

Биомаркеры системного воспаления в оценке эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции при лечении абдоминального сепсиса

О.В. Никитина , В.П. Никулина, С.И. Рей, Я.В. Забродская, В.И. Авфуков, П.А. Ярцев, А.Г. Лебедев, С.Н. Кузнецов, И.Б. Костюченко

Отделение неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

129090, Российская Федерация, Москва, Б. Сухаревская пл, д.3

✉ **Контактная информация:** Никитина Ольга Владимировна, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: o.v.nikitina@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Такие биомаркеры, как прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), пресепсин (ПСП) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) тесно ассоциированы с системным воспалением. Результаты их тестирования были исследованы для выявления преимущества раннего применения методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) в лечении абдоминального сепсиса.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Провести анализ результатов одновременного тестирования биомаркеров ПКТ, СРБ, ПСП и ИЛ-6, исследовать связь между начальными оценками уровня биомаркеров в крови и исходом заболевания; выяснить, имелись ли отличия этой связи при применении в лечении абдоминального сепсиса методов ЭКГК.

Проверяемая гипотеза: применение методов ЭКГК в ранние сроки лечения абдоминального сепсиса имеет преимущество для выживания.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проспективное когортное.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Описание метода. В двух временных точках – в 1-е сутки после операции и через 5 суток интенсивной терапии – производили забор крови для определения уровня биомаркеров системного воспаления. Анализировали связь между начальными оценками уровня биомаркеров в крови и исходом заболевания, динамику изменения через 5 суток интенсивной терапии.

Характеристика выборки. В исследование вошли 113 пациентов после экстренной лапаротомии в связи с распространённым перитонитом, абдоминальным сепсисом в возрасте от 23 до 90 лет. По гендерному признаку – 67 мужчин, 46 женщин. В 50 случаях (группа 1) в ранние сроки проводилась ЭКГК; в 63 случаях методы ЭКГК не использовались (группа 2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Начальная оценка уровня ПКТ и ПСП была статистически значимо и сильно ассоциирована с исходом заболевания; связь была прямой для негативного исхода и обратной – для позитивного. На каждую единицу (мкг/мл) ПКТ шанс выжить снижался в 0,016 раза (ОШ=0,984; 95% ДИ 0,974–0,994) и в 25,7 раза на всём диапазоне значений (ОШ=0,0389; 95% ДИ 0,0049–0,3050). На каждую единицу (пг/мл) ПСП шанс благоприятного исхода снижался в 1,00046 раза (ОШ=0,99954; 95% ДИ 0,99919–0,99988) и в 117,6 раза на всём диапазоне (ОШ=0,0085; 95% ДИ 0,0002–0,2982). АУС 0,762; 95% ДИ 0,670–0,855 и 0,776; 95% ДИ 0,682–0,870.

Раннее применение методов ЭКГК повышало выживаемость пациентов с высоким исходным уровнем ПКТ и ПСП. При стандартной терапии сепсиса шансы выжить были в 1,040 раза ниже на каждую единицу ПКТ и в 1,0006 раза ниже на каждую единицу ПСП; в 2387 раза ниже на диапазоне значений ПКТ и 1,5 раза ниже на диапазоне значений ПСП по сравнению с применением в лечении методов ЭКГК.

Проведение методов ЭКГК позволило выжить пациентам с более высоким начальным уровнем ПКТ (*Me* 29,4 (11,0–71,4) нг/мл против *Me* 4,9 (2,1–10,5) нг/мл, $p=0,000001$) и ПСП (*Me* 891 (504; 1686) пг/мл против 386 (200; 848), $p=0,007$) по сравнению с больными, в лечении которых ЭКГК не применяли.

В отличие от ПКТ, СРБ и ИЛ-6 повышенный уровень ПСП не снижался при проведении методов ЭКГК ($p=0,38$), а при стандартной терапии сепсиса снижение было статистически значимым ($p<0,001$). Проведение методов ЭКГК предположительно способствует поддержанию повышенного уровня ПСП в крови.

Появление после лечения методами ЭКГК высоко статистически значимой положительной средней силы корреляционной связи ИЛ-6 с ПКТ, ПСП, СРБ ($p=0,001$, $p=0,00008$, $p=0,0003$), оценками по индексам *APACHE II* и *SOFA* ($p=0,000007$ и $p=0,000006$) и отсутствие подобных связей в группе стандартной терапии в обеих точках тестирования может указывать на позитивное влияние ЭКГК для стабилизации межклеточных отношений, синхронизации работы адаптивных механизмов.

Начальная оценка уровня СРБ в крови не была ассоциирована с исходом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из четырёх протестированных биомаркеров прокальцитонин лучше всего выявил эффективность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при лечении абдоминального сепсиса. Исследование выявило необычное влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на пресепсин. Был отмечен эффект появления высоко статистически значимой положительной связи интерлейкина-6 с прокальцитонином, пресепсином, С-реактивным белком, оценками по индексам *APACHE II* и *SOFA* после лечения методами экстракорпоральной гемокоррекции.

Ключевые слова:

сепсис, септический шок, летальность, экстракорпоральная гемокоррекция, биомаркеры, прокальцитонин, С-реактивный белок, пресепсин, интерлейкин-6

Ссылка для цитирования

Никитина О.В., Никулина В.П., Рей С.И., Забродская Я.В., Авфуков В.И., Ярцев П.А. и др. Биомаркеры системного воспаления в оценке эффективности экстракорпоральных методов гемокоррекции при лечении абдоминального сепсиса. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложная медицинская помощь*. 2026;15(1):59–74. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2026-15-1-59-74>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ДИ — доверительный интервал
 ИКЧ — индекс коморбидности Чарлсона
 ИЛ-6 — интерлейкин-6
 МИП — Мангеймский индекс
 ОПП — острое почечное повреждение
 ОШ — отношение шансов
 ПКТ — прокальцитонин
 ПСП — пресепсин
 ЭКГК — экстракорпоральная гемокоррекция
APACHE II — *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation* — шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
AUC — площадь под кривой

СРБ — С-реактивный белок
Es — стандартизированный эффект
Me (1-й кв.; 3-й кв.) — медиана и межквартильный размах
OFC — точность прогноза
OR — отношение шансов
P — вероятность выживания
RR — относительный риск
Se — чувствительность
SOFA — *Sepsis-related Organ Failure Assessments Score* — шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом
Sp — специфичность

ВВЕДЕНИЕ

Применению методов экстракорпоральной гемокоррекции (ЭКГК) в лечении абдоминального сепсиса и септического шока посвящено большое количество публикаций. Теоретические данные однозначно свидетельствуют в пользу ЭКГК [1–4]. Но в течение продолжительного времени не удаётся получить убедительные доказательства преимуществ методов ЭКГК в лечении абдоминального сепсиса.

Снижения летальности в простой пропорции «выжившие/умершие» не удалось показать и нам, так как в поздние сроки многие смертельные исходы не были связаны с абдоминальным сепсисом и наступили при уже разрешившемся перитоните.

Такие реактанты воспаления как прокальцитонин (ПКТ), С-реактивный белок (СРБ), пресепсин (ПСП) и интерлейкин-6 (ИЛ-6) широко изучаются и применяются в клинической практике в качестве биомаркеров — индикаторов адаптивных реакций в ответ на инфекционную инвазию [5–18]. Результаты их тестирования были исследованы для выявления преимущества раннего применения методов экстракорпоральной гемокоррекции в лечении абдоминального сепсиса.

Тип исследования: проспективное когортное.

Цель исследования: провести анализ результатов одновременного тестирования биомаркеров ПК, СРБ, ПСП и ИЛ-6, исследовать связь между начальными оценками уровня биомаркеров в крови и исходом заболевания; выяснить, имелись ли отличия этой связи при применении в лечении абдоминального сепсиса методов ЭКГК.

Проверяемая гипотеза: применение методов ЭКГК в ранние сроки лечения абдоминального сепсиса имеет преимущество для выживания.

Критерии включения: возраст от 18 до 90 лет, распространённый вторичный и третичный перитонит, абдоминальный сепсис.

Критерии исключения: атоническая кома, беременность, онкогематологические заболевания, терминальная фаза перитонита, терминальная стадия хронических заболеваний.

Временной период: с июля 2019 по апрель 2022 года (34 месяца).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Все 113 пациентов, вошедшие в исследование, проходили лечение в отделении реанимации в послеоперационном периоде после экстренной лапаротомии в связи с распространённым перитонитом; диагноз был установлен в ходе абдоминального хирургического вмешательства. Возраст больных — от 23 до 90 лет, средний возраст 64 ± 17 лет, *Me* 65 (57; 77); 67 мужчин, 46 женщин.

В 50 наблюдениях (группа 1) в ранние сроки в лечении были использованы методы ЭКГК. Медиана срока от поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии после операции до начала ЭКГК составила 25,3 (17,7; 36,5) часа.

В 63 наблюдениях проводилась стандартная терапия сепсиса (группа 2).

Общая характеристика групп сравнения представлена в табл. 1. Группы не различались по возрасту, полу, индексу массы тела; тяжести перитонита, оценённой по Мангеймскому индексу (МИП) [19]; тяжести коморбидной патологии, оценённой по индексу коморбидности Чарлсона (ИКЧ) [20].

Таблица 1

Характеристика групп сравнения

Table 1

Characteristics of comparison groups

Показатели	Группа 1 n=50	Группа 2 n=63	p двусторонний тест Манна–Уитни двусторонний тест Фишера
Возраст, годы, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	66 (60; 79)	64 (54; 77)	0,270
Индекс массы тела, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	24 (23; 31)	27 (22; 30)	0,732
МИП, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	32 (27; 36)	28 (24; 37)	0,150
ИКЧ, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	6 (3; 9)	5 (2; 10)	0,452
Мужчины/женщины, % (n)	60/40 (30/20)	59/41 (37/26)	0,850
Септический шок, % (n)	70 (35 из 50)	32 (20 из 63)	<0,001
ОПП (KDIGO-2012)	100 (50/50)	69,8 (44/63)	<0,001
APACHE II, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	26 (20; 30)	18 (13; 24)	<0,001
SOFA, Me (1-й кв.; 3-й кв.)	8 (4; 10)	4 (2; 6)	<0,001
10-суточная летальность, % (n)	14,0 (7 из 50)	14,3 (9 из 63)	1,00
Общая летальность, % (n)	54,0 (27 из 50)	20,6 (13 из 63)	<0,001

Примечания: ИКЧ – индекс коморбидности Чарлсона (*Charlson M.E.*); МИП – Мангеймский индекс перитонита; ОПП (KDIGO-2012) – острое почечное повреждение; стадии ОПП по версии KDIGO 2012 года (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); APACHE II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*); Me (1-й кв.; 3-й кв.) – медиана и межквартильный размах; n – число наблюдений; p – уровень статистической значимости различий; SOFA – шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (*Sepsis-related Organ Failure Assessments Score*)

Notes: ИКЧ – Charlson Comorbidity Index; МИП – Mannheim Peritonitis Index; ОПП (KDIGO-2012) – acute kidney injury; stages of acute kidney injury according to KDIGO 2012 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes); APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Me (1st quarter; 3rd quarter) – median and interquartile range; n – number of observations; p – level of statistical significance of differences; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

В группе 1 было представлено статистически значимо больше пациентов с септическим шоком по версии «Сепсис-3» [21] – 70,0% (35 из 50) против 31,7% (20 из 63), $p < 0,0001$; и в целом группа 1 являлась более «тяжелой» по сравнению с группой 2. Исходные оценки функциональных изменений и органной дисфункции, связанной с сепсисом, по шкалам APACHE II и SOFA были статистически значимо выше в группе 1 по сравнению с группой 2: 26 (20; 30) против 18 (13; 24) и 8 (4; 10) против 4 (2; 6), $p < 0,0001$.

В группе 1 у всех 50 пациентов имели место признаки ОПП, а в группе 2 в 19 случаях признаки ОПП отсутствовали. В группе 1 преобладали тяжелые почечные повреждения (2–3-й стадии по версии KDIGO 2012 года) – 92%, в группе 2 тяжелые расстройства составили только 25,4% (табл. 1) [22]. В табл. 2 кратко представлена информация о применённых в интенсивной терапии пациентов группы 1 методах ЭКГК.

Методы исследования. У наблюдаемых пациентов в двух временных точках – в 1-е сутки после операции (точка 1) и через 5 суток интенсивной терапии (точка 2) – производили забор крови для определения маркеров системного воспаления: СРБ, ПКТ, ПСП, ИЛ-6. СРБ определяли с помощью автоматического анализатора *Atellica NEPH 630* (*Siemens*, Германия), ПКТ оценивали на иммунохемилюминесцентном анализаторе *Vidas* (*bioMerieux*). ПСП измеряли путём проведения хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем *PATHFAST Presepsin* (*Mitsubishi Chemical Medience Corporation*, Япония). Интерлейкин-6 исследовали на иммунохемилюминесцентном анализаторе *Immulite 2000* (*Siemens*, Германия).

Статистический анализ данных. Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ *STATISTICA-10*, *StatSoft Inc.* (США), *IBM SPSS Statistics 26.0*, *MS Excel*.

Около 80% распределений при оценке критерием Шапиро–Уилка не являлись нормальными; централь-

Таблица 2

Краткая характеристика применённых методов и режимов экстракорпоральной гемокоррекции в группе 1 (n=50)

Table 2

Brief description of the methods and modes of extracorporeal hemocorrection used in Group 1 (n=50)

Модальность методов экстракорпоральной гемокоррекции	n (%)
Методы афереза изолированно	4 (8)
Комбинация методов афереза и заместительной почечной терапии	20 (40)
Методы заместительной почечной терапии	46 (92)
Плазмаферез, плазмообмен, селективная плазмофильтрация	15 (30)
Селективная гемосорбция липополисахаридов	12 (24)
Селективная гемосорбция цитокинов	2 (4)

ные тенденции и их вариации представлены медианами с квартильным размахом Me (1-й квартиль; 3-й квартиль).

Сравнение с популяционным средним проводилось методом расчёта доверительного интервала (ДИ) для медианы [23].

Сравнение количественных данных независимых групп проводили критерием Манна–Уитни, зависимых – критерием Вилкоксона.

Динамику уровней биомаркеров во времени между точкой 1 и точкой 2 исследовали у тех пациентов, чьё тестирование было проведено в обеих временных точках; соответственно число пар сравнения (n), представленных в табл. 4, оказалось меньшим по сравнению с их числом при исходном тестировании (табл. 3); так как либо часть пациентов ко второй точке исследования выбыла из наблюдения, либо результат повторного тестирования не был получен по другим причинам. Сравнение проводили тестом Вилкоксона.

Пороговая величина – $p < 0,05$, точное значение p указано в тексте и таблицах. Для оценки силы эффекта в продольных сравнениях рассчитывался стандартизированный эффект (Es), если распределения в группах и

подгруппах соответствовали нормальному закону при оценке «мягким» критерием Колмогорова–Смирнова.

Долевые сравнения проводили с помощью 2-стороннего критерия Фишера. Для долевых оценок рассчитывали ДИ.

Связь бинарного признака с количественным исследовали методом логистической регрессии. Для оценки качества моделей строили ROC-кривую, рассчитывали порог отсечения для максимального значения индекса Юдена, чувствительность (Se), специфичность (Sp), отношение шансов (OR), относительный риск (RR).

Корреляционный анализ проводился методом Спирмена, рассчитывали 95%-й ДИ для корреляционных коэффициентов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В табл. 3 и на рис. 1–4 представлен исходный уровень провоспалительных биомаркеров — ПКТ, СРБ, ПСП, ИЛ-6 у пациентов группы 1 и группы 2.

