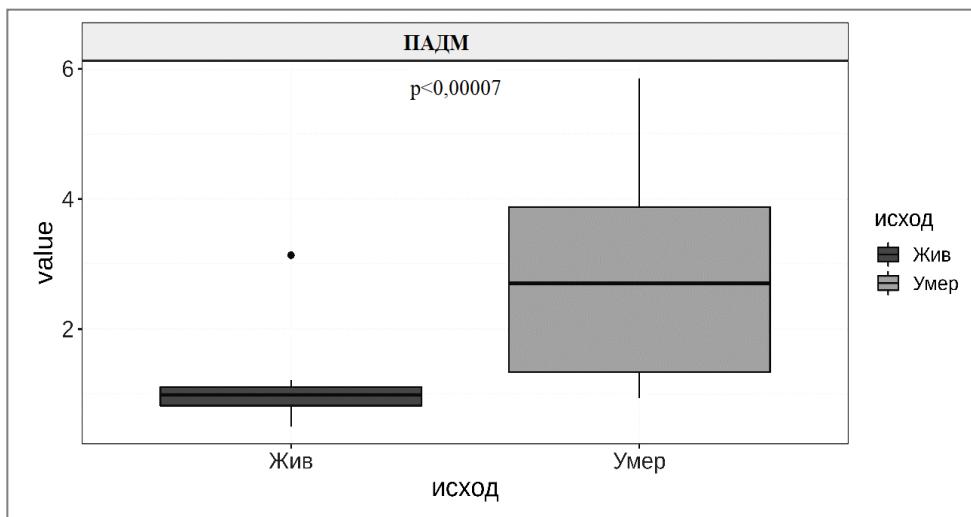


Рисунок 14 – Концентрация ПАДМ у выживших и умерших пациентов с НКИ

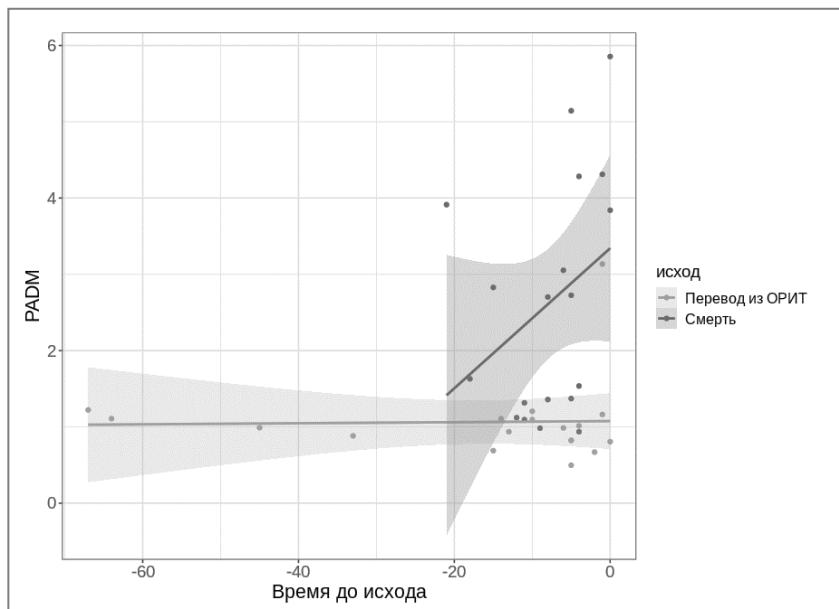


Рисунок 15 – Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших пациентов

Отчетливое нарастание уровня ПАДМ демонстрировало связь с исходом, поскольку межгрупповая разница его средних значений была очень близка к значимой ( $p=0,0674$ ). Аналогичные данные были получены зарубежными коллегами (Marilena Minieri et al., 2021) которые продемонстрировали в своем исследовании, что при повышении уровня ПАДМ выше порогового значения 1,105 нмоль/л отмечалось трехкратное увеличение летальности (OR 2,97; IC 1,7-528). Наглядно видно, что отсутствие повышения концентрации ПАДМ в течение госпитализации может свидетельствовать не только о стабильном течении и правильно выбранной тактике лечения, но и о благоприятном прогнозе заболевания. Напротив, нарастание концентрации ПАДМ может свидетельствовать о высокой вероятности неблагоприятного исхода, ассоциированного при COVID-19 с прогрессией вирусной и/или бактериальной инфекции.

Для оценки прогностической значимости ПАДМ был проведен ROC – анализ, как единственного аргумента прогнозирования, так и в сочетании с другими показателями, характеризующими тяжесть состояния пациентов. Поскольку в группе умерших повышение

проадреномедулина происходило задолго до летального исхода, были проанализированы значения ПАДМ, взятые при поступлении пациентов в отделение реанимации для определения точки cut-off. Она составила 1 нмоль/л. Площадь под AUC-ROC составила 0,77 с чувствительностью и специфичностью 70%.

