

ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ СКОРОЙ ПОМОЩИ
ИМЕНИ Н. В. СКЛИФΟΣОВСКОГО

(ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. СКЛИФΟΣОВСКОГО ДЗМ»)

129090, город Москва, пл.Б.Сухаревская, дом 3.

телефон: (495)625-38-97

www.sklif.mos.ru, e-mail: sklif@zdrav.mos.ru

УТВЕРЖДАЮ

Директор ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В.Склифосовского ДЗМ»



С.С. Петриков
2020 года

Отчет о клинико-лабораторном исследовании

**Отчёт об оценке клинической значимости лабораторного маркера
Пресепсина для диагностики сепсиса у пациентов с COVID-19.**

Клинические характеристики заболевания, вызванного вирусом SARS-CoV-2 - новым представителем семейства коронавирусов, - к настоящему моменту достаточно хорошо изучены и описаны. Однако, на данный момент крайне важная для постановки своевременного диагноза информация о патологии лабораторных показателей у таких пациентов остается недостаточной. Более полные знания этого аспекта критичны не только для своевременной диагностики, но и прогнозирования динамики развития болезни и выбора тактики лечения.

Маркеры воспалительного и септического процессов, измеряемые у пациентов с COVID-19, относятся к категории важнейших показателей, мониторинг которых необходим для обеспечения максимально благоприятного исхода заболевания. К таким маркерам относятся С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин (ПСП). В настоящий момент диагностическая ценность этих показателей активно исследуется во всем мире. При этом крайне важно расширить знания о взаимосвязи всех трех маркеров и их динамике в каждом конкретном

клиническом случае, сопоставив полученные данные с характером течения и исходами заболевания. Общеизвестно, что СРБ – неспецифический белок острой фазы воспаления, всегда реагирующий повышением в ответ на наличие инфекции в организме. Концентрация СРБ повышается как при бактериальной, так и при вирусной инфекции; ее существенное увеличение отмечается при синдроме системного воспалительного ответа (ССВО), сепсисе и септическом шоке. Однако, диагностировать сепсис, основываясь лишь на показателях одного этого маркера, невозможно. Клинические наблюдения показывают, что повышение уровней других маркеров - ПКТ и ПСП, идущее в параллели друг с другом и с активацией белков острой фазы, связано с утяжелением воспалительного процесса. Все это в сочетании с клинической симптоматикой позволяет своевременно диагностировать прогрессирование воспаления до ССВО и сепсиса.

В рамках исследования были проанализированы данные историй болезни 102 пациентов, поступивших на лечение в ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» в реанимационные отделения для больных с COVID-19, из которых были сформированы 3 группы. Данные 20 пациентов составили контрольную группу, в которую были включены случаи подтвержденной коронавирусной инфекции с характерной клинической картиной поражения легких, но без признаков системного воспаления. В группы COVID-положительных пациентов с системной воспалительной реакцией (СВР) и сепсисом было включено по 41 клиническому случаю. Всем пациентам определяли маркеры воспаления: С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ) и пресепсин (ПСП). Мониторинг биомаркеров пациентам реанимационного отделения проводили, начиная с момента поступления и в динамике: через 24-48 часов. Критериями исключения из анализа являлась ранняя (в первые 48 часов от момента поступления в стационар) смерть, терминальные стадии хронических заболеваний и системные заболевания соединительной ткани (коллагенозы).

КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ГРУПП ИССЛЕДОВАНИЯ

КОНТРОЛЬНАЯ ГРУППА (группа 1), n=20

В группе контроля были проанализированы данные 20 пациентов. Среди них 13 (65%) мужчин и 7 женщин (35%). Возраст больных находится в диапазоне от 36 до 83 лет, медиана 56 лет (табл.1). У всех пациентов имеется клиничко-лабораторное подтверждение наличия инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с патогномичными признаками двустороннего поражения легких.

У одного из пациентов впоследствии была диагностирована СВР (наблюдалось более чем двукратное повышение СРБ; показатели ПКТ и ПСП при этом колебались незначительно и оставались в пределах нормы).

Таблица 1

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И КОМОРБИДНОСТЬ

ОБЩЕЕ К-ВО	ПОЛ, n (%)		ВОЗРАСТ (г), n (%)			К-ВО С ФОНОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ, n (%)
	М	Ж	36-46	51-60	63-83	
20						3 (15)
	13 (65)	7 (35)	7 (35%)	5 (25%)	8 (40%)	

Летальных случаев в данной группе не зарегистрировано.

