

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА БИОМАРКЕРОВ В ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ БАКТЕРИАЛЬНОГО И АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Г.А. Пичугина^{*}, С.А. Шляпников¹, М.Г. Вершинина², Н.Р. Насер¹, Ю.С. Остроумова¹, И.А. Веселов¹

¹ ГБУ «СПб НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», Санкт-Петербург

² ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

COMPARATIVE ASSESSMENT OF BIOMARKERS IN DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF BACTERIAL AND ASEPTIC INFLAMMATION

G.A. Pichugina^{*}, S.A. Shlyapnikov¹, M.G. Vershinina², N.R. Naser¹, Yu.S. Ostroumova¹, I.A. Veselov¹

¹ Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine, Saint Petersburg, Russia

² Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

*E-mail: gal-gal2000@mail.ru

Аннотация

Ежедневно в клинической практике врачи сталкиваются с проблемой дифференцировки воспаления, имеющего бактериальную природу, и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) асептического генеза. От правильности ответа напрямую зависит выбор лечебной стратегии. Поскольку клиническая симптоматика данных состояний часто неспецифична, перспективным подходом считается использование в диагностике лабораторных маркеров по отдельности или в различных комбинациях. Для оценки диагностической эффективности в дифференциации инфекционного процесса и ССВО неинфекционного генеза было проведено обследование пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии. В качестве лабораторных маркеров выбраны наиболее распространенные в клинической практике: уровень лейкоцитов, пресепсина (ПСП), прокальцитонина (ПКТ), лактата, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке/плазме крови. **Цель исследования** – определить диагностическую ценность лабораторных маркеров: лейкоцитов, лактата, ПКТ, ПСП, СРБ – для дифференциации инфекционного процесса и ССВО неинфекционного генеза. **Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов, экстренно госпитализированных в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе: первую группу составили 50 человек с тяжелой сочетанной травмой (модель ССВО неинфекционной природы), во вторую группу вошли 50 человек с хирургическим абдоминальным сепсисом. У всех больных в первые сутки госпитализации измеряли количество лейкоцитов, лактата, ПКТ, ПСП и СРБ в сыворотке/плазме крови. Комплексное обследование включало клинические и инструментальные методы в соответствии с профилем заболевания. Оценка тяжести состояния пациентов с вторичным перитонитом в день оперативного вмешательства проводили по шкалам SOFA (оценка тяжести органной недостаточности) и МИП (Мангеймский индекс перитонита для определения степени тяжести и прогноза летальности). **Результаты.** Статистически значимая разница концентраций лабораторных маркеров между первой и второй группами пациентов в первые 24 часа от момента госпитализации была выявлена для концентраций ПСП (BM 6.855; $p < 0.001$), СРБ (BM 13.513; $p < 0.001$) и ПКТ (BM 13.176; $p < 0.001$). Для оценки диагностической значимости указанных биомаркеров в дифференциации неинфекционного ССВО и сепсиса был использован ROC-анализ. Наибольшая площадь под кривой (AUC) зафиксирована для ПКТ и СРБ, тогда как для ПСП этот показатель оказался ниже. Различия в количестве лейкоцитов и уровне лактата между исследуемыми группами носили недостоверный характер. **Заключение.** В первые сутки наблюдения наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики неинфекционного ССВО и сепсиса обладали ПКТ и СРБ. Концентрация ПСП в этот период имела меньшую чувствительность и специфичность. Число лейкоцитов и уровень лактата не показали достоверных различий между группами пациентов с сепсисом и ССВО неинфекционного генеза, что не позволило рекомендовать ориентироваться на эти показатели для разграничения данных патологий.

Ключевые слова: биомаркеры, пресепсин, прокальцитонин, тяжелая сочетанная травма, абдоминальный сепсис.

