

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

Пшениснoв Константин Виктoрович

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). 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 (ССВР), 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).

2. 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.
3. 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 источник (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 TRACETM (Time Resolved Amplified Cryptate Emission) при помощи автоматического биохимического анализатора В•R•А•Н•М•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 (Me) и процентилю (Pc) 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 Me значимо выше – $5,01 \text{ пг/мл} \times 10^2$ ($p < 0,05$). При присоединении инфекции значимо нарастает и уровень прокальцитонина: Me $0,9 \text{ мкг/л}$ у пациентов с ССВР неинфекционного генеза; Me $2,8 \text{ мкг/л}$ 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.

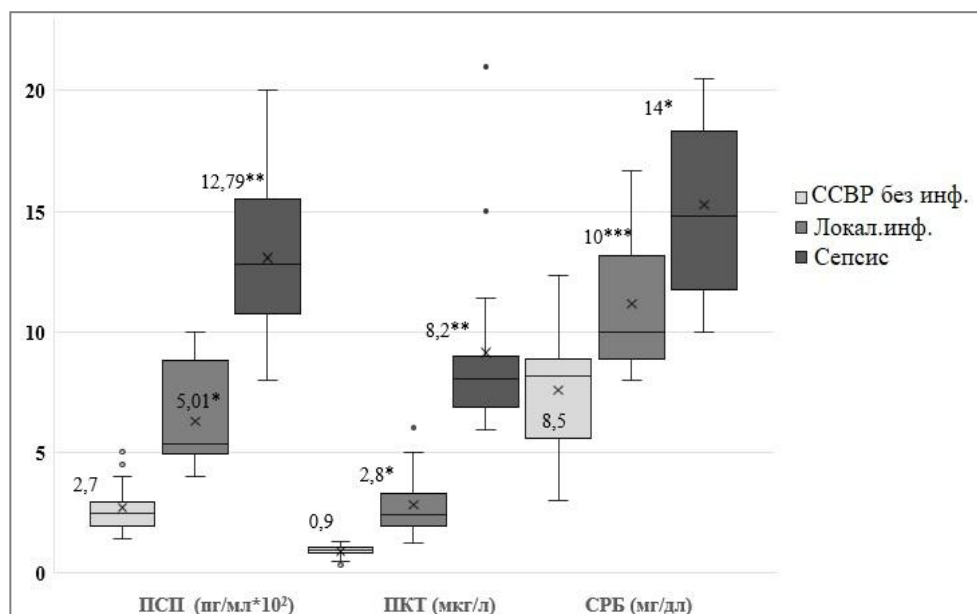


Рисунок 1 – Медианы концентрации биомаркеров инфекции у больных хирургического профиля (n=154)

Примечания – 1) концентрации пресепсина и СРБ представлены в пг/мл × 10² и в мг/дл соответственно для удобства демонстрации данных на сводной гистограмме; 2) * – различия статистически достоверны в сравнении со значениями «ССВР без инфекции» $p \leq 0,05$; ** – различия статистически достоверны в сравнении со значениями до «ССВР без инфекции» $p \leq 0,01$; *** – различия статистически недостоверны в сравнении со значениями «ССВР без инфекции» $p = 0,09$.

Уровень СРБ так же повышался у пациентов с инфекцией (Ме 10 мг/дл) по сравнению с группой ССВР неинфекционного генеза (Ме 8,5 мг/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 пг/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 пг/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 мкг/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 мкг/мл (площадь под кривой AUC 0,6; sen. 55%; specif. 66%) (рисунки 2, 3).

