

**ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА  
КАК ЛАБОРАТОРНОГО МАРКЁРА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ  
С ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИЕЙ КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ  
В РАМКАХ КОНЦЕПЦИИ «СЕПСИС-3»**

**Дудник А.А.<sup>1</sup>, Урядов С.Е.<sup>1</sup>, Стекольников Н.Ю.<sup>2</sup>, Захарьяшева Н.А.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз» в городе Саратов, Саратов, e-mail: nimph2008@yandex.ru;*

<sup>2</sup> *Федеральное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов*

Целью исследования явилась оценка уровня прокальцитонина у пациентов с гнойно-некротической инфекцией кожи и мягких тканей как биомаркера сепсиса. Материалы и методы. В исследование включен 261 пациент с тяжёлыми гнойно-некротическими инфекциями кожи и мягких тканей, имевшими высокий риск развития сепсиса. У 114 пациентов имела место органная недостаточность на момент госпитализации в стационар, у 60 пациентов органные дисфункции зарегистрированы в течение первых 5 суток с момента поступления, у 77 пациентов органные дисфункции в процессе госпитализации зарегистрированы не были. Всем пациентам выполнялось определение уровня прокальцитонина количественным и полуколичественным методом. Результаты. Не зарегистрировано случаев содержания уровня прокальцитонина менее 0,5 нг/мл. При уровне прокальцитонина более 13 нг/мл чувствительность метода составляет 65%, специфичность 100%. При полуколичественном определении уровня прокальцитонина показано, что вероятность отсутствия органной недостаточности при значении более 10 нг/мл составляет менее 10%. Выводы. У пациентов с гнойно-некротическими заболеваниями кожи и мягких тканей полуколичественный анализ уровня прокальцитонина остаётся эффективным биомаркером сепсиса, позволяющим оценивать тяжесть воспалительного ответа и риски развития органной недостаточности.

Ключевые слова: сепсис, прокальцитонин, органная недостаточность, хирургическая инфекция кожи и мягких тканей.

**PROCALCITONIN LEVEL AS LABORATORY MARKER OF SEPSIS IN PATIENTS  
WITH PURULENT-NECROTIC INFECTION OF THE SKIN AND SOFT TISSUES  
WITHIN THE SEPSIS-3 CONCEPT**

**Dudnik A.A.<sup>1</sup>, Urjadov S.E.<sup>1</sup>, Stekolnikov N.Yu.<sup>2</sup>, Zaharjasheva N.A.<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> *Saratov Medical University REAVIZ, Saratov, e-mail: nimph2008@yandex.ru;*

<sup>2</sup> *Saratov State Medical University, Saratov*

The purpose of the study was to evaluate the procalcitonin level in patients with necrotic skin and soft tissue infection as a biomarker of sepsis. Materials and methods. The study included 261 patients with severe purulent-necrotic skin and soft tissue infections who had a high risk of sepsis. 114 patients had organ failure at the time of hospitalization, in 60 patients organ failure was registered during the first 5 days from the moment of admission, in 77 patients organ dysfunction was not registered during hospitalization. All patients underwent determination of procalcitonin level by quantitative and semi-quantitative methods. Results. There were no registered cases of procalcitonin level less than 0.5 ng/ml. With procalcitonin level more than 13 ng/ml, the sensitivity of the method is 65%, specificity is 100%. Semi-quantitative determination of procalcitonin levels has shown that the probability of absence of organ failure at a value of more than 10 ng/ml is less than 10%. Conclusions. In patients with purulent-necrotic diseases of the skin and soft tissues, semi-quantitative analysis of procalcitonin levels is still an effective biomarker of sepsis, reflecting the severity of the inflammatory response and the risk of organ failure.

Keywords: sepsis, procalcitonin, organ failure, surgical infection of skin and soft tissues.