Abstract

In their clinical practice, physicians face the challenge of distinguishing between bacterial inflammation and the systemic inflammatory response (SIR) of aseptic origin. The choice of treatment strategy directly depends on the accuracy of this distinction. Since clinical symptoms of these conditions are often nonspecific, the use of laboratory markers, either individually or in combination, is considered a promising approach. To assess the diagnostic effectiveness in differentiating infectious processes from non-infectious SIR, a clinical, instrumental, and laboratory examination of intensive care unit (ICU) patients was conducted. The selected laboratory markers were those most commonly used in clinical practice: leukocyte levels, presepsin (PSP), procalcitonin (PCT), lactate (La), and C-reactive protein (CRP) in serum/plasma. **Purpose.** To find out a diagnostic value of laboratory markers (leucocytes, lactate, PCT, PSP, CRP) in differential diagnosis of sepsis and non-infectious systemic inflammatory response syndrome. **Materials and methods.** A total of 100 patients admitted to Dzhanelidze Research Institute of Emergency Medicine in Saint Petersburg with severe combined trauma (a clinical example of non-infectious SIR) and 50 patients with surgical abdominal sepsis were examined. Leukocyte, lactate, PCT, PSP, CRP levels in blood serum/plasma were tested on the day of admission in all patients. The comprehensive examination included clinical and instrumental methods appropriate to the disease profile. Severity of the secondary peritonitis in patients on the day of surgery was assessed using

the SOFA (Severity of Organ Failure Assessment) and MIP (Mannheim Peritonitis Index) scales. **Results.** A statistically significant difference in biomarker concentrations in the first 24 hours after hospitalization was found for PSP, CRP and PCT. The ROC analysis was used to assess the diagnostic value of these biomarkers in differentiating between non-infectious SIRS and sepsis. The highest area under the curve (AUC) was observed for procalcitonin and C-reactive protein, while this value was lower for presepsin. Differences in white blood cell count and lactate levels between the study groups were not significant. **Conclusion.** It was established that procalcitonin and C-reactive protein have the greatest diagnostic value for differentiating between infectious and non-infectious SIRS during the first 24 hours of the disease onset. PSP sensitivity during this period was less pronounced. Leukocyte and lactate levels were not important for differential diagnostics in these groups with sepsis and non-infectious genesis SIRS. So, we cannot recommend these indexes for differentiating the discussed pathologies.

Keywords: biomarkers, presepsin, procalcitonin, multiple trauma, abdominal sepsis.

Ссылка для цитирования: Пичугина Г.А., Шляпников С.А., Вершинина М.Г., Насер Н.Р., Остроумова Ю.С., Веселов И.А. Сравнительная оценка биомаркеров в дифференциальной диагностике бактериального и асептического воспаления. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2026; 1: 62–65.

Введение

В настоящее время сепсис признается одной из наиболее распространенных причин госпитализации пациентов и ухудшения состояния у стационарных больных [1]. Статистические данные 2017 г. свидетельствуют о том, что каждая пятая смерть в мире тем или иным образом ассоциирована с сепсисом [2]. Ключевой проблемой в диагностике и лечении сепсиса остается своевременная верификация данного состояния [3, 4]. Из-за неспецифичности клинической картины врачи в повседневной практике регулярно сталкиваются со сложностью дифференциации сепсиса и синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) неинфекционной природы, который может быть следствием тяжелой сочетанной травмы, хирургического вмешательства, тромбоза, острого панкреатита и иных причин [5].

В современной клинической практике для выявления развивающегося инфекционного процесса применяют такие биомаркеры, как уровень лактата (La), С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина (ПКТ) [6, 7]. По данным научной литературы, на 2024 г. известно более 300 потенциальных маркеров, претендующих на звание «идеального» в диагностике инфекции и сепсиса, однако большинство из них исследовано лишь в единичных работах [8–10]. Наибольший научный интерес вызывает пресеписин (ПСП), предложенный учеными из Японии в 2004 г. Это растворимая часть трансмембранного белка CD-14, обнаруживаемого на моноцитах и макрофагах. Функционально он отвечает за запуск ответной реакции и стимуляцию врожденного иммунитета при контакте с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, что играет роль в патогенезе септического процесса [11, 12]. В отличие от большинства предложенных кандидатов на маркеры сепсиса и инфекции, измерение уровня ПСП не требует сложной преаналитической подготовки и может определяться методом хемилюминесцентного иммуноферментного анализа. С учетом раннего повышения ПСП и его относительной специфичности к бактериальной инфекции, он может представлять ценность для клинической практики как маркер дифференциальной диагностики инфекционного процесса и ССВО неинфекционной природы. В настоящее время теоретическим преимуществом ПСП, по сравнению с рутинно используемыми маркерами (СРБ, ПКТ), является его большая специфичность для сепсиса по причине непосредственного участия в патогенезе синдрома [13, 14].