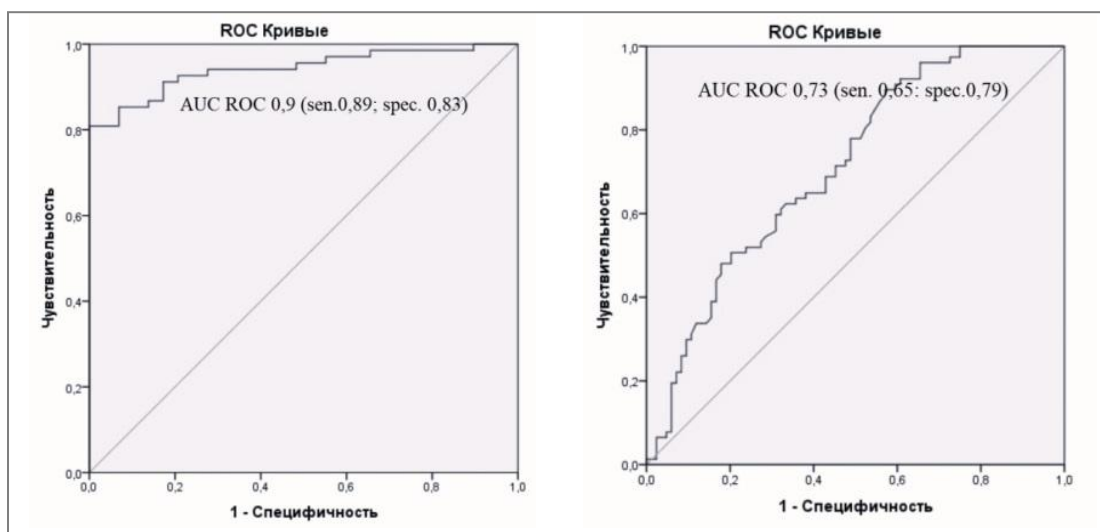


Рисунок 2 – Результаты ROC анализа оценки пресепсина и прокальцитонина у пациентов с бактериальной инфекцией

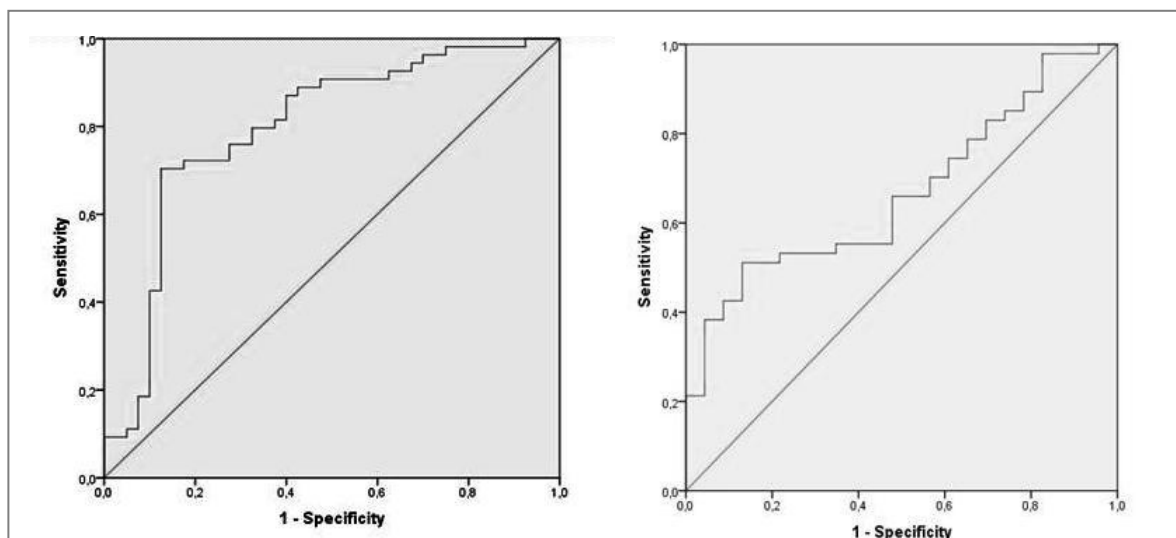


Рисунок 3 – ROC-кривые для оценки пресепсина и прокальцитонина у пациентов с сепсисом

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 панцитопениями 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).