При построении комбинированных прогностических моделей для ПАДМ+СРБ и ПАДМ+SOFA значения AUC-ROC для риска развития неблагоприятного исхода увеличились до 0,83 и 0,79, соответственно (рисунок 16).

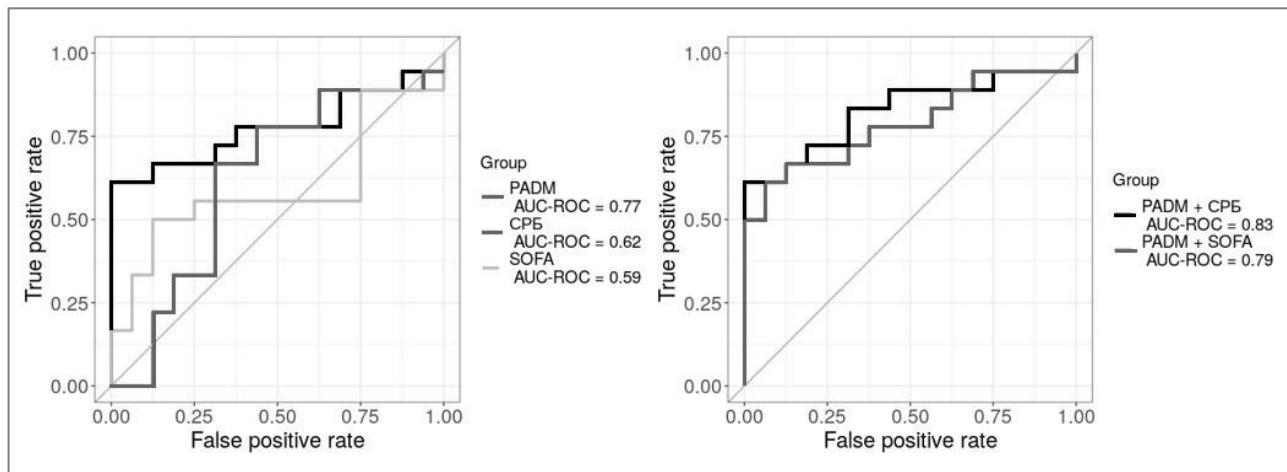


Рисунок 16 – Комбинированные прогностические модели ПАДМ для оценки риска развития неблагоприятного исхода

Таким образом, проадреномедуллин показал хорошую прогностическую значимость в оценке риска развития неблагоприятного исхода заболевания. Использование комбинированной модели ПАДМ+СРБ увеличивает информативность данных показателей. Прогностическая оценка тяжести заболевания на ранних этапах его развития в совокупности с клиническими данными позволяет своевременно определить показания для госпитализации больных новой коронавирусной инфекции в отделение реанимации и интенсивной терапии, что является важным организационным моментом с учетом перегрузки этих отделений в период пандемии.

## ВЫВОДЫ

1. Пресепсин обладает наибольшей информативностью для подтверждения бактериальной инфекции, как причины развития синдрома системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной дисфункции у пациентов в критическом состоянии, AUC ROC составила 0,9 с чувствительностью 0,89 и специфичностью 0,83; точка cut-off 572 пг/мл (sen. 0,82; spec. 0,89). Чувствительность и специфичность прокальцитонина для подтверждения бактериальной инфекции составили 0,65 и 0,79 соответственно (AUC ROC 0,73), а точка cut-off для пациентов с инфекцией =2,2 мкг/л (sen. 0,65; spec. 0,7). СРБ же показал низкую диагностическую значимость (площадь под кривой AUC $\leq$ 0,4).
2. Пресепсин может использоваться для исключения бактериальной инфекции у гематологических пациентов с лейкопенией. У пациентов с нарушением выделительной функции почек, находящихся на ЗПТГД, пресепсин обладает меньшей чувствительностью и специфичностью для диагностики бактериальной инфекции (2239 пг/мл, sen. 60%; specif. 60%,).

