

ПРИМЕНЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ В ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТЕРМИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ

Жилинский Е.В., Алексеев С.А., Часнойть А.Ч.

*Белорусский государственный медицинский университет,
кафедра общей хирургии,*

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск

Ключевые слова: *ожоговый сепсис, прокальцитонин, пресепсин.*

Резюме: *Гиперметаболический синдром при тяжелой термической травме значительно затрудняет диагностику инфекционных осложнений. Использование биомаркеров воспаления (пресепсина и прокальцитонина) позволяет прогнозировать и диагностировать сепсис. Пресепсин является высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, и может применяться для ранней диагностики сепсиса при тяжелой ожоговой травме.*

Resume: *Hypermetabolic syndrome makes the diagnosis of infectious complications difficultly in severely burnt patients. The using of biomarkers of inflammation (presepsin and procalcitonin) allows to predict and diagnose sepsis. Presepsin is highly specific and sensitive marker of sepsis and can be used for the early diagnosis of sepsis in severe burn injury.*

Актуальность. У пациентов с тяжелой ожоговой травмой сепсис с полиорганной недостаточностью остается основной причиной смерти и продолжительного стационарного лечения. Более 75% фатальных случаев у ожоговых пациентов обусловлены инфекционными осложнениями [1, 2, 3]. Одна из основных причин этой удручающей картины – сложность своевременной и точной диагностики сепсиса. При этом постановка диагноза сепсис у пациентов с тяжелой ожоговой травмой значительно затруднена из-за развития гиперметаболического синдрома, что делает невозможным применение критериев диагностики сепсиса, предложенных Обществом медицины критических состояний (SCCM) в 2012 [4, 8, 10].

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

Материалы и методы. Ретроспективно-проспективное когортное исследование пациентов с ожоговой болезнью. Постановка диагноза сепсис проводилось на основании рекомендаций Китайской медицинской ассоциации и гемокультур. Пресепсин и прокальцитонин определялся в сыворотке тяжело обожженных пациентов при помощи иммунохемилюминисцентных анализаторов Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония), Vidas BRAHMS (BioMerieux, Франция) соответственно. Идентификация возбудителя в крови осуществлялась автоматическими микробиологическими анализаторами Vitek-2 compact, «BacT/ALERT 3D» (BioMerieux, Франция). Статистический анализ проводился при помощи программ Statistica 10.0, MS Excel 10, SPSS 6.2. Для оценки

достоверности различий уровней пресепсина и прокальцитонина использовали критерий Манна-Уитни, достоверными различия считались при $p < 0,05$ [5].

Результаты и обсуждение. В настоящее время в исследование вошли 57 пациентов с ожоговой болезнью (ожоги более 20% поверхности тела (п.т.) и/или наличие термоингаляционной травмы 2-3 степени). Мужчины составили 78,2%, женщины - 21,8%. Медиана возраста пострадавших – Me (Me₂₅-Me₇₅) = 48 (28-53) лет. Все пациенты получили термические и электротермические ожоги. В качестве повреждающего агента в 87,72% пациентов выступало пламя, горячая жидкость – в 7,02% случаев, электроожоги диагностированы у 5,26% пациентов. Площадь ожоговой поверхности у пострадавших составила Me (Me₂₅-Me₇₅) = 30 (21-38)% п.т. Площадь глубоких ожогов у обожженных была Me (Me₂₅-Me₇₅) = 10 (2–18,5)% п.т. У 72,7% пациентов термические ожоги кожи сочетались с термоингаляционной травмой (ТИТ) - дымовой токсической ингаляцией, ожогами дыхательных путей, отравлениями продуктами горения. Частота комбинированного поражения в исследовании составила 18,2%, при этом ожоговая травма сочеталась с переломами ребер, общим коммоционно-контузионным синдромом, черепно-мозговой травмой и переломами костей конечностей.

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

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

Критерии воспалительного ответа	Документально подтвержденные признаки инфекции
<ul style="list-style-type: none"> – Гипертермия (более 39,0 °С) или гипотермия (менее 36,5 °С); – Тахикардия (более 110 ударов в минуту); – Тахипноэ (более 25 дыхательных движений в минуту); – Тромбоцитопения (количество тромбоцитов менее 100 000/мкл); – Гипергликемия при отсутствии сахарного диабета более 12 ммоль/л; – Невозможность продолжения энтерального кормления более 24 ч; – Лейкоциты более 15000/мкл или менее 5000/мкл; – Гипернатриемия более 155 ммоль/л; – Нарушение ментального статуса; – Прокальцитонин более 0,05 нг/мл; 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ответ на антибиотикотерапию; 2. Инвазивная раневая инфекция; 3. Гемокультура.
Минимальное количество признаков	

6 и более критериев	1 и более критериев
---------------------	---------------------

В основную группу вошли пациенты, у которых был диагностирован сепсис. Основную группу составили 34 тяжело обожженных пациента. В контрольную группу составили 23 тяжело обожженных пациента, у которых при течении тяжелой ожоговой травмы септические эпизоды не наблюдались. Характеристики групп приведены в таблице 2.