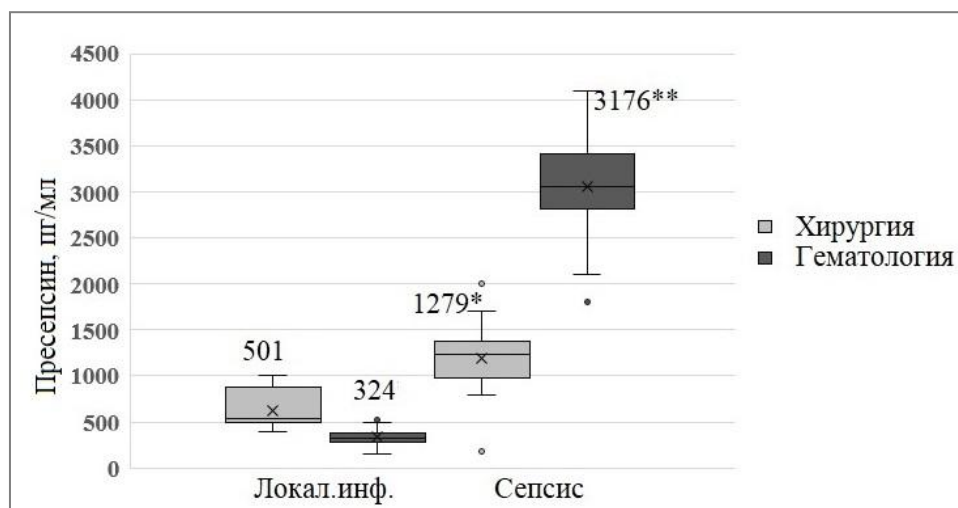


Рисунок 4 – Концентрация пресепсина при инфекционных осложнениях у пациентов хирургического и онкогематологического профилей

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).

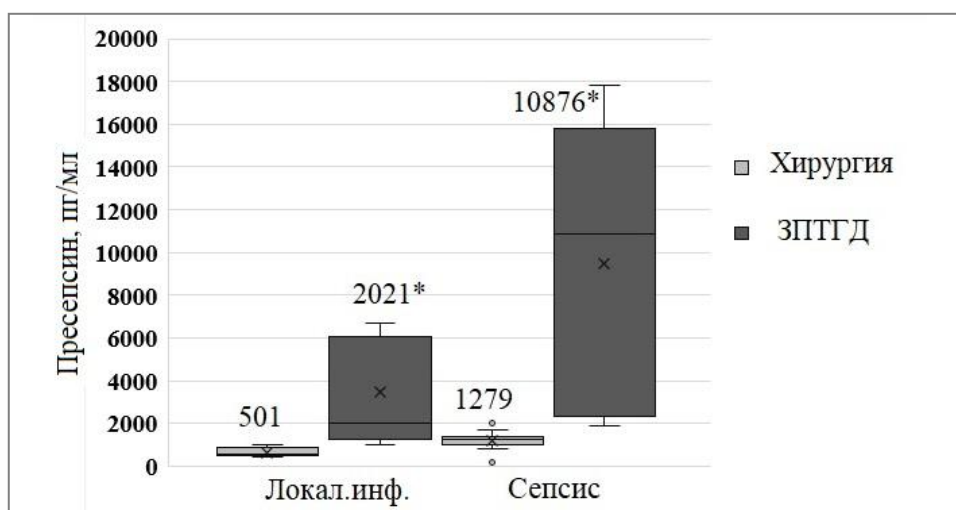


Рисунок 5 – Концентрация пресепсина у пациентов с инфекционными осложнениями с ЗПТГД и без ОПП/ХБП

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

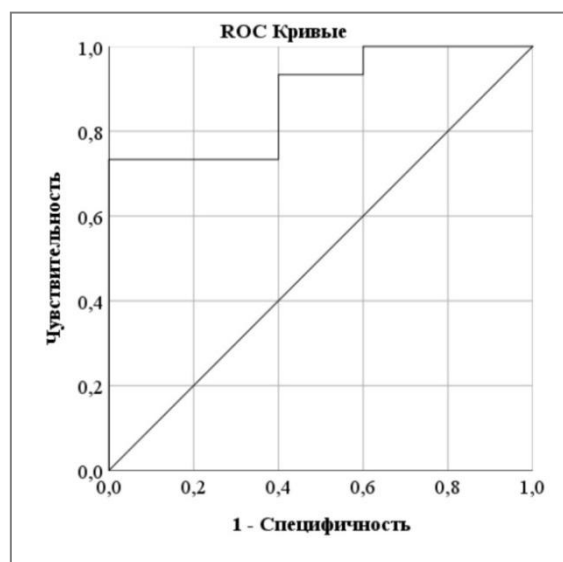


Рисунок 6 – ROC – кривая для пациентов с сепсисом на ЗПТГД

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; Полушин 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-pump. 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 нарастали 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).

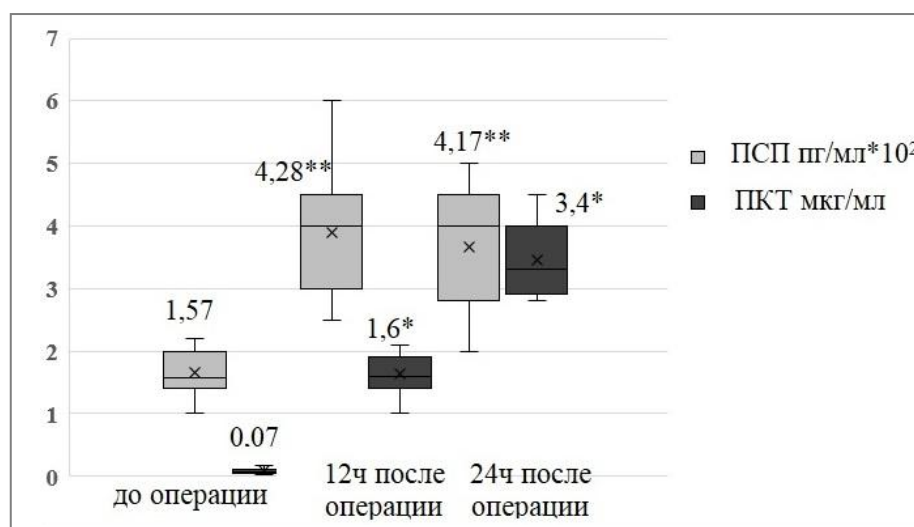


Рисунок 7 – Концентрация пресепсина и прокальцитонина у пациентов кардиохирургического профиля

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 (pro-ADM, ПАДМ) была сформирована контрольная группа из здоровых добровольцев ($n=12$).

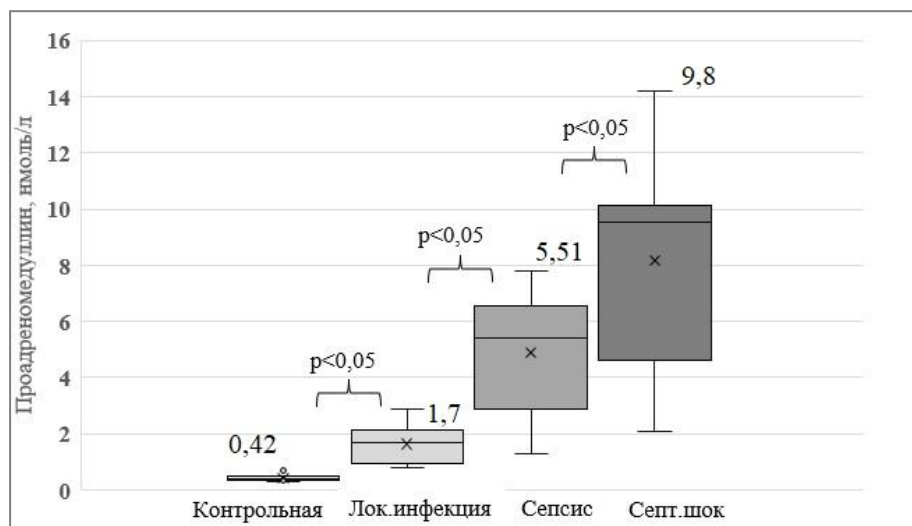


Рисунок 8 – Концентрация проадреномедуллина у пациентов с инфекцией общехирургического и гематологического профиля

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).

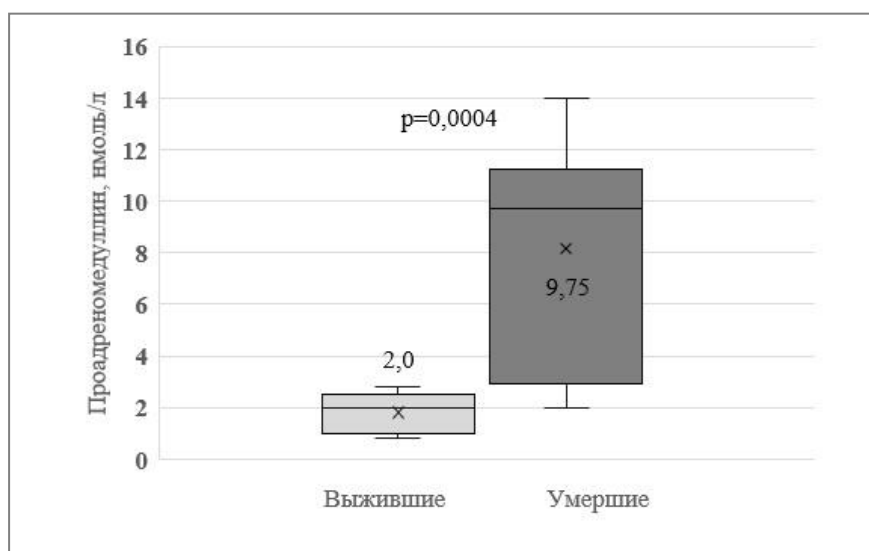


Рисунок 9 – Концентрация pro-ADM в группах выживших и умерших пациентов общехирургического и гематологического профиля

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 ($p=0,0019$).

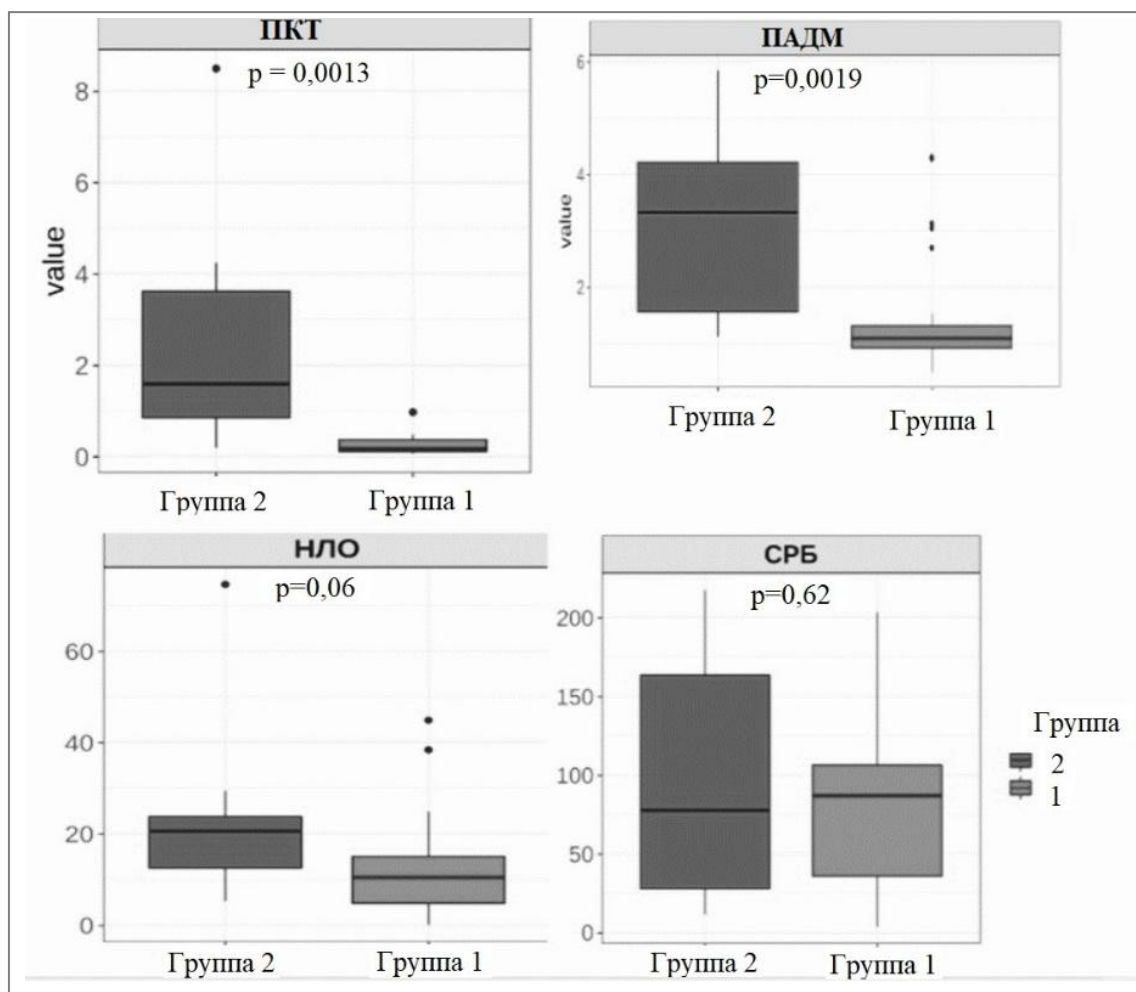


Рисунок 10 – Диаграммы размаха для проадреномедуллина, прокальцитонина, СРБ и НЛО у пациентов 1-й и 2-й групп на момент скрининга присоединения бактериальной инфекции

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 β . 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).

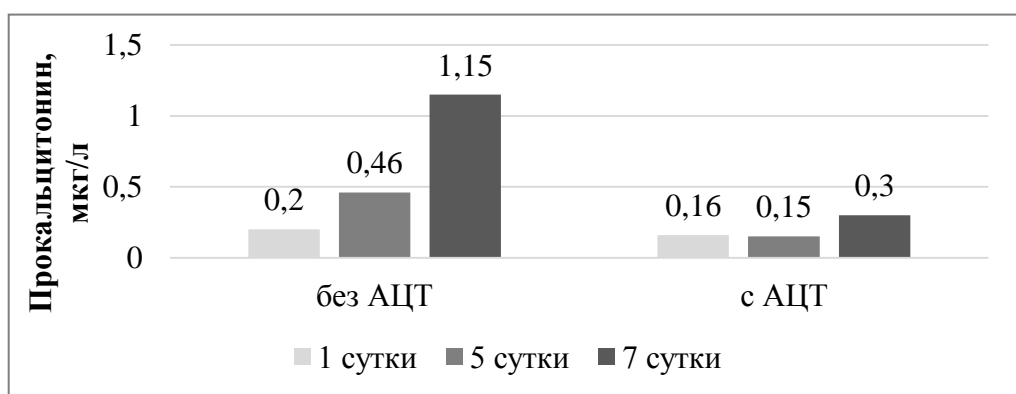


Рисунок 11 – Значения прокальцитонина у пациентов с инфекцией без и с- антицитокиновой терапией

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).