Материалы и методы

С 01.04.2023 г. по 01.04.2024 г. был проведен отбор пациентов, госпитализированных в экстренном порядке в Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт

им. И.И. Джанелидзе, для участия в проспективном одно-центровом когортном исследовании. Первую группу (группа 1) составили пострадавшие с тяжелой сочетанной травмой (модель ССВО неинфекционного генеза), во вторую группу (группа 2) были включены пациенты с хирургическим абдоминальным сепсисом; все пациенты были старше 18 лет. В группу 1 были включены пострадавшие, у которых при поступлении оценка по шкале ISS (Injury Severity Score) составила более 16 баллов. Не включались в исследование пострадавшие с интервалом между травмой и госпитализацией в стационар более 24 часов (первичная госпитализация в другой стационар). В группу 2 были включены пациенты с абдоминальным хирургическим сепсисом – оценка по шкале SOFA > 2 баллов и по шкале МИП (Мангеймский индекс перитонита для определения степени тяжести и прогноза летальности) 21 и более баллов. Критерии исключения для группы 2: первичная госпитализация в другой стационар, больные с осложненным течением панкреатита, а также госпитализированные больные по поводу другого заболевания, впоследствии осложнившегося перитонитом.

В зависимости от диагноза при поступлении выполняли стандартные клинические, инструментальные и лабораторные исследования, регламентированные действующими клиническими рекомендациями и приказами. Для пострадавших из группы 1 обязательной была оценка по шкале ISS в момент поступления, из группы 2 – по шкалам SOFA и МИП; всем пациентам проводили оценку коморбидности по индексу Чарльсона. Дополнительно всем пациентам определяли концентрации ПКТ, СРБ, La и ПСП на анализаторах mini VIDAS с использованием наборов VIDAS B.R.A.H.M.S., Roche Cobas 6000 (СРБ и La) и PATHFAST™ для хемилюминесцентного иммунологического анализа с использованием технологии магнитной сепарации Magtration® соответственно.

Статистическую обработку полученного материала выполняли в программе Jamovi ver. 2.6. Определение типа распределения переменных, значения медианы, межквартильного размаха проводили в модуле «Разведочный». Различия в концентрациях биомаркеров между двумя группами анализировали с использованием теста Бруннера – Мунцеля (для непараметрических данных), модуля BM-test. ROC-анализ выполнен с использованием модуля DIAGNOSTIC.

Результаты

В таблице 1 представлены основные характеристики исследуемых групп.

Стоит отметить, что у пациентов группы 1 кататравма встречалась чаще остальных (у 32 (64%) пациентов) как

Основные характеристики исследуемых групп

Оцениваемый параметр	Группа	Возраст, лет	Индекс Чарльсона, баллы	Мангеймский индекс перитонита, баллы	ISS, баллы
Медиана	1	37	0	–	27.0
	2	70	6	25	–
Межквартильный размах	1	17.8	1.0	–	10.8
	2	23.8	3.0	11.0	–

Примечание. Группа 1 – пациенты с тяжелой сочетанной травмой (модель ССВО неинфекционного генеза); группа 2 – пациенты с хирургическим абдоминальным сепсисом; ISS (Injury Severity Score) – шкала тяжести повреждений.

Таблица 2

Различия концентраций лабораторных маркеров между пациентами групп 1 и 2 в первые сутки госпитализации, тест Бруннера – Мунцеля

Показатель	Различия между группами, ВМ-статистика	Количество степеней свободы	p
Концентрация лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	-0.301	76.6	0.765
Лактат, ммоль/л	1.231	98.9	0.221
ПСП, пг/мл	6.855	84.9	< 0.001
СРБ, нг/мл	13.513	65.4	< 0.001
ПКТ, нг/мл	13.176	94.8	< 0.001

Примечание. Различия между группами определялись с использованием теста Бруннера – Мунцеля, нулевая гипотеза отклонялась при $p < 0.05$ (программа Jamovi ver. 2.6, модуль «ВМ-test»).

Таблица 3

Результаты исследования предикторной способности концентраций изученных биомаркеров по отношению к заболеванию (неинфекционное/сепсис) при помощи ROC-анализа

Показатель	Площадь под кривой	Стандартная ошибка	95%-ный доверительный интервал		p
			нижняя граница	верхняя граница	
Лактат, ммоль/л	0.571	0.0573	0.458	0.683	0.218
СРБ, нг/мл	0.918	0.0309	0.857	0.978	< 0.001
ПСП, пг/мл	0.802	0.0441	0.716	0.889	< 0.001
ПКТ, нг/мл	0.905	0.0308	0.845	0.966	< 0.001
Концентрация лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	0.518	0.0599	0.401	0.635	0.764