ГРУППА с СВР (группа 2), n=41

В группе с системной воспалительной реакцией были проанализированы данные 41 пациента. Среди них 25 мужчин и 16 женщин. Возраст больных находится в диапазоне от 31 до 95 лет, медиана 66 лет. У всех пациентов имеется клиничко-лабораторное подтверждение наличия инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с патогномичными признаками двустороннего поражения легких и СВР (табл.2). Одной из пациенток в возрасте 95 лет, с тяжелым поражением легких, ДН 3 степени и сопутствующей ИБС, впоследствии потребовалась ИВЛ, а позднее развился сепсис. У больной наблюдался резкий рост ПКТ и ПСП; в септическом состоянии зарегистрированы чрезвычайно высокие уровни этих двух маркеров, без резкого увеличения СРБ на этом фоне. Пациентка скончалась.

ГРУППА с СЕПСИСОМ (группа 3), n=41

В группе с сепсисом были проанализированы данные 41 пациента. Среди них 25 мужчины и 16 женщин. Возраст больных находится в диапазоне от 35 до 98 лет, медиана 72 года. У всех пациентов имеется клиничко-лабораторное подтверждение наличия инфекции, вызванной SARS-CoV-2, с

патогномоничными признаками двустороннего поражения легких и сепсисом (табл.2).

Таблица 2. Характеристики пациентов групп 2 и 3

ПАЦИЕНТЫ/ ХАРАКТЕРИСТИКИ	СВР n=41	СЕПСИС n=41
Возраст, гг / медиана	31-95 / 66	35-98 / 72
Пол Ж, n (%) М, n (%)	16 (39) 25 (61)	16 (39) 25 (61)
СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ, n (%)		
ССС (ИБС, АГ, поражение сосудов конечностей, г/мозга)	8 (19,5)	21 (51)
ЖКТ (язвенная болезнь, гастрит, панкреатит)	1 (2)	3 (7)
Онкология	0	5 (12)
Сахарный диабет 1 и 2 типа	1 (2)	6 (14)
Травма опорно-двигательного аппарата	2 (5)	1 (2)
Заболевания дыхательной системы (хр. бронхит, ХОБЛ)	1 (2)	2 (5)
Ожирение	1 (2)	1 (2)
ХБП	0	2 (5)
Заболевания печени и ж/в путей	1 (2)	5 (12)
ЛЕТАЛЬНОСТЬ, n (%)		
	0	18 (44)

Таблица 3.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ (в составе группы 3; n=18, 2 – септический шок)

Возрастная группа, n (%)	до 40 лет	1* (6%)
	40-55 лет	2 (11%)
	56 – 70 лет	4 (22%)
	71-98 лет	11 (61%)

Наличие коморбидности, n (%)	
I. сердечно-сосудистая	I. 11 (61%)
II. сахарный диабет	II. 3 (17%)
III. другое (онкология, патология печени и ж/в путей, желудка, почек, сочетанная травма)	III. 5 (28%)
Первичные измерения при поступлении (диапазон)	
ПСП, пг/мл, норма < 337	550** - 9243
ПКТ, нг/мл, норма < 0,1	0,19 - 28,41
СРБ, мг/л, норма до 3	53,5 - 237
ИВЛ	9 (50%)
*ожирение 4 ст., синдром Пиквика ** резкое увеличение до 3991 пг/мл в день смерти	

Как видно из табл.2, летальность в группе септических пациентов составила 44 % (коррелирует с мировыми показателями летальности при сепсисе и септическом шоке). Анализ характеристик умерших пациентов (табл.3), позволил сделать следующие выводы:

- a) большинство смертных случаев приходится на возрастную группу пожилого и старческого возраста (61%)
- b) у всех пациентов имелась фоновая патология
- c) в качестве фоновой патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (61%) в виде ИБС и тяжелой артериальной гипертензии
- d) у всех пациентов наблюдалось развитие выраженной дыхательной недостаточности (2-3 ст.), половине из них потребовалась ИВЛ
- e) уже при поступлении первичные измерения всех трех маркеров показали высокие значения

Исследования на С-реактивный белок выполняли на нефелометре BN ProSpec («Dade Behring», Германия), уровень пресепсина оценивали на иммунохемилюминесцентном анализаторе PATHFAST («LSI Medience corporation», Япония), прокальцитонина – на автоматическом иммуноанализаторе VIDAS – («BioMerieux», Франция). Статистический анализ полученных данных выполнен при помощи программы GrafPad

Software (Version 6, USA). Оптимальное пороговое значение установлено для каждой кривой ROC с помощью индекса Youden. Описательная статистика количественных признаков представлена средними значениями (Mean), медианами и квартилями (Median, 25 и 75 %) (табл.4). Для сравнения групп применяли U-критерий Манна-Уитни. При сравнении диагностической значимости биомаркеров использовали РОК-анализ. Уровень статистической значимости - $p < 0,0001$.