3. У пациентов после открытых операций на сердце через 12 часов после операции отмечено значимое повышение всех изучаемых биомаркеров инфекции, не связанное с присоединением бактериальной инфекции. Кратность повышения от исходного уровня у прокальцитонина (в 22 раза) была значительно выше, чем пресепсина (в 3 раза).
4. У пациентов с вирусной пневмонией (COVID-19) для диагностики присоединения бактериальной инфекции наиболее информативным биомаркером является прокальцитонин. Исключением являются пациенты, получавшие АЦТ моноклональными антителами к рецептору ИЛ-6. Точкой отсечения уровня прокальцитонина при развитии сепсиса у таких пациентов является значение 0,17 мкг/л, AUC ROC 0,88 (sen. 75%; spec. 81%),
5. Уровень проадреномедуллина у пациентов с COVID-19 был повышен как у пациентов с вирусной пневмонией, так и при присоединении бактериальной инфекции (0,8 нмоль/л; 0,87 нмоль/л;  $p=0,07$ ), что не позволяет на ранних стадиях проводить дифференциальный диагноз между вирусной и вирусно-бактериальной. Значимое повышение было отмечено при развитии сепсиса (2,55 нмоль/л,  $p=0,02$ ), что позволяет рассматривать его как маркер «эндотелиальной дисфункции» и тяжести состояния.
6. Повышение уровня проадреномедуллина более 1 нмоль/л у больных COVID-19 свидетельствует о высоком риске летального исхода (AUC-ROC 0,77 (чувствительность и специфичность 70%).

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов с ХБПС5д, находящихся на заместительной почечной терапии гемодиализом для исключения или подтверждения бактериальной инфекции целесообразно использовать в качестве биомаркера инфекции прокальцитонин. При использовании пресепсина для диагностики бактериальной инфекции необходимо ориентироваться на СКФ, т.к. пресепсин может давать ложноположительные результаты, связанные с нарушением его выведения.
2. У пациентов, перенесших высокотравматичные хирургические вмешательства, наблюдается диагностически значимое повышение уровня прокальцитонина и пресепсина, но не достигающее значений, регистрируемых при развитии бактериальной инфекции. В связи с этим для исключения развития инфекционных осложнений в раннем послеоперационном периоде, требуется оценка значения данных биомаркеров в динамике.
3. У пациентов с НКИ COVID-19, получивших в составе терапии моноклональные антитела к рецептору ИЛ-6, для решения вопроса о назначении антибактериальной терапии целесообразно ориентироваться на пороговое значение более 0,17 мкг/л, или динамику прироста этого показателя.
4. Для прогностической оценки тяжести состояния и риска летального исхода при COVID-19 целесообразно использовать оценку уровня ПАДМ в комбинации с СРБ или SOFA.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективным направлением является дальнейшее накопление опыта по использованию проадреномедуллина с целью прогностической оценки тяжести течения заболевания. С практической точки зрения это имеет значение для выбора тактики лечения и более быстрой и правильной маршрутизации пациентов при поступлении в стационар.

Особый интерес представляет продолжение исследование антитела к адреномедуллину – адрецизумаба (исследование AdrenOSS – 2), которое демонстрирует его способность улучшать функцию эндотелиального барьера, снижать потребность в вазопрессорных препаратах и улучшать исход у пациентов в критическом состоянии с септическим шоком и высокими концентрациями адреномедуллина в плазме.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Афанасьев, А.А. Место пресепсина в скрининге инфекции у пациентов в критическом состоянии / А.А. Афанасьев, **Д.А. Малинина**, В.Н. Колчанова [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2018. – Т. 15, № 4. – С. 23-33. (ВАК)
2. Сорокин, И.Д. Нейтрофильно-лимфоцитарное отношение у пациентов с синдромом множественной органной дисфункции / И.Д. Сорокин, А.А. Афанасьев, **Д.А. Малинина** // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2019. – Т. 16, №3. – С. 91-92. (ВАК)
3. **Малинина, Д.А.** Информативность проадреномедуллина у больных Covid19 / Д.А. Малинина, А.А. Афанасьев, И.В. Шлык [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2020. – Т. 17, № 6. – С. 31-38. (ВАК)
4. Багненко, С.Ф. Опыт работы ПСПбГМУ им. И.П. Павлова по оказанию помощи больным с новой коронавирусной инфекцией: первые итоги и уроки / С.Ф. Багненко, Ю.С. Полушин, И.В. Шлык...**Д.А. Малинина** [и др.] // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 7-16. (ВАК, Scopus)

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ЗПТ – заместительная почечная терапия гемодиализом

ЗПТГД – заместительная почечная терапия гемодиализом

ИК – искусственное кровообращение

ИЛ-6 – интерлейкин – 6

МАТ – моноклональные антитела

НКИ – Новая коронавирусная инфекция

НЛО – нейтрофильно-лимфоцитарное отношение

ОПП – острое почечное повреждение

ОПП – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПАДМ – проадреномедуллин

ПКТ – прокальцитонин

ПСП – пресепсин

СПОД – синдром полиорганной дисфункции

СРБ – С-реактивный белок

ССВР – синдром системной воспалительной реакции

ХБП – хроническая болезнь почек

COVID-19 – Новая коронавирусная инфекция COVID-19

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment