



Научно-практический журнал  
Российского общества детских онкологов

# Онкопедиатрия

2015 / том 2 / №4



Катя С, 8 лет.

DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1468

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

# Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях

В статье изложен клинический случай примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости у 8-летнего ребенка. Представлены данные лабораторных исследований и интенсивной терапии.

**Ключевые слова:** дети, сепсис, пресепсин, прокальцитонин, интенсивная терапия.

(Для цитирования: Головня Е.Г., Салтанов А.И., Сотников А.В., Байкова В.Н. Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях. *Онкопедиатрия*. 2015; 2 (4): 409–413. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1468)

## ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных злокачественными новообразованиями относится к разряду сложных проблем. Системное воздействие злокачественной опухоли на организм и проведение комбинированных и комплексных методов специального лечения сопряжены с развитием осложнений, нередко определяющих неблагоприятный прогноз заболевания. Некоторые из них — острая эндотоксемия, сепсис, септический шок — представляют собой типовой патологический процесс как структурно-функциональный ответ организма на токсическую агрессию эндогенной и экзогенной природы. Каждый год в мире регистрируется до 18 млн случаев осложнений, связанных с заражением крови. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок являются основной причиной гибели пациентов — до 30–50% больных [1].

В современной практике для диагностики острого инфекционного процесса используется ряд специфических тестов. При этом бактериологический посев крови зачастую дает отрицательные результаты, к тому же его выполнение занимает длительное время [2]. Наиболее широко

используемым маркером инфекционного поражения в настоящее время является прокальцитонин. Концентрация прокальцитонина может также повышаться при массивной гибели клеток (тяжелая травма, хирургическое вмешательство, массивные ожоги) [3, 4]. В такие периоды надежно подтвердить или исключить сепсис с помощью прокальцитонина невозможно. На ранних стадиях развития системной инфекции прокальцитонин повышается незначительно, а при развитии сепсиса изменения показателя происходят со значительной задержкой [5]. В 2004 г. был открыт новый биомаркер пресепсин (ПСП) — растворимый субтип молекулы CD14 (sCD14-ST), и его ценность уже продемонстрирована в диагностике сепсиса [6].

## КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, возраст 8 лет.

Клинический диагноз: Второй рецидив примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости. Состояние после лучевой терапии, высокодозной химиотерапии с повторной гаплогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Стабилизация. Осложнения: острая реак-

E.G. Golovnya, A.I. Saltanov, A.V. Sotnikov, V.N. Baikova

Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin RCRC, Moscow, Russian Federation

## Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions

In current article we described a case report of primitive neuroectodermal tumor of left temporal bone in a child of 8 years. Laboratory and intensive care data is presented below.

**Key words:** children, sepsis, presepsin, procalcitonin, intensive care.

(For citation: Golovnya E.G., Saltanov A.I., Sotnikov A.V., Baikova V.N. Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions. *Onkopediatria*. 2015; 2 (4): 409–413. Doi: 10.15690/onco.v2.i4.1468)

ция «трансплантат против хозяина», полиорганная недостаточность, грибковый сепсис.

В период с 10.06.2015 по 14.06.2015 отмечено ухудшение состояния в виде повышения печеночных ферментов (АЛТ с 71 до 717 Ед/л, АСТ с 54 до 560 Ед/л, ЛДГ с 595 до 840 Ед/л), билирубина (с 16,9 до 77 мкмоль/л), а также подъема температуры тела до 38,1°C. В клиническом анализе крови: лейкоциты на верхней границе нормы, тромбоцитопения (с 58 до  $38 \times 10^9$ /л).

Все данные указывали на инфекционный процесс. Назначен меропенем — 500 мг: внутривенно струйно по 180 мг/кг в сут.

15.06.2015 у пациента начались тонико-кλονические судороги. Назначена противосудорожная терапия диазепамом, противоотечная терапия. Уровень сознания — кома II степени. Кожные покровы мраморного цвета, цианотичные. Дыхательная недостаточность выражалась кислородозависимостью: быстрое снижение сатурации до 70% без инсуффляции кислородом.

Несмотря на проводимую интенсивную терапию, судороги продолжались, дыхание — с отрицательной динамикой (влажные хрипы), в связи с чем ребенок переведен в отделение анестезиологии и реаниматологии для искусственной вентиляции легких в режиме Volume Control 200 мл. Частота дыхания 22/мин, фракция кислорода во вдыхаемой смеси ( $\text{FiO}_2$ ) 60–80% на фоне миорелаксации, седативной, противосудорожной, инфузионной, антибактериальной и противогрибковой терапии. В клиническом анализе крови — нарастание тромбоцитопении (до  $26 \times 10^9$ /л). Назначено переливание тромбоконцентрата.

На 16.06.2015 состояние оценивалось как тяжелое: сохранялись судорожный синдром, дыхательная недостаточность, мраморность кожных покровов. Отмечено прогрессирование острой реакции «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ): назначена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 3 мг/кг в сут), для повышения сердечного выброса — допамин (по 2,5 мкг/кг в мин). Выполнена медикаментозная седация пропофолом (5 мл/ч) с целью синхронизации с аппаратом искусственной вентиляции легких. В биохимическом анализе крови — прогрессивное повышение печеночных аминотрансфераз, билирубина, маркеров синдрома системной воспалительной реакции (ССВР): ПСП с 1994 до 2169 пг/мл (в норме менее 333 пг/мл, по данным Shozushima и соавт. [6]), С-реактивный белок (СРБ) с 10,5 до 25,3 мг/л (в норме менее 10 мг/л), прокальцитонин (ПКТ) > 2 нг/мл (в норме < 0,5 нг/мл). Отмечалось нарастание дыхательной недостаточности в виде повышения концентрации лактата с 1,69 до 3,13 ммоль/л (в норме 0,7–2,1 ммоль/л).

17.06.2015 появилась брадикардия до 59–64 уд./мин, что потребовало введения атропина (0,1%) с положительным эффектом: частота сердечных сокращений достигла 82–94 уд./мин.

На 18.06.2015 состояние оценивалось как крайне тяжелое, обусловленное полиорганной недостаточностью (ПОН): энцефалопатия (состояние после перенесенного судорожного эпилептического статуса), дыхательная недостаточность, коагулопатия (тромбоцитопения, зависящая от переливания тромбоконцентрата), печеночная недостаточность (гиперферментемия, гипербилирубинемия); прогрессирование ССВР (лейкоциты  $12,9 \times 10^9$ /л; СРБ 9,7 мг/л; ПКТ 11,06 нг/мл; ПСП 2277 пг/мл). ПОН не купировалась пульс-терапией метилпреднизолоном. Усилились проявления ОРТПХ (кожа — 3-я степень, печень — 3-я степень, кишечник — 2-я степень) на фоне инфекционного синдрома.

19.06.2015 назначен инфликсимаб по 100 мг / 250 мл физиологического раствора внутривенно в течение 4 ч капельно с целью контроля ССВР, острого повышения проницаемости капилляров и ОРТПХ.

В период с 20.06.2015 по 29.06.2015 состояние пациента прогрессивно ухудшалось; по данным ультразвукового исследования отмечено грибковое поражение селезенки (множественные очаги). 29–30.06.2015 по данным бактериологического посева в крови обнаружен *Staphylococcus haemolyticus* MRS, а посев отделяемого эндотрахеальной трубки выявил наличие плесневых грибов, которые не удалось идентифицировать. Течение септического процесса — с отрицательной динамикой по лабораторным данным: нарастание уровня пресепсина (29.06 — 1729 пг/мл, 01.07 — 4418 пг/мл, 09.07 — 12924 пг/мл). При этом концентрация прокальцитонина за этот период — без выраженной динамики.

02.07.2015 состояние пациента оценивалось как терминальное, что было обусловлено сепсисом грибковой этиологии, терминальной стадией печеночной недостаточности, почечной недостаточностью, белковыми, метаболическими и электролитными нарушениями.

09.07.2015 (на 25-е сут) отмечено кишечное кровотечение; проводились гемостатические мероприятия.

10.07.2015 в 02 ч 10 мин — нарастание брадикардии, переходящей в асистолию; реанимационные мероприятия в полном объеме — без эффекта; в 02 ч 55 мин констатирована смерть.

Пресепсин определяли на иммунохемилюминисцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония), используя стандартный набор реагентов. Определение прокальцитонина проводилось с помощью полуколичественного иммунохроматографического метода на тест-системе Brahms PCT-Q (Thermo Scientific, Германия) согласно прилагаемой инструкции. Концентрацию СРБ определяли на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 250 (Ortho Clinical Diagnostic, США). Концентрацию метаболитов оксида азота определяли по методике П.П. Голикова и Н.Ю. Николаевой (НИИ скорой

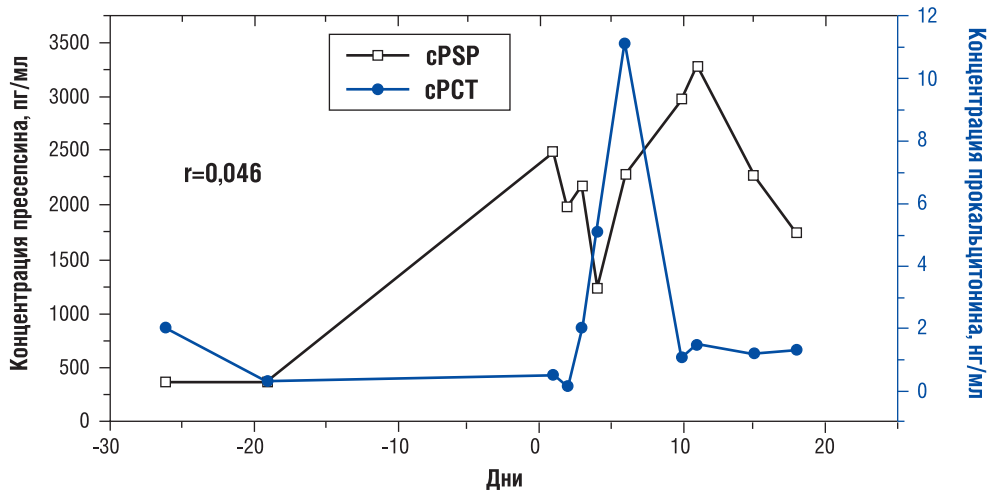


Рис. 1. Сравнение динамики прокальцитонина и пресепсина

Таблица. Корреляционные зависимости между лабораторными показателями

Показатель	Коэффициент корреляции
С-реактивный белок / Пресепсин	0,6
NOx / Пресепсин	0,11
С-реактивный белок / NOx	-0,6
Пресепсин / Прокальцитонин	0,046
Гомоцистеин / С-реактивный белок	-0,6
Гомоцистеин / Пресепсин	-0,31

помощи им. Н.В. Склифосовского). В основе определения лежит реакция восстановления нитратов в нитриты гранулами кадмия в присутствии цинка и измерение суммарного содержания метаболитов оксида азота при длине волны 550 нм по азокрасителю, образуемому в реакции с реактивом Грисса. Определение гомоцистеина проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе Vitros 5.1 FS (Ortho-Clinical Diagnostics, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

При анализе лабораторных показателей произведено наблюдение динамики пресепсина, прокальцитонина, СРБ, метаболитов оксида азота (NO<sub>x</sub>), гомоцистеина. Рассчитаны коэффициенты корреляции между этими показателями (табл.).

Положительная корреляционная зависимость выявлена только между показателями СРБ и пресепсина. Прокальцитонин, в отличие от пресепсина, в данном случае не отражал тяжесть и динамику течения инфекционного процесса грибковой этиологии. Отмечено снижение концентрации прокальцитонина, при этом уровень пресепсина оставался значительно выше нормы и впоследствии повышался (рис. 1, 2).

**ОБСУЖДЕНИЕ**

В патогенезе сепсиса важную роль играет бактериальный липополисахарид. Он инициирует каскад цепных реакций, формирующих ССВР, а липополисахаридсвязывающий белок и растворимые формы CD14 выполняют для липополиса-

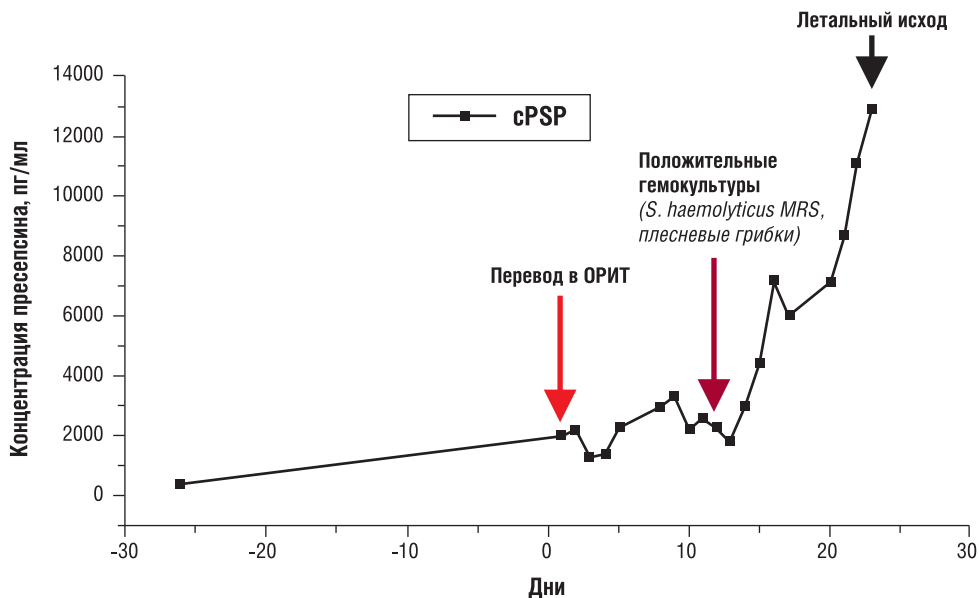


Рис. 2. Динамика уровня пресепсина на протяжении всего времени наблюдения за пациентом

хариды функции транспортной системы, поэтому есть основания рассматривать эти молекулы как потенциальные маркеры развития септических осложнений. Таким образом, использование пресепсина в качестве маркера сепсиса логически обосновано [7].

Данные нескольких исследований говорят о том, что следует использовать другие диагностические уровни пресепсина у пациентов с ожоговыми травмами, почечной недостаточностью и новорожденных. Положительная корреляция между концентрацией пресепсина и креатинина и отрицательная корреляция между концентрацией пресепсина и рассчитанной скоростью клубочковой фильтрации очень похожи в группах с сепсисом и без него. Это открытие в дополнение к аномально высоким концентрациям пресепсина среди пациентов с терминальной стадией при острой почечной недостаточности говорит о том, что почки являются основным органом, способствующим очищению крови от пресепсина. Учитывая, что у пациентов отделений интенсивной терапии весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо принимать в расчет количественные показатели этих нарушений [8].

Комплексная диагностика (исследование нескольких маркеров ССВР) пациентов с тяжелыми ожогами позволяет оценить адаптивность воспалительного ответа тяжести повреждения и прогнозировать угрозу генерализации инфекции. При этом СРБ и ПСП в большей степени проявляют себя как показатели уровня воспаления, тогда как уровень ПКТ указывает на угнетение адаптивного воспаления, сопровождаемого развитием ПОН и тяжелого сепсиса [9].