## Введение

За последние 35 лет медицинское сообщество являлось свидетелем смены трёх концепций в определении диагностических критериев сепсиса [1; 2]. При этом, с учётом нарастающего количества публикаций и ежегодных пересмотров, складывается впечатление о спиральности движения во взглядах на сепсис от фундаментальных подходов середины XX века к ним же, но уже через призму более глубокого познания патогенетических основ патологического процесса. Концепция «Сепсис-3» с изменениями и дополнениями 2021 года рассматривает сепсис как инфекционный процесс, потерявший связь с основным очагом воспаления за счёт формирования органных дисфункций [3]. При этом в основе диагностики сепсиса лежит балльная оценка состояния пациента по шкале SOFA. Однако более 20 лет в клинику внедрялась, а затем повсеместно была принята для работы в научной и практической среде концепция «Сепсис-2», основанная на понятии системного воспалительного ответа на внедрение инфекционного агента. Несмотря на лёгкость в практическом отношении, в литературе периодически возникали споры относительно уместности данного подхода в диагностике сепсиса, не утихавшие в течение всего периода её существования [4]. Учитывая широту контингента пациентов, имеющих диагноз «сепсис», согласно предшествующей концепции, шёл активный поиск новых биологических показателей, которые бы позволяли более достоверно судить о наличии сепсиса у пациента – маркёров сепсиса [5], которые могли бы быть использованы для выявления пациентов с высоким риском развития сепсиса, ранней диагностики сепсиса, начала своевременного комплексного лечения и мониторинга его эффективности, а также прогнозирования исхода [6]. При этом, с учетом нерутинности исследования, к биомаркёрам сепсиса предъявлялись определённые требования: объективная измеримость, наличие референтного стандарта, воспроизводимость теста, известная кинетика, рентабельность, отражение нормального биологического процесса, патологического процесса или фармакологического ответа на терапию [7]. К подобным маркёрам, активно вошедшим в клиническую практику, можно отнести С-реактивный белок, прокальцитонин (ПКТ), пресепсин, интерлейкины, но последние, в связи со сложностью воспроизведения, получили распространение только в научных исследованиях. Первым из таких показателей явилась макромолекула ПКТ, отличавшаяся высокими уровнями чувствительности и специфичности. Определены критические уровни ПКТ, на основании концепции «Сепсис-2» [8; 9], и именно ПКТ стал тем маркёром, который нашёл широкое применение в практической деятельности, в частности на территории России.

С изменением диагностических критериев сепсиса закономерно возник вопрос о значимости имеющихся данных об уровне ПКТ в диагностике сепсиса ввиду упразднения понятия «сепсис-синдром». Определению пороговых значений ПКТ в новой парадигме

сепсиса посвящён ряд исследований последних лет, показавших достаточно широкий диапазон значений изучаемого показателя [10]. Данный факт находит отражение в утверждённых национальных клинических рекомендациях (НКТ) по лечению сепсиса у взрослых, определяя диагностическую роль уровня ПКТ, как маркера сепсиса, на уровне достоверности доказательств (УУД) – 5 и уровне убедительности рекомендаций (УУР) – С, то есть ниже среднего, поскольку основной массив результатов исследования значимости ПКТ был получен в рамках предыдущей концепции [13]. Кроме того, ряд исследований проведён ретроспективно и содержит неоднородный по нозологии контингент пациентов [11], в то время как большинство исследователей убеждены в необходимости органоспецифичного подхода в диагностике и лечении сепсиса в зависимости от локализации первичного очага, что закреплено в качестве одной из ведущих задач кампании по изучению сепсиса на ближайшие годы [12]. Ретроспективные исследования в России также затруднены в связи с тем, что в подавляющем большинстве случаев лечебным учреждением идёт приобретение полуколичественных тест-систем определения уровня ПКТ. Так, проведённый авторами анализ тендеров лечебно-профилактических учреждений России (по данным открытого доступа портала <https://www.rts-tender.ru>) показал, что на январь 2025 года из 5811 объявлений на проведение закупок реактивов определения ПКТ лишь в 291 (5%) запрашивали наборы для количественного определения ПКТ.