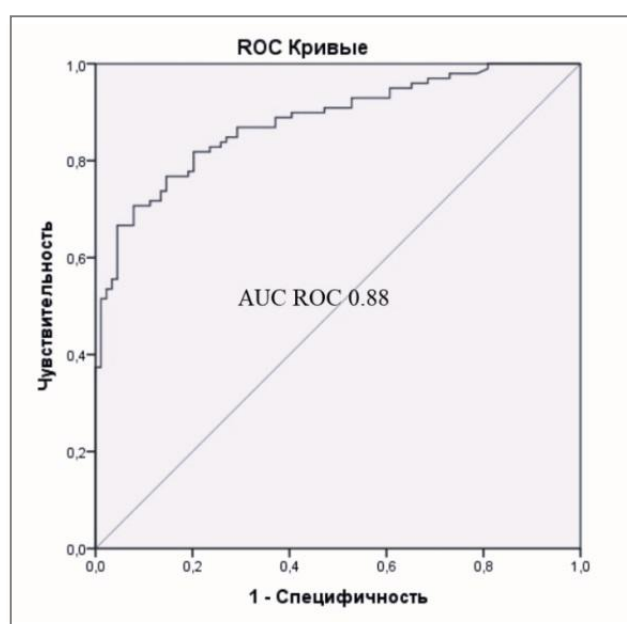


Рисунок 12 – Чувствительность и специфичность прокальцитонина для диагностики бактериальной инфекции у пациентов с НКИ, получающих АЦТ МАТ

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).

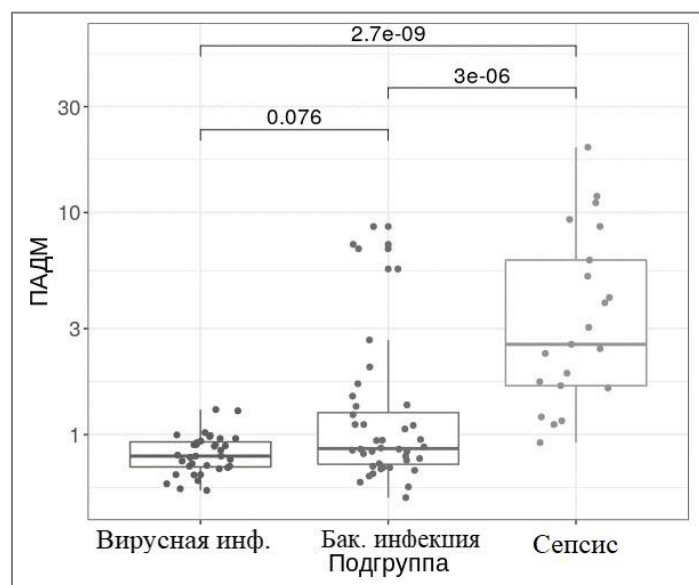


Рисунок 13 – ПАДМ в подгруппах пациентов с COVID-19

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).