Прокальцитонин. В обеих группах уровень в крови ПКТ статистически значимо и сильно превышал популяционное среднее ($p < 0,001$): 99,9% ДИ для медиан составил [12,1, 71,6] нг/мл в группе 1 и [2,78, 14,22] в группе 2.

В группе 1 средний уровень ПКТ был статистически значимо намного выше по сравнению с пациентами группы 2: 28,5 (12,1; 69,6) против 4,9 (2,1; 10,5) нг/мл, $p < 0,000001$. В группу 1 пациентов для проведения

методов ЭКГК отбирали коллегиально. Высокий уровень ПКТ являлся одним из критериев для решения о проведении ЭКГК.

Через 5 дней интенсивной терапии уровень ПКТ статистически значимо и сильно снизился в обеих группах; сила различий большая ($Es = 0,79$ и $Es = 0,89$) (табл. 4, рис. 1).

В итоге среди пациентов, которым проводилась ЭКГК, выжили больные со значительно более высокими исходными оценками ПКТ по сравнению с данными группы 2: 29,4 (11,0; 71,4) против 4,9 (2,1; 10,5) нг/мл, $p < 0,000001$ (табл. 5, рис. 1). ЭКГК позволила выжить пациентам с высоким начальным уровнем ПКТ, чего в группе со стандартной терапией сепсиса не происходило.

C-реактивный белок. В обеих группах средний уровень СРБ также существенно и статистически значимо превышал популяционное среднее ($p < 0,001$): 99,9% ДИ для медиан в группе 1 — [172, 324] мг/мл, в группе 2 — [164, 255] мг/мл, что было существенно выше референсного интервала.

Пациенты, отобранные для проведения ЭКГК, и пациенты, получавшие стандартную терапию, в среднем исходно имели примерно равное содержание СРБ в крови: 257 (156; 331) и 221 (155; 255) мг/мл, $p = 0,076$ (табл. 3, рис. 2).

Как видно из приведённых иллюстраций, на фоне проводимого лечения ко второй контрольной точке

Таблица 3

Исходный уровень биомаркеров у наблюдаемых пациентов

Table 3

Baseline biomarker levels in observed patients

Биомаркер	Референсный интервал	n1	n2	Группа 1 Me (1 кв.; 3 кв.)	Группа 2 Me (1 кв.; 3 кв.)	p, тест Манна–Уитни
ПКТ	<0,5 нг/мл	49	58	28,5 (12,1; 69,6)	6,8 (2,5; 18,3)	<0,001
СРБ	0–3,0 мг/мл	50	61	257 (156; 331)	221 (155; 255)	0,076
ПСП	30–337 пг/мл	42	55	1109 (577; 2098)	597 (266; 985)	<0,001
ИЛ-6	0–5,9 пг/мл	37	24	270 (99; 623)	151 (63; 285)	0,053

Примечания: ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – C-реактивный белок; Me (1-й кв.; 3-й кв.) – медиана и межквартильный размах; n1 – число наблюдений в группе 1; n2 – число наблюдений в группе 2; p – уровень значимости различий

Notes: ИЛ-6 – interleukin-6; ПКТ – procalcitonin; ПСП – presepsin; СРБ – C-reactive protein; Me (1st quarter; 3rd quarter) – median and interquartile range; n1 – number of observations in group 1; n2 – number of observations in group 2; p – level of significance of differences

Таблица 4

Динамика уровня биомаркеров у наблюдаемых пациентов в результате экстракорпоральной гемокоррекции

Table 4

Dynamics of biomarker levels in observed patients as a result of extracorporeal hemocorrection

Биомаркер	Референсный интервал	n	Точка 1 Me (1-й кв.; 3-й кв.)	Точка 2 Me (1-й кв.; 3-й кв.)	p, тест Вилкоксона	Es
Группа 1						
ПКТ	<0,5 нг/мл	43	28,5 (12,1; 69,4)	4,4 (2,0; 12,8)	<0,001	0,79
СРБ	0–3,0 мг/мл	44	252 (151; 333)	126 (96; 192)	<0,001	1,07
ПСП	30–337 пг/мл	32	1013 (535; 2054)	964 (575; 1598)	0,380	–
ИЛ-6	0–5,9 пг/мл	31	230 (99; 623)	75 (40; 223)	0,004	0,48
Группа 2						
ПКТ	<0,5 нг/мл	40	7,1 (2,6; 22,8)	1,1 (0,4; 4,0)	<0,001	0,89
СРБ	0–3,0 мг/мл	48	219 (152; 255)	89 (54; 148)	<0,001	1,29
ПСП	30–337 пг/мл	40	586 (226; 971)	338 (175; 628)	<0,001	0,59
ИЛ-6	0–5,9 пг/мл	19	202 (99; 309)	34 (21; 102)	0,003	0,54

Примечания: динамическое продольное сравнение тестом Вилкоксона проводили среди пациентов с данными исследования биомаркеров в обеих точках; часть пациентов ко второй точке исследования выбыла из наблюдения, либо результат повторного тестирования не был получен по другим причинам. ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – C-реактивный белок; Es – стандартизированный эффект; Me (1-й кв.; 3-й кв.) – медиана и межквартильный размах; n – число сравниваемых парных наблюдений в точках 1 и 2; p – уровень статистической значимости различий