Таблица 2. Характеристики групп пациентов с сепсисом и без, n=57

	Пациенты без сепсиса, n=23	Пациенты с сепсисом, n=34
Возраст, Me(Me ₂₅ -Me ₇₅), года	42,5 (16-51,5)	55 (42-57)
Мужчины/женщины	4/1	2,5/1
Площадь ожога, Me(Me ₂₅ -Me ₇₅), % п.т.	30 (20,5-35)	32 (23-50)
Площадь глубокого ожога, Me(Me ₂₅ -Me ₇₅), % п.т.	6,5 (1,25-9,5)	17 (12-36)
ТИТ, P, %	69,1	94,1
Тяжелая ТИТ, P, %	21,4	58,8
Индекс Франка, Me(Me ₂₅ -Me ₇₅), единица	60 (20,25-86,5)	87 (75-160)

Диагноз сепсис был подтвержден гемокультурами. Забор крови проводился на пике повышения температуры не менее 3 дней подряд. При бактериологическом исследовании посевов крови пациентов основной группы было получено 44 изолята из монокультур (24) и ассоциаций (20). У 70,6% пациентов сепсис был обусловлен одним микроорганизмом, у 2 пациентов высеяны грибы рода *Candida spp.* Ассоциации микроорганизмов обусловили сепсис у 29,4% пациентов. «Микробный пейзаж» приведен в таблице 3.

Таблица 3. «Микробный пейзаж» гемокультур у пациентов с сепсисом, n=34 (количество изолятов - 44)

Возбудитель	Частота, %	Возбудитель	Частота, %
Монокультура	70,6 %	Микробные ассоциации	29,4 %
Грам + бактерии	17,6 %	Грам- / Грам+ бактерии	14,7 %
<i>Staphylococcus aureus</i>	8,8 %	<i>Klepsiella spp / Enterococcus spp</i>	2,9 %
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	2,9 %	<i>Acinebacter baumannii / St. aureus</i>	5,9 %
<i>Enterococcus spp</i>	5,9 %	<i>Acinebacter baumannii / Enterococcus spp</i>	5,9 %
Грам - бактерии	47,1 %	Грам- / Грам- бактерии	11,8 %
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8,8 %	<i>Klepsiella spp / Acinebacter baumannii</i>	2,9 %
<i>Acinebacter baumannii</i>	11,8 %	<i>Klepsiella spp / Proteus mirabilis</i>	8,8 %
<i>Klepsiella pneumoniae</i>	26,5 %		
Грибки	5,9 %	Грибки / Грам- бактерии	2,9 %
<i>Candida spp</i>	5,9 %	<i>Candida spp / Acinebacter baumannii</i>	2,9 %

Отсутствие достоверных шкал диагностики, невозможность быстрой бактериологической диагностики требует применение в диагностике сепсиса биомаркеров, отражающих воспалительный процесс.

Прокальцитонин (ПКТ) является предшественником кальцитонина, повышение прокальцитонина наблюдается в течение первых 12 часов любого воспалительного процесса [7]. Пресепсин (ПСП) – растворимая часть молекулы CD14, которая входит в состав рецептора TLR4, участвующего в фагоцитозе. При поглощении бактерий и их дериватов макрофагом от кластера CD14 отщепляется растворимый пептид s-CD14, который под действием протеаз превращается в пресепсин, s-CD14-ST. Концентрация пресепсина отражает интенсивность бактериального и грибкового фагоцитоза, следовательно, косвенно характеризует продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8) [6].

Для оценки различий уровней прокальцитонина и пресепсина мы сравнивали данные маркеров у пациентов без септических эпизодов и значения ПКТ и ПСП в день регистрации септического эпизода. В основной группе уровень прокальцитонина превышал диагностический в день начала септического эпизода. В качестве диагностического уровня для прокальцитонина мы использовали диагностический уровень сепсиса 0,5 нг/мл [7]. В основной группе в день диагностики сепсиса медиана ПКТ Me(Me₂₅-Me₇₅)=0,78(0,38 – 3,12) нг/мл; в контрольной группе - Me(Me₂₅-Me₇₅)= 0,23(0,08-0,39) нг/мл. Полученные значения ПКТ в группе пациентов с сепсисом были достоверно больше, чем у пациентов контрольной группы - p-level=0,014 (U-testMann-Whitney). Чувствительность прокальцитонинового теста при диагностическом уровне 0,5 нг/мл составила 76,2%, а специфичность ПКТ_{0,5}= 84,6%. Уровень пресепсина в день начала сепсиса превышал диагностический уровень 600 пг/мл [6] и составил в основной группе ПСП Me(Me₂₅-Me₇₅)=957 (781,5 - 1618) пг/мл, что было достоверно выше, чем в контрольной группе ПСП Me(Me₂₅-Me₇₅)= 408,5 (322,5 – 559,4) пг/мл (p-level=0,006 (U-testMann-Whitney)). Чувствительность ПСП₆₀₀= 93,2%, специфичность ПСП₆₀₀= 91,3%. Изменения пресепсина в день начала сепсиса при тяжелой термической травме более достоверны, чем прокальцитониновый тест. Чувствительность и специфичность пресепсина при диагностическом уровне для сепсиса 600 пг/мл значительно выше, чем прокальцитонина (0,5 нг/мл).