Поэтому проведение проспективного наблюдательного исследования диагностической значимости уровня ПКТ в рамках концепции «Сепсис-3» с учетом органоспецифичности, в том числе у пациентов с гнойно-воспалительной патологией кожи и мягких тканей, как наиболее частой причиной хирургического сепсиса, является актуальной задачей хирургии.

**Целью исследования** явилась оценка уровня ПКТ как биомаркера сепсиса у пациентов с тяжёлой инфекцией кожи и мягких тканей в рамках действующей концепции сепсиса.

#### **Материалы и методы исследования**

В исследование включен 261 пациент с тяжёлыми гнойно-некротическими инфекциями кожи и мягких тканей, которые имели высокий риск развития сепсиса. Пациенты находились на лечении в гнойных отделениях ГУЗ «Саратовская городская клиническая больница № 6» и ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница № 1» в период с 2023 по 2024 г. Диагноз сепсиса устанавливался согласно критериям концепции «Сепсис-3», лежащей в основе НКТ по сепсису: наличие органных дисфункций (более двух баллов по шкале SOFA) при наличии очага инфекции.

114 пациентам диагноз «сепсис» выставлен на момент госпитализации в стационар, у 60 пациентов сепсис диагностирован в течение первых 5 суток с момента поступления, у 77 пациентов органные дисфункции (ОД) в процессе госпитализации зарегистрированы не были,

соответственно, диагноз «сепсис» не выставлялся. Среди пациентов наибольшее количество составили лица, страдавшие гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы 188 (75%), неклостридиальной анаэробной инфекцией 23 (9%), тяжёлыми формами стрептококковой инфекции кожи и мягких тканей 40 (16%). Всем пациентам выполнялось определение уровня ПКТ полуколичественным методом «Прокальцитонин-ИМБИАН-ИХА», (высококочувствительный экспресс-тест), ООО «Имбиан», Россия, Новосибирск. Также проводилась количественная оценка уровня сывороточного ПКТ методом иммуноферментного анализа «ИФА Прокальцитонин ХЕМА», ООО «ХЕМА», Россия, Москва. Забор крови осуществляли в момент госпитализации с дальнейшей глубокой заморозкой сыворотки при -30 °С. В случае регистрации органных дисфункций в ходе госпитализации, выполнялся повторный забор крови. Иммуноферментный анализ проводили на базе ООО «Центр ДНК исследований», Саратов.

Статистическую обработку полученных данных проводили в программе Medcalc 11.3. Использовали методы непараметрической статистики с оценкой 25 и 75 квартилей. Для сравнения уровней ПКТ в подгруппах пациентов использовали критерий Манна - Уитни, для динамической оценки уровня ПКТ – дисперсионный анализ повторных измерений. Оценку значимости определения ПКТ полуколичественным методом рассчитывали с помощью расчета шансов с определением доверительного интервала. Для определения эффективности количественного анализа уровня ПКТ в рамках подходов «Сепсис-3» у пациентов с изучаемой патологией использовали методику регрессионного анализа с построением ROC-кривых и расчётом площади под кривой (AUC), порогового значения, а также чувствительности и специфичности.

### Результаты исследования и их обсуждение

Уровень ПКТ при полуколичественном анализе в момент госпитализации, а также в сопоставлении с тяжестью состояния по шкале SOFA представлен в таблице 1.

Таблица 1

Количественные и полуколичественные уровни ПКТ в сопоставлении с тяжестью состояния пациентов при поступлении в стационар

Тяжесть состояния, балл SOFA, (число пациентов)	Оценка уровня ПКТ				количественная оценка, М [25%;75%] нг/мл
	Полуколичественный анализ (нг/мл), число пациентов				
	менее 0,5	0,5-2	2-10	более 10	
0-1, (127)	24	37	40	26	7,55±[1,4;13,9]
2-4, (36)	-	3	12	21	14,9±[2,5;17,9]*
4-6, (54)	-	2	6	46	16,7±[8,7;22,4]*
Более, 6 (34)	-	2	8	24	17,3±[14,4;31,5]*

\* – p>0,05 (значения не статистически значимы по отношению к отсутствию органный недостаточности).