В исследовании уровней пресепсина у новорожденных различия между группами без/с сепсисом оказались недостоверными (коэффициент Краскела–Уоллиса:  $H = 2,357$ ;  $p = 0,1247$ ). Таким

образом, пресепсин не обладает достаточной специфичностью для дифференциации сепсиса у данной группы пациентов [10].

В Гематологическом научном центре (Москва) наблюдались взрослые онкогематологические пациенты ( $n = 27$ ) с лейкопенией (лейкоциты  $< 0,5 \times 10^9$ /л). Из них 15 пациентов были с септическим шоком, 12 — без инфекционных осложнений. У пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, интерлейкина 6 и СРБ были повышены. Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В первый день развития септического шока уровни ПСП (пг/мл) у выживших и невыживших пациентов не различались. Однако на 2, 3 и 7-й дни у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у невыживших (пг/мл, медиана): на 2-й день — 2208 против 4790, на 3-й — 2085 против 4920, на 7-й — 993 против 7972. При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями интерлейкина 6, СРБ и с показателями по шкалам оценки органной недостаточности SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов [11].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные при анализе данного случая (сепсис грибковой этиологии), показывают, что только уровень пресепсина в качестве маркера сепсиса своевременно отражал динамику течения инфекционного процесса и являлся наиболее ранним показателем начала септических осложнений по сравнению с прокальцитонином и бактериологическими посевами (1, 5, 13–14-е сут, соответственно).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, которые необходимо обозначить.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, Schorr C, Artigas A, Ramsay G, Beale R, Parker MM, Gerlach H, Reinhart K, Silva E, Harvey M, Regan S, Angus DC. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010; 36:222–31.
2. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995;273(2):117–23.
3. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2006;34:1996–2003.
4. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, Dick W, Eriksson U, Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010, 92:138–148.
5. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections — hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31–32):451–60.
6. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. Usefulness of pre-sepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17:764–769.

7. Головня ЕГ, Сотников АВ, Байкова ВН, Салтанов АИ. Возможности использования нового биомаркера сепсиса — пресепсина. *Вестник интенсивной терапии*. 2015;2:23–28.
8. Yoshihiko Nakamura, Hiroyasu Ishikura, Takeshi Nishida, Yasumasa Kawano, Rie Yuge, Reiko Ichiki, Akira Murai. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiology*. 2014;14:88.
9. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А., Бобровников А.Э., Медова О.В., Коряков И.А., Баранова А.А., Самадунова Л.Л., Кучейник А.Ш. Пресепсин — от науки к практике: клиническая значимость маркеров сепсиса при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой (ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского», Москва). Тезисы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 25–27 марта 2014.
10. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М., Запевалова Т.А. Уровень пресепсина крови у новорожденных детей (ГБУЗ НО «Детская городская клиническая больница № 1», Нижний Новгород). Тезисы XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», Москва, МВЦ «Крокус Экспо», 25–27 марта 2014.
11. Makarova P, Galstyan G, Krechetova A, Gemdjian E, Garandja T, Tichomirov D, Parovichnikova E. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts). National Scientific Center for Hematology. Moscow, Russia, 18 сентября 2014.

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Головня Евгений Геннадьевич**, младший научный сотрудник экспресс-лаборатории НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** golovnya\_e@mail.ru

**Байкова Валентина Николаевна**, доктор биологических наук, профессор, заведующая экспресс-лабораторией НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vn\_baykova@mail.ru

**Салтанов Александр Иосифович**, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** vestvit@mail.ru

**Сотников Анатолий Вячеславович**, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник отделения анестезиологии и реаниматологии НИИ ДОГ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

**Адрес:** 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23, **e-mail:** abcv@mail.ru