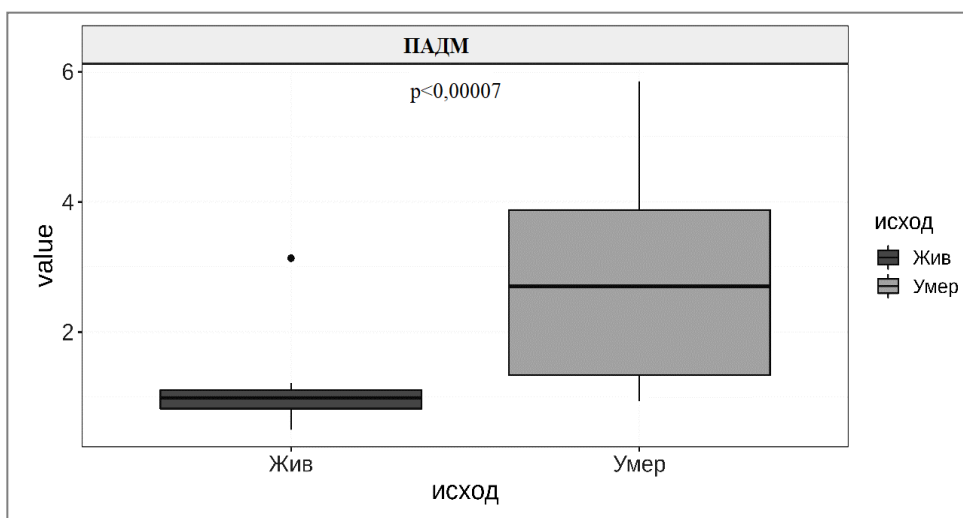


Рисунок 14 – Концентрация ПАДМ у выживших и умерших пациентов с НКИ

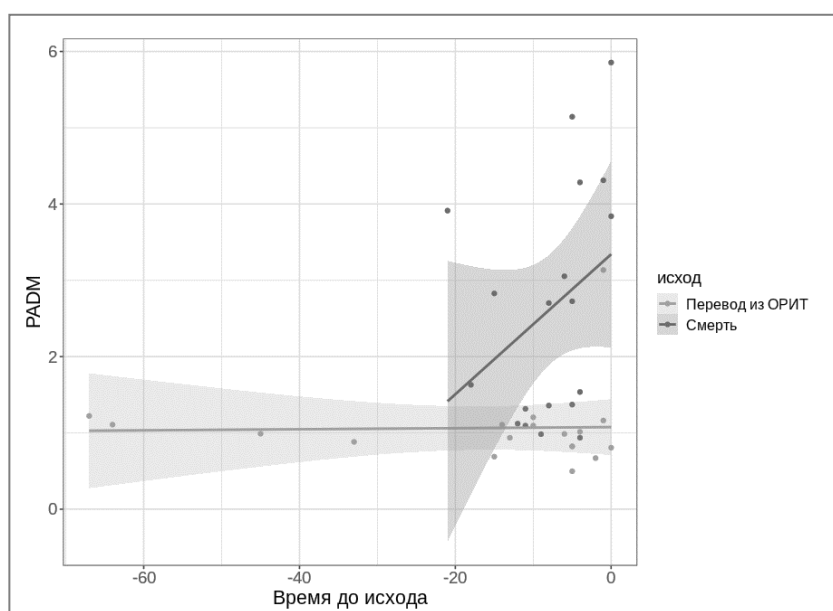


Рисунок 15 – Кривые регрессии для ПАДМ у выживших и умерших пациентов

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).

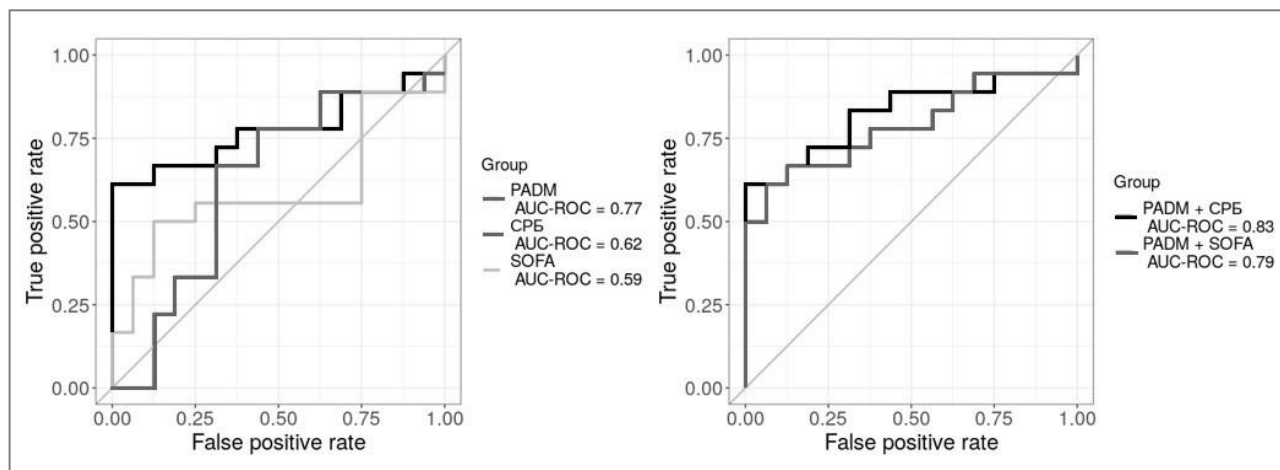


Рисунок 16 – Комбинированные прогностические модели ПАДМ для оценки риска развития неблагоприятного исхода

Таким образом, проадреномедулин 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; spes. 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; spes. 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 проадреномедулина 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 проадреномедулина 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 проадреномедулина 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. (БАК)
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. (БАК)
3. **Малинина, Д.А.** Информативность проадреномедулина 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. (БАК)
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. (БАК, 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