Notes: Dynamic longitudinal comparison using the Wilcoxon test was performed among patients with biomarker testing data at both points; some patients were lost to follow-up by the second point of the study, or the repeat testing result was not obtained for other reasons. ИЛ-6 – interleukin-6; ПКТ – procalcitonin; ПСП – presepsin; СРБ – C-reactive protein; Es – standardized effect; Me (1st quarter; 3rd quarter) – median and interquartile range; n – the number of compared paired observations at points 1 and 2; p – the level of statistical significance of differences

Таблица 5

Сравнение исходного уровня в крови провоспалительных маркеров среди наблюдаемых пациентов с различным исходом заболевания

Table 5

Comparison of baseline blood levels of proinflammatory markers among observed patients with different disease outcomes

Биомаркер	Референсный интервал	n1	n2	Группа 1 Me (1-й кв.; 3-й кв.)	Группа 2 Me (1-й кв.; 3-й кв.)	p, тест Манна-Уитни
				выжившие	выжившие	
ПКТ	<0,5 нг/мл	24	45	29,4 (11,0; 71,4)	4,9 (2,1; 10,5)	<0,001
СРБ	0–3,0 мг/мл	24	47	252 (159; 314)	212 (153; 255)	0,144
ПСП	30–337 пг/мл	21	43	891 (504; 1686)	386 (200; 848)	0,007
ИЛ-6	0–5,9 пг/мл	21	26	226 (129; 623)	162 (42; 298)	0,122
				умершие	умершие	
ПКТ	<0,5 нг/мл	25	13	33,5 (13,8; 71,6)	40,6 (12,8; 64,8)	0,903
СРБ	0–3,0 мг/мл	26	14	252 (156; 375)	242 (170; 299)	0,566
ПСП	30–337 пг/мл	21	12	1251 (1027; 2353)	1471 (741; 3109)	0,985
ИЛ-6	0–5,9 пг/мл	16	6	363 (122; 615)	101 (58; 171)	0,231

Примечания: ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; СРБ – С-реактивный белок; Me (1-й кв.; 3-й кв.) – медиана и межквартильный размах; n1, n2 – число наблюдений в группе 1 и в группе 2; p – уровень значимости различий

Notes: ИЛ-6 – interleukin-6; ПКТ – procalcitonin; ПСП – presepsin; СРБ – C-reactive protein; Me (1st quarter; 3rd quarter) – median and interquartile range; n1, n2 – number of observations in group 1 and in group 2; p – level of significance of differences

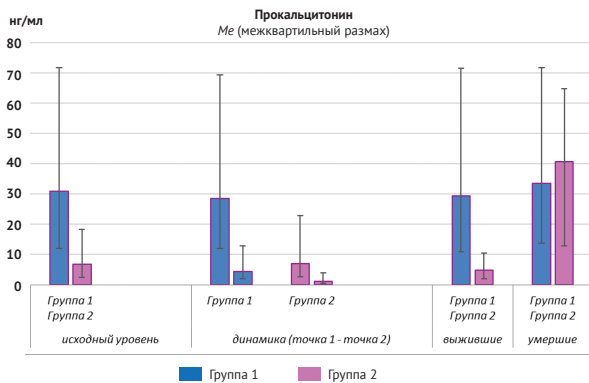


Рис. 1. Изменения уровня прокальцитонина в крови наблюдаемых пациентов в зависимости от характера лечения и исхода заболевания
Fig. 1. Changes in procalcitonin levels in the blood of observed patients depending on the type of treatment and disease outcome

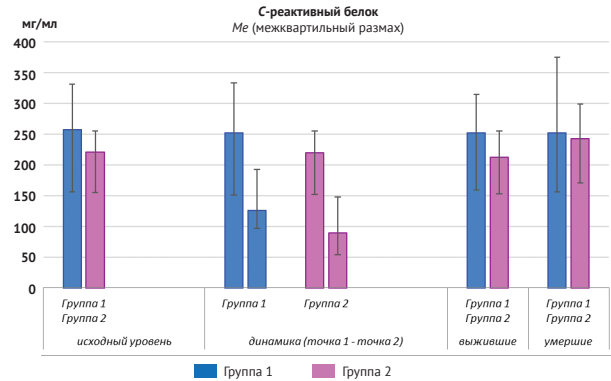


Рис. 2. Изменения уровня С-реактивного белка в крови наблюдаемых пациентов в зависимости от характера лечения и исхода заболевания
Fig. 2. Changes in C-reactive protein levels in the blood of observed patients depending on the type of treatment and disease outcome

уровень СРБ статистически значимо и сильно ($Es=1,07$ и $Es=1,29$) снизился в обеих группах (табл. 4, рис. 2).

В отличие от ПКТ среди умерших и выживших пациентов исходный уровень СРБ не различался (табл. 5, рис. 2). Таким образом этот маркер оказался непригодным ни для прогнозирования исхода, ни для сравнительной оценки эффективности методов ЭКГК. Однако динамику регресса воспалительных реакций он иллюстрировал отлично.