Из представленных в таблице данных видно, что имеет место тенденция к увеличению уровня ПКТ при возрастании частоты ОД, при этом число пациентов с уровнем ПКТ более 10 нг/мл составляет подавляющее большинство при развитии явлений ОД, кроме того, отсутствовали пациенты с сепсисом, имевшие уровень ПКТ менее 0,5 нг/мл. Зарегистрирована тенденция к нарастанию уровня ПКТ с нарастанием тяжести органной недостаточности. 29% (33 пациента) с сепсисом при поступлении имели уровень ПКТ менее 10 нг/мл, а 20,4% (26 пациентов), не имевших клинико-лабораторных критериев сепсиса на момент поступления, имели уровень ПКТ более 10 нг/мл, в связи с чем не зафиксировано статистических различий уровня ПКТ в группах пациентов при поступлении в сопоставлении с тяжестью состояния по шкале SOFA.

Динамика количественных значений уровня ПКТ в группе пациентов, не имевших сепсиса при поступлении и на момент его развития, представлена в таблице 2.

Таблица 2

Динамика уровня ПКТ при нарастании явлений ОД

Группа пациентов, (n)	Уровень ПКТ плазмы нг/мл, М [25%;75%]
Без сепсиса в момент госпитализации (60)	7,34±[3,7;16,4]
В момент регистрации сепсиса (60)	15,7±[9,0,7;22,4]*
Пациенты без сепсиса (77)	3,5±[0,1;12,5]**

\* –  $p < 0,05$  (дисперсионный анализ повторных измерений);

\*\* –  $p < 0,05$  U-критерий Манна – Уитни.

Из данных таблицы 2 видно, что при количественном определении практически двукратное нарастание уровня ПКТ фиксируется при утяжелении органных дисфункций. Кроме того, уровень ПКТ в группе пациентов с сепсисом, зарегистрированным в ходе госпитализации, выше, чем в группе пациентов без сепсиса, однако средние значения не превышают 10 нг/мл.

Для решения основной практической задачи по оценке значимости полуколичественного метода определения ПКТ как диагностического критерия сепсиса в условиях концепции «Сепсис-3» авторами проведён расчет показателя отношения шансов. В качестве основного фактора риска принимали уровень полуколичественно определённого ПКТ плазмы более 10 нг/мл, в качестве изучаемого явления – наличие двух и более баллов тяжести по шкале SOFA. Результаты представлены в таблице 3.

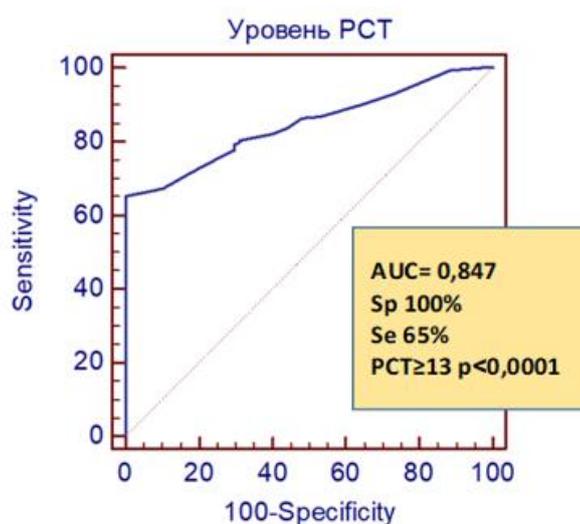
Таблица 3

Статистические показатели расчета показателя шансов для уровня ПКТ более 10 нг/мл