причина развития тяжелой сочетанной травмы. Травматический шок зарегистрирован у 19 (38%) пациентов. 8 (16%) пострадавших умерли во время госпитализации. Травма груди диагностирована у 46 (92%) пациентов, травма черепа – у 45 (90%), травма позвоночника – у 33 (66%), травма таза – у 27 (54%), травма верхних конечностей – у 24 (48%), травма нижних конечностей – у 23 (46%), травма живота – у 22 (44%) пациентов – как составляющая тяжелой сочетанной травмы. Пациенты группы 2 характеризовались наличием клинической картины генерализованной реакции организма на инфекционный (септический) процесс. Включение в исследование пациентов преимущественно пожилого возраста обусловлено возрастной структурой входящего потока пациентов с абдоминальным сепсисом в НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе. Такой выраженный сдвиг возраста проявился и в показателях коморбидности.

Анализ концентраций исследованных биомаркеров (лейкоцитов, лактата, ПСП, СРБ и ПКТ) у пациентов в группах 1 и 2 представлен в табл. 2.

При сравнении концентраций биомаркеров между группами в первые сутки наблюдения выявлена статистически значимая разница для концентраций ПСП, СРБ и ПКТ.

Для определения предикторной значимости концентраций лейкоцитов, лактата, ПСП, ПКТ и СРБ в первые сутки по отношению к заболеванию (неинфекционное – группа 1 или сепсис – группа 2) выполнен ROC-анализ (табл. 3).

Все анализируемые лабораторные маркеры были изучены по отношению к диагнозам: «синдром системного воспалительного ответа неинфекционного происхождения» (группа 1) и «генерализованная реакция организма на инфекционный (септический) процесс» (группа 2) как возможные диагностические критерии. На рисунке 1 представлена графическая иллюстрация результатов проведенного ROC-анализа.

Обсуждение

Одной из ключевых проблем клинической практики остается поиск критериев, уверенно позволяющих отличить сепсис от ССВО, вызванного неинфекционными причинами. Это разграничение критически важно для выбора тактики мероприятий интенсивной терапии, включая назначение антибактериальных препаратов. Из-за общности механизмов развития воспаления клинико-лабораторные данные не дают возможности четко разграничить септическую реакцию и ответ на тяжелую сочетанную травму. Анализ данных табл. 3 и рис. 1 подтверждает, что в первые 24 часа максимальную информативность дифференциации инфекционного и неинфекционного генеза ССВО демонстрируют уровни СРБ и ПКТ, тогда как показатели ПСП оказались менее значимыми. Наименьшей диагностической ценностью в этот период обладают концентрации лактата и лейкоцитов. Снижение диагностической роли ПСП как маркера бактериальной инфекции в данном исследовании, вероятнее всего,

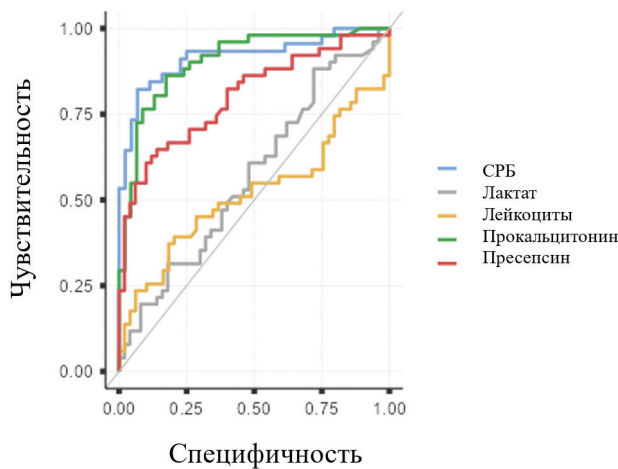


Рис. 1. Графическая иллюстрация предикторной способности биомаркеров по отношению к характеру заболевания (неинфекционное/сепсис) (ROC-анализ)

связано с его кинетическими особенностями: стремительной индукцией секреции при бактериальной нагрузке (пик на 4–6 часов) и коротким периодом полувыведения, что ведет к быстрому снижению концентрации при успешной элиминации возбудителя и хирургической санации [15]. Поскольку забор биоматериала осуществлялся после оперативного вмешательства, можно полагать, что пиковые значения ПСП пройдены, в то время как остальные маркеры продолжали реагировать на воспалительный стимул [12, 13]. Статистический анализ не выявил достоверных различий по уровню лейкоцитов и La между группами неинфекционного ССВО и сепсиса. Объясняется это схожестью патогенетических механизмов: выраженность микроциркуляторных нарушений, гипоксии и первичной реакции врожденного иммунитета обладают схожестью параметров как при инфекции, так и при тяжелой травме.