Пресепсин. Устоявшихся жёстких референсных интервалов для ПСП нет. Обобщённые данные присутствуют в обзорах последних лет. Большинство авторов сходятся во мнении относительно исключения системного воспаления при значениях ПСП ниже 200 пг/мл. Однако для сепсиса обсуждается очень широкий диапазон: средние значения колеблются в интервале 600–1100 пг/мл, а их вариация гораздо шире; для тяжёлого сепсиса/септического шока приводятся средние значения от 900 до 2500 пг/мл [24–29, 14].

Медианы ПСП в группе 1 и в группе 2 составили 1109 (577; 2098) пг/мл и 597 (266; 985); исходный уровень ПСП в группе 1 был статистически значимо выше, $p=0,0009$ (табл. 3, рис. 3).

Как видно на приведённых иллюстрациях, через 5 дней интенсивной терапии уровень ПСП статисти-

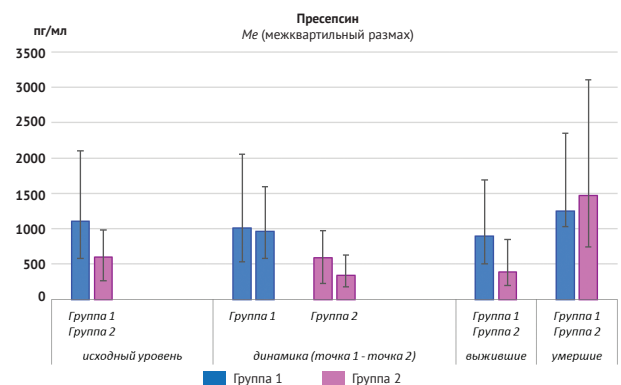


Рис. 3. Изменения уровня пресепсина в крови наблюдаемых пациентов в зависимости от характера лечения и исхода заболевания
Fig. 3. Changes in presepsin levels in the blood of observed patients depending on the type of treatment and disease outcome

чески значимо снизился в группе 2 с 891 (226; 971) пг/мл до 338 (175; 628), $p=0,0009$, статистически значимо, $Es=0,59$; а в группе 1 изменений не произошло (1013 (535; 2054) пг/мл и 964 (575; 1598), $p=0,380$) (табл. 4, рис. 3).

При проведении ЭКГК выжили пациенты с более высоким уровнем ПСП: 891 (504; 1686) пг/мл против

386 (200; 848), $p=0,007$, статистически значимо (табл. 5, рис. 3).

Из четырёх биомаркеров только у ПСП и только в точке 1 имело место статистически значимое различие между результатами у мужчин и женщин, среднее значение для женщин оказалось выше: 1033 (481; 2098) против 744 (312; 1095) пг/мл у мужчин, $p=0,046$, $Es=0,33$.

Интерлейкин-6. Уровень ИЛ-6 исходно в обеих группах существенно превышал референсный диапазон ($p<0,001$, статистически значимо): 99,9% ДИ для медиан группы 1 и группы 2 составил [98,5, 630] и [79,8, 600] пг/мл.

У пациентов группы 1 исходное содержание ИЛ-6 в крови в точке 1 было выше значений группы 2: 270 (99; 623) пг/мл против 151 (63; 285), $p=0,053$ (табл. 3, рис. 4).

Как видно на иллюстрациях, через 5 дней уровень ИЛ-6 статистически значимо снизился в обеих группах ($p=0,004$ и $p=0,003$), сила различий умеренная ($Es=0,48$, $Es=0,54$) (табл. 4, рис. 4).

Между выжившими и умершими статистически значимых различий в уровне ИЛ-6 выявлено не было; возможно, из-за недостаточной мощности сравнения. Требуется большее число наблюдений.

Таким образом, все четыре маркера исходно хорошо характеризовали выраженность воспалительной реакции: уровень ПКТ, СРБ и ИЛ-6 был повышенным в десятки раз сверх референсного интервала, а уровень ПСП соответствовал величинам сепсиса/тяжёлого сепсиса/септического шока. У пациентов, отобранных для проведения ЭКГК, оказались значительно более высокие показатели ПКТ, ПСП и ИЛ-6 по сравнению с таковыми группы 2.

При динамической оценке изменений, происходивших в результате интенсивной терапии на 5-суточном отрезке наблюдения, была констатирована высокая лабильность уровней ПКТ, СРБ и ИЛ-6 в крови. Уровень в крови этих показателей статистически значимо и сильно снижался в обеих группах, причём в группе 1 снижение происходило с более высокого исходного уровня.

Привлекло внимание то, что повышенный уровень ПСП не снижался при проведении методов ЭКГК, тогда как в группе со стандартной терапией такая динамика была статистически значимой. Содержание ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при этом изменялось в обеих группах и изменялось сильно. Отсутствие изменений ПСП в группе 1 указывало на влияние ЭКГК. Возможно, сама методика процедур ЭКГК поддерживает, а возможно, и провоцирует продукцию ПСП. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Выжившие и выписанные из стационара пациенты группы 1 изначально в среднем имели значительно более высокий статистически значимый уровень ПКТ и ПСП по сравнению с данными группы стандартной терапии ($p=0,000001$ и $p=0,007$), то есть проведение ЭКГК позволило выжить пациентам, более тяжёлым с точки зрения выраженности воспалительных расстройств.

На основе проанализированных данных были получены четыре статистически значимые модели логистической регрессии: две — для ПКТ и две — для ПСП. Статистически значимой связи начальных оценок СРБ и ИЛ-6 с бинарным исходом не было выявлено.