Таблица 4. Значения маркеров воспаления у пациентов с COVID-19 контрольной группы, с СВР и сепсисом

Показатели/ Рефер. интервал	Контрольная группа 1 гр. (n=20)		Пациенты с СВР 2 гр. (n=41)		Пациенты с сепсисом 3 гр. (n=41)	
	Mean	Median 25 и 75%	Mean	Median 25 и 75%	Mean	Median 25 и 75%
ПСП < 337,0 пг/мл	199,2± 52,83	192,0 166 ; 226	624,1± 347,8	511,0 375;760	3113± 2772	2293 1110;4324
ПКТ <0,1 нг/мл	0,0877± 0,0499	0,095 0,05; 0,10	0,832± 2,37	0,170 0,10; 0,53	8,001± 13,48	2,32 0,73; 9,45
СРБ 0-3 (мг/л)	48,86± 32,19	51,7± 21,88;69,78	118± 71,37	110,0 65,53;170,4	167,2± 67,91	172,0 116,0;207,0

При анализе результатов обследования пациентов группы контроля (1 гр.) наблюдалось более чем семнадцатикратное повышение СРБ, тогда как показатели ПКТ и ПСП при этом колебались незначительно и оставались в пределах нормы. При этом уровень СРБ (median) у пациентов с системной воспалительной реакцией (2 гр.) и сепсисом (3 гр.) превышал верхнюю границу нормы в 37 и 57 раз, соответственно, а группу контроля в 2 и 3,3 раза, соответственно. Значения пресепсина (median) у септических пациентов превышали таковые у пациентов, не имеющих септических осложнений (2 гр.) в 4,5 раза, а значения верхней границы нормы и группы контроля в 6,8 и 11,9 раз, соответственно (табл.4). Уровень прокальцитонина (median) у септических пациентов был значительно выше по сравнению с пациентами,

имеющими системную воспалительную реакцию и превышал уровень ПКТ группы контроля в 13,6 и 24,4 раз, соответственно (табл.4). Результаты измерения уровней пресепсина, прокальцитонина и С-реактивного белка у пациентов с системной воспалительной реакцией и сепсисом достоверно отличались ($p < 0,0001$).

С помощью ROC- анализа установлена высокая диагностическая значимость ПСП для дифференциальной диагностики системной воспалительной реакции и сепсиса (AUC=0,97 (95% CI 0,94–0,99) и AUC=0,99 (95% CI 0,99–1,00)), соответственно. Значение AUC ПКТ для диагностики сепсиса было выше (0,97 (95% CI 0,94–1,00)) по сравнению с AUC ПКТ для диагностики системной воспалительной реакции (0,79 (95% CI 0,69–0,88)) (таб.5).

Таблица 5. Диагностическая значимость маркеров воспаления у пациентов с системной воспалительной реакцией и сепсисом (ROC-анализ)

Пациенты/ показатели	СВР n=41			Сепсис n=41		
	СРБ	ПСП	ПКТ	СРБ	ПСП	ПКТ
AUC	0,81	0,97	0,79	0,95	0,99	0,97
Cut-off	65	537	0,17	116	930	0,73
Sensitivity %	70	86	61	68	98	91
Specificity%	83	97	90	95	97	96

Чувствительность и специфичность пресепсина для диагностики системной воспалительной реакции и сепсиса, была значительно выше по сравнению с чувствительностью и специфичностью С-реактивного белка и прокальцитонина. СРБ, являясь неспецифическим маркером воспалительной реакции, имел невысокую чувствительность (68-70%) при проведении

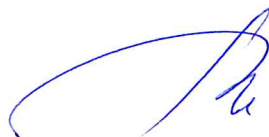
дифференциальной диагностики СВР и сепсиса у пациентов анализируемых групп (табл.5).

Таким образом, установлено, что уровень пресепсина имел хорошую корреляцию с тяжестью состояния при системной воспалительной реакции и сепсисе. Высокие уровни пресепсина у пациентов как при первичном, так и при серийных измерениях ассоциированы с высоким риском развития сепсиса и неблагоприятным исходом заболевания.

Заключение: Использованные маркеры воспаления показали высокую диагностическую значимость при проведении дифференциальной диагностики СВР и сепсиса. Более высокой диагностической значимостью обладал пресепсин.

Научный руководитель отдела лабораторной диагностики,

д.м.н. Годков М.А.



Ответственный исполнитель

Салина Н.Н.