При сравнении динамики изменения уровней прокальцитонина и пресепсина у пациентов с сепсисом, n=7, было отмечено, ПСП начал повышаться за 2 дня до начала септического эпизода и превышал диагностический уровень для сепсиса в день диагностики септического эпизода. ПКТ начинал повышаться в первые сутки диагностики сепсиса (наличие положительного посева крови или 6 критериев согласно рекомендациям КМА) и превышал диагностический уровень к концу первых суток. В отличие от прокальцитонина пресепсин остается повышенным на протяжении всего септического (рис. 1).

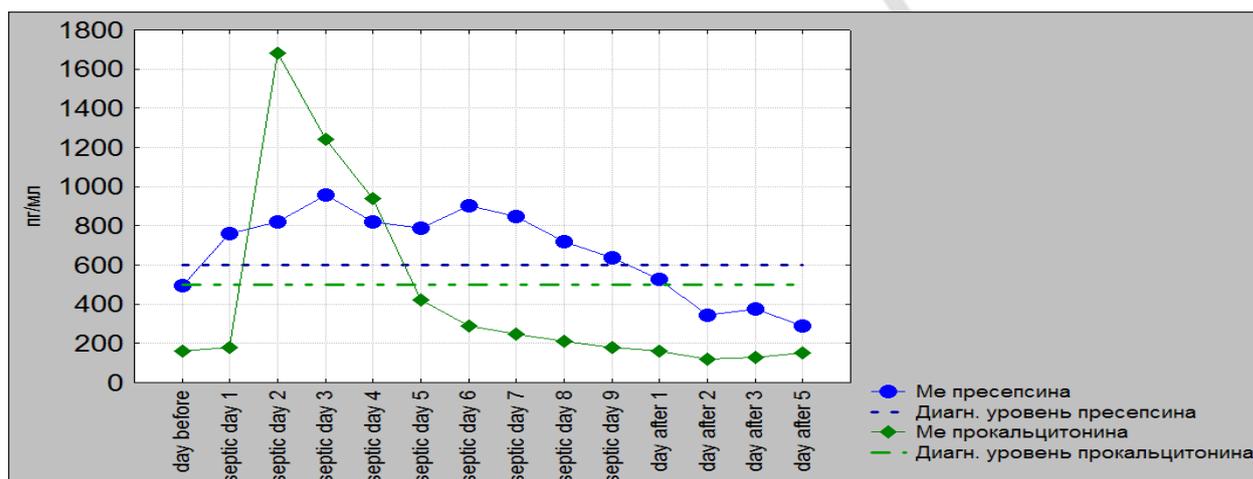


Рис. 1 – Динамика пресепсина и прокальцитонина в течение септического эпизода, n=7

Преимуществом использования пресепсина является возможность прогнозирования развития сепсиса при термической травме и проведение ранней диагностики септического состояния.

Выводы

1. Повышение пресепсина свыше 600 пг/мл - более чувствительный и специфичный метод в диагностике сепсиса при термической травме по сравнению с превышением уровня прокальцитонина свыше 0,5 нг/мл.

2. Пресепсин позволяет в более ранние сроки прогнозировать и диагностировать сепсис, контролировать эффективность лечения сепсиса у тяжело обожжённых пациентов.

1.

Литература

1. Chipp E., Milner C., Blackburn A. Sepsis in Burns // Annals of Plastic Surgery. - 2010. - vol. 65, no 2. - p. 228-236.
2. De Macedo J., Rosa S., Cleudson C. Sepsis in burned patients // Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. - 2003. - vol 36, no 6. - p. 647-652 .
3. Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis // Virulence. - 2014. - vol. 5, no 1. - p. 4-11.
4. Orban C. Diagnostic criteria for sepsis in burn patients // Chirurgia. - 2012. - vol. 106, no 6. - p. 697-700.
5. Rebrova O. Statistical analysis of medical data. The application of program package STATISTIKA. - Moscow: MediaSfera, 2002. - 584 p.
6. Shozushima T. [et al] Usefulness of presepsin measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // Infect Chemother. - 2011. - vol. 17, no 6. - p. 764-769.
7. Wacker C., Pikno A., Brunkhorst F.M., Schlattmann P. Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis // Lancet Infectious Diseases. - 2013. - vol. 13, no 5. - p. 426-435.
8. Wolf Steven E., Herndon David N. Burn Care. - Austin: Landes Bioscience, 1999. - 346 p.
9. Yizhi P. [et al.] Diagnostic criteria and treatment protocol for post-burn sepsis // Critical Care. - 2013. - №17. - p. 406.

10. Zhylnski Y., Alekseyau S., Zelenko I. Diagnostic difficultly of sepsis in severely burned patients // Actual problems of medicine. - Gomel: Gomel state medical university, vol. 2, pp. 24-28.5, 2014. - vol. 2, pp. 24-28.

Репозиторий БГМУ