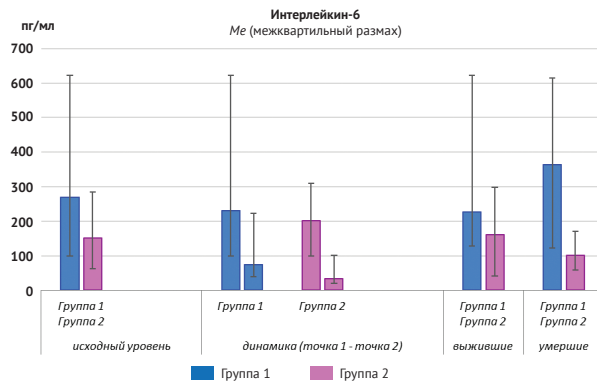


Рис. 4. Изменения уровня интерлейкина-6 в крови наблюдаемых пациентов в зависимости от характера лечения и исхода заболевания. Fig. 4. Changes in interleukin-6 levels in the blood of observed patients depending on the type of treatment and disease outcome

Для сравнения вклада ЭКГК предполагалось построить модель логистической регрессии для каждой из групп сравнения. Однако данные по ПКТ и ПСП позволили получить статистически значимые модели только для группы 2 ($n=58$ и $n=55$). При этом корректными оказались модели для выборки в целом ($n=107$ и $n=97$). Так как выборка включала в себя только две группы и содержала соответственно весомый вклад пациентов группы 1, то различия шансов выживания, вероятностей выживания и значений точек отсечения в соответствующих моделях, хоть и смещённо, но отражали влияние экстракорпоральных методов лечения. Хотя подобное сравнение математически не вполне корректно (доля сравнивается с целым), однако различия оказались сильными и могут быть приняты во внимание. Параметры моделей и некоторые другие

Таблица 6
Связь уровня прокальцитонина с бинарным исходом; параметры моделей логистической регрессии; анализируемый исход — выживание

Параметр	Группа 2	Вся выборка
Число наблюдений, n	58	107
χ^2 – значение хи-квадрат	18,871	13,056
p для модели в целом	0,00001	0,0003
Коэффициент β_0	2,468	1,174
Коэффициент β_1	- 0,055	- 0,0163
p для β_1	0,006	0,002
Отношение несогласия	18,9	13,1
Процент конкордации	84,5%	67,3%
Подтверждение смерти	46,2%	23,7%
Подтверждение выживания	95,6%	91,3%
Отношение шансов на единицу	0,946	0,984
95% ДИ	[0,911, 0,983]	[0,974, 0,994]
Отношение шансов на диапазон	0,0000163	0,0389
95% ДИ	[0,000000008, 0,035]	[0,0049, 0,305]
Значение отсечки ($P=0,5$), нг/мл	44,7	72,2

Примечание: 95% ДИ – 95-процентный доверительный интервал для отношения шансов на единицу и весь диапазон значений прокальцитонина
Note: 95% ДИ – 95% confidence interval for the odds ratio per unit and the entire range of procalcitonin values

Таблица 7

Связь уровня пресепсина с бинарным исходом; параметры моделей логистической регрессии; анализируемый исход — выживание

Table 7

Association of presepsin levels with a binary outcome; logistic regression model parameters; outcome analyzed: survival

Параметры	Группа 2	Вся выборка
Число наблюдений, <i>n</i>	55	97
χ^2 — значение хи-квадрат	12,32	7,93
<i>p</i> для модели в целом	0,0005	0,005
Коэффициент β_0	2,558	1,283
Коэффициент β_1	-0,0011	-0,00046
<i>p</i> для β_1	0,008	0,009
Отношение несогласия	14,0	4,8
Процент конкордации	81,8%	70,1%
Подтверждение смерти	25,0%	24,2%
Подтверждение выживания	97,7%	93,8%
Отношение шансов на единицу	0,99895	0,99954
95% ДИ	[0,9982, 0,9997]	[0,99919, 0,99988]
Отношение шансов на диапазон	0,00564	0,0085
95% ДИ	[0,00013, 0,25138]	[0,0002, 0,2982]
Значение отсечки ($P=0,5$)	2324 нг/мл	2765 нг/мл

Примечание: 95% ДИ — 95-процентный доверительный интервал для отношения шансов на единицу и весь диапазон значений пресепсина

Note: 95% ДИ — 95% confidence interval for the odds ratio per unit and the entire range of presepsin values

расчётные показатели, характеризующие бинарную связь с начальными оценками уровня ПКТ и ПСП, представлены в табл. 6, 7.

Модели указывали на прямую связь неблагоприятного исхода как с уровнем ПКТ, так и ПСП и на обратную связь — с выживанием. Модели хорошо описывали вероятность выживания и намного хуже — вероятность смерти.