Вероятность уровня ПКТ более 10 нг/мл при сепсисе у пациентов с гнойно-некротическими инфекциями кожи и мягких тканей	6,125
Вероятность уровня ПКТ более 10 нг/мл у пациентов с гнойно-некротическими инфекциями кожи и мягких тканей при наличии без сепсиса	0,668
Отношение шансов	8,774
Нижняя граница 95% ДИ (CI)	4,805
Верхняя граница 95% ДИ (CI)	16,02

Анализ полученных данных показывает, что уровень ПКТ более 10 нг/мл практически в девять раз чаще регистрируется при наличии явлений органной недостаточности ( $p < 0,05$ , поскольку доверительный интервал не затрагивает 1).

Далее авторами проведён анализ эффективности количественно определённого уровня ПКТ как диагностического маркера сепсиса у данной категории пациентов с помощью ROC-анализа: построения ROC-кривой и определения уровня чувствительности и специфичности, а также площади под кривой и порогового значения. За основное событие принимали наличие или отсутствие у пациента сепсиса в ходе госпитализации, в качестве количественной характеристики события – плазменный уровень ПКТ (рис.).



*ROC-кривая зависимости количественно определённого уровня ПКТ и наличия клинических симптомов сепсиса*

Из представленных данных видно, что повышение содержания плазменного ПКТ статистически значимо связано с увеличением частоты сепсиса. При уровне ПКТ выше 13 нг/мл 65% пациентов имеют органную недостаточность, а случаев отсутствия сепсиса при превышении указанного порога не наблюдали. При этом чувствительность теста при уровне более 10 нг/мл составляет 79,79%, однако снижается специфичность до 68,89%.

У пациентов с гнойно-некротической инфекцией кожи и мягких тканей ввиду визуальной доступной локализации патологического процесса уровень ПКТ становится

непосредственным предиктором развития и маркёром наличия сепсиса. Авторами не зарегистрировано нормальных значений уровня ПКТ в группе септических пациентов; имеет место тенденция к нарастанию уровня ПКТ по мере нарастания явлений органических дисфункций. В то же время результат применения имеющихся тест-систем полуколичественного определения ПКТ с градацией, опирающейся на данные концепции «Сепсис-2», не может достоверно интерпретироваться как маркёр доклинической диагностики сепсиса ввиду широкого диапазона перекрестных значений.

Авторы полагают, что продолжение исследований с выделением новых критических уровней ПКТ, с последующей коррекцией тест-систем, существенно увеличит диагностическую роль полуколичественного метода.

### **Выводы**

1. В условиях работы по НКР в рамках концепции «Сепсис-3» определение уровня ПКТ сохраняет свою актуальность в качестве диагностического критерия сепсиса. Оптимальным можно считать количественное определение уровня ПКТ.

2. У пациентов с гнойно-некротической инфекцией кожи и мягких тканей уровень ПКТ более 13 нг/мл сопряжён с крайне высокой частотой формирования органических дисфункций и может рассматриваться как диагностический маркёр сепсиса.

3. Полуколичественный анализ уровня ПКТ обладает наибольшей статистически значимой достоверностью при уровне более 10 нг/мл. Для повышения прогностической значимости уровня ПКТ полуколичественным методом необходимо выполнение оценки теста в динамике в течение 2-4 суток от момента госпитализации.

### **Список литературы**

1. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., Dellinger R.P., Fein A.M., Knaus W.A., Schein R.M., Sibbald W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians // Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992. Vol. 101(6). P. 1644-1655.

DOI: 10.1378/chest.101.6.1644.

2. Singer M., Deutschman C.S., Warren S.C, Shankar-Hari M., Djillali A., Bauer M., Bellomo R., Bernard G.R, Chiche J.D, Coopersmith C.M., Hotchkiss R.S, Mitchell M. Levy, Marshall J.C., Greg S. Martin, M. Opal S., Gordon D. Rubinfeld, Van der Poll T., Vincent J.L., Angus D.C. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) // JAMA. 2016. Vol. 315. № 8. P. 801-810.

3. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W., Antonelli M., Coopersmith C.M., French C., Machado F.R., McIntyre L., Ostermann M., Prescott H.C., Schorr C., Simpson S., Joost Wiersinga W., Alshamsi F., Angus D.C., Arabi Y., Azevedo L., Beale R., Beilman G., Belley-Cote E., Burry L., Cecconi M., Centofanti J., Yataco A.C., De Waele J., Dellinger R.P., Doi K., Du B., Estenssoro E., Ferrer R., Gomersall C., Hodgson C., Møller M.H., Iwashyna T., Jacob S., Kleinpell R., Klompas M., Koh Y., Kumar A., Kwizera A., Lobo S., Masur H., McGloughlin S., Mehta S., Mehta Y., Mer M., Nunnally M., Oczkowski S., Osborn T., Papathanassoglou E., Perner A., Puskarich M., Roberts J., Schweickert W., Seckel M., Sevransky J., Sprung C.L., Welte T., Zimmerman J., Levy M. Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for the Management of Sepsis and Septic Shock 2021 // *Crit. Care Med.* 2021. Vol. 49(11). P. 1974-1982. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005357.
4. Vincent J.L. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... // *Critical Care Medicine.* 1997. Vol. 25(2). P.372-374.
5. Barichello T., Generoso J.S., Singer M., Dal-Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review // *Critical Care.* 2022. Vol. 26. P. 14(2022). DOI: 10.1186/s13054-021-03862-5.
6. Jekarl D.W., Lee S.Y., Lee J., Park Y.J., Kim Y., Park J.H., Wee J.H., Choi S.P. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis // *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013. Vol. 5(4). P. 342-347. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.011.
7. Чо С.Й., Чой Ю.Х. Биомаркеры сепсиса // *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2015. № 2(11). С. 45-55.
8. Assicot M., Bohuon C., Gendrel D., Raymond J., Carsin H., Guilbaud J.. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection // *The Lancet.* 1993. Vol. 341, Is. 8844. P.515-518. DOI: 10.1016/0140-6736(93)90277-N.
9. Schroder J., Staubach K.H., Zabel P. Stüber F., Kremer B. Procalcitonin as a marker of severity in septic shock // *Langenbecks Arch Surg.* 1999. Vol. 384(1). P. 33-38.
10. Jekarl D.W., Lee S., Kim M., Kim Y., Woo S.H., Lee W.J. Procalcitonin as a prognostic marker for sepsis based on SEPSIS-3 // *J. Clin. Lab. Anal.* 2019. Vol. 33. P. e22996. DOI: 10.1002/jcla.22996.
11. Кулабухов В.В., Кудрявцев А.Н., Клеузович А.А., Чижов А.Г., Раевская М.Б. Диагностическое значение молекулярных биомаркеров инфекционного процесса при скрининге по критериям Сепсис-3 // *Хирургия* №5. 2018. С.58-66. DOI: 10.17116/hirurgia2018558-66.
12. De Backer D., Deutschman C.S., Hellman J., Myatra S.N., Ostermann M, Prescott H.C., Talmor D., Antonelli M., Pontes Azevedo L.C., Bauer S.R., Kisson N., Loeches I.M., Nunnally M.,

Tissieres P., Vieillard-Baron A., Coopersmith C.M.. Surviving Sepsis Campaign Research Committee. Surviving Sepsis Campaign Research Priorities 2023 // Critical Care Medicine 2024. Vol. 52(2). P. 268-296. DOI: 10.1097/CCM.0000000000006135.

13. Клинические рекомендации «Сепсис (у взрослых)», одобренные научно-практическим советом Министерства Здравоохранения РФ 17 декабря 2024. [Электронный ресурс]. URL:[https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/898_1) (дата обращения: 02.02.2025).