Заключение

По результатам проведенного исследования в первые сутки наблюдения наибольшей чувствительностью и специфичностью для дифференциальной диагностики неинфекционного ССВО и сепсиса обладали ПКТ и СРБ. Концентрация ПСП в этот период имела меньшую чувствительность и специфичность. Число лейкоцитов и уровень лактата не показали достоверных различий между группами пациентов с сепсисом и ССВО неинфекционного генеза, что не позволило рекомендовать ориентироваться на эти показатели для разграничения данных патологий.

Литература

1. Gray A.P. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis // *The Lancet Global Health*. – 2025. – V. 13. – No 12. – P. e2013–e2026. DOI: 10.1016/S2214-109X(25)00356-0.
2. Winter A. et al. The clinical need for new diagnostics in the identification and management of patients with suspected sepsis in UK NHS hospitals: a survey of healthcare professionals // *Antibiotics*. – 2020. – V. 9. – No 11. – P. 737. DOI: 10.3390/antibiotics9110737.
3. Szakmany T. et al. The “analysis of gene expression and biomarkers for point-of-care decision support in Sepsis” study; temporal clinical parameter analysis and

- validation of early diagnostic biomarker signatures for severe inflammation and sepsis-SIRS discrimination // *Frontiers in Immunology*. – 2024. – V. 14. – P. 1308530. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1308530.
4. Qiu X. et al. SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis // *Expert Review of Anti-infective Therapy*. – 2023. – V. 21. – No 8. – P. 891–900. DOI: 10.1080/14787210.2023.2237192.
 5. Jaramillo-Bustamante J.C. et al. SIRS or not SIRS: Is that the infection? A critical review of the sepsis definition criteria // *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. – 2020. – V. 77. – No 6. – P. 293–302. DOI: 10.24875/BMHIM.20000202.
 6. Вершинина М.Г. и др. Использование комбинации биомаркеров для ранней диагностики сепсиса у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2022. – № 2. – С. 37–47. [Vershinina M.G. et al. Combination of biomarkers for early diagnosis of sepsis in ICU patients // *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin* – 2022. – No 2. – P. 37–47. In Russian]. DOI: 10.26269/2n01-wf38.
 7. He R.R. et al. Sepsis biomarkers: advancements and clinical applications - a narrative review // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – V. 25. – No 16. – P. 9010. DOI: 10.3390/ijms25169010.
 8. Barichello T. et al. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis - a narrative review // *Critical Care*. – 2022. – V. 26. – No 1. – P. 14. DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5.
 9. Андреев А.А. и др. Биомаркеры в диагностике сепсиса // *Московский хирургический журнал*. – 2024. – № 3. – С. 166–175. [Andreev A.A. et al. Biomarkers in the diagnosis of sepsis // *Moscow Surgical Journal*. – 2024. – No 3. – P. 166–175. In Russian]. DOI: 10.17238/2072-3180-2024-3-166-175.
 10. Saxena J. et al. Biomarkers in sepsis // *Clinica Chimica Acta*. – 2024. – V. 562. – P. 119891. DOI: 10.1016/j.cca.2024.119891.
 11. Velissaris D. et al. Presepsin as a diagnostic and prognostic biomarker in sepsis // *Cureus*. – 2021. – V. 13. – No 5. – P. e15019. DOI: 10.7759/cureus.15019.5.
 12. Shozushima T. et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // *Journal of Infection and Chemotherapy*. – 2011. – V. 17. – No 6. – P. 764–769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
 13. Azim A. Presepsin: a promising biomarker for sepsis // *Indian Journal of Critical Care Medicine*. – 2021. – V. 25. – No 2. – P. 117. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23741.
 14. Hosokawa K. et al. Specificity of presepsin as a biomarker of bacterial infection in mouse sepsis models // *J. Surg. Res*. – 2023. – V. 283. – P. 572–580. DOI: 10.1016/j.jss.2022.10.063.
 15. Aulin L.B.S. et al. Characterizing the kinetics of presepsin and associated inflammatory biomarkers in human endotoxemia // *Inflammation Research*. – 2022. – V. 71. – No 9. – P. 999–1001. DOI: 10.1007/s00011-022-01610-1.