Так каждый дополнительный нг/мл уровня ПКТ сопровождался снижением шанса на выживание в группе 2 в 1,057 раза (ОШ 0,946; 95% ДИ [0,911, 0,983]), а во всей выборке, включавшей влияние пациентов группы 1, — в 1,016 раза (ОШ 0,984; 95% ДИ [0,974, 0,994]). То есть шанс на выживание в группе 2 на каждую единицу содержания ПКТ был ниже в 1,040 (0,984/0,946) раза по сравнению с выборкой в целом, в составе которой 40% больных получили лечение методами ЭКГК. На всём диапазоне значений ПКТ, от минимального до максимального, шанс на выживание в группе 2 снижался в 61 350 раз (ОШ 0,0000163; 95% ДИ [0,000000008, 0,035]), а в выборке — только в 25,7 (ОШ 0,0389; 95% ДИ [0,0049, 0,305]). Диапазоны значений ПКТ в группе 2 и по всей выборке были одинаковыми: от 0,42 до 200 нг/мл. Шансы выжить относительно всего диапазона в группе 2 были в 2387 раз ниже по сравнению с шансами выборки (61350/25,7 или 0,0389/0,0000163). И это очень сильное различие определяли пациенты группы 1 (табл. 6).

Различия в вероятностях выживания (*P*) проиллюстрированы на рис. 5. Вероятности на весь диапазон были рассчитаны по полученным уравнениям логистической регрессии:

$$y = \exp(2,468 - 0,055 \cdot x) / 1 + \exp(2,468 - 0,055 \cdot x);$$

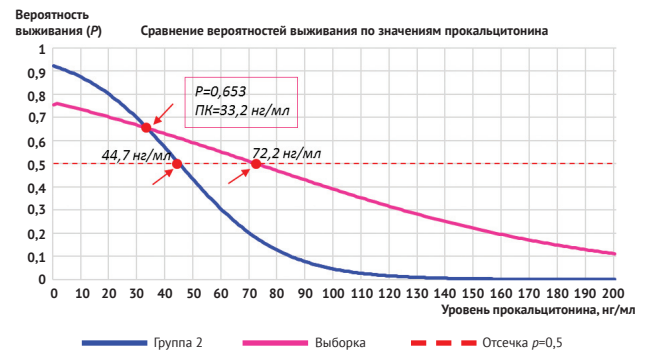


Рис. 5. Изменение вероятности выживания в зависимости от уровня прокальцитонина в крови у наблюдаемых больных

Примечания: в точке 1: для группы 2 — синяя кривая, а для выборки в целом — лиловой цвета. Обе кривые имеют угол наклона слева направо и сверху вниз — вероятность выживания снижается с увеличением значения прокальцитонина (ПКТ). Лиловая кривая выборки снижается более плавно — экстракорпоральная гемокоррекция способствовала выживанию пациентов с более высокими значениями ПКТ. В точке значения ПКТ=33,2 нг/мл, соответствующей вероятности выживания 65,3% ($P=0,653$), происходило пересечение кривых. При значениях ПКТ ниже 33,2 нг/мл преимущество для выживания было в группе 2, на этом сегменте синяя кривая располагается выше красной, а при значениях выше 33,2 нг/мл кривые расходятся в противоположных направлениях (синяя кривая располагается значительно ниже), и преимущество для выживания оказывается на стороне экстракорпоральной гемокоррекции. Красная пунктирная линия, соответствующая вероятности 50% ($P=0,5$), делит область диаграммы пополам. Кривые пересекают её в точках, соответствующих значениям пресепсина 44,7 и 72,2 нг/мл. Значения ПКТ, соответствующие верхней части кривой ($P>0,5$), согласно правилу классификации, прогнозируют выживание; значения, лежащие ниже красного пунктира ($P<0,5$), предсказывают смертельный исход. Выживание прогнозировалось очень хорошо: 95,67% верных прогнозов для синей кривой группы 2 и 91,3% — для лиловой кривой целой выборки. Неблагоприятный исход прогнозировался неудовлетворительно — 46,2,0% и 23,7% правильных предсказаний

Fig. 5. Change in survival function depending on blood procalcitonin levels in the observed patients

Notes: at point 1: for group 2 — blue curve, for the sample as a whole — purple curve. Both curves slope from left to right and from top to bottom — the probability of survival decreases with increasing procalcitonin (PCT) values. The purple curve for the sample declines more smoothly — extracorporeal hemocorrection promoted the survival of patients with higher PCT values. At the point of PCT=33.2 ng/ml, corresponding to the survival probability of 65.3% ($P=0.653$), the curves crossed. At PCT values below 33.2 ng/ml, the survival advantage was in group 2; in this segment, the blue curve is above the purple one. And at values above 33.2 ng/ml the curves diverge in opposite directions (the blue curve is located significantly lower), and the advantage for survival is on the side of extracorporeal hemocorrection. The red dotted line, corresponding to a 50% probability ($P=0.5$), divides the diagram area in half. The curves intersect it at points corresponding to presepsin values of 44.7 and 72.2 ng/ml. According to the classification rule, PCT values corresponding to the upper part of the curve ($P>0.5$) predict survival; values lying below the red dotted line ($P<0.5$) predict death. Survival was predicted very well: 95.67% correct predictions for the blue curve of group 2 and 91.3% for the purple curve of the entire sample. The unfavorable outcome was predicted unsatisfactorily — 46.2% and 23.7% of correct predictions

$$y = \exp(1,174 - 0,0163 \cdot x) / 1 + \exp(1,174 - 0,0163 \cdot x).$$

На диаграмме (рис. 5) кривая синего цвета группы 2 располагается преимущественно ниже лиловой кривой выборки. Так, при начальном уровне ПКТ, равном 50 нг/мл, вероятность выживания в группе 2 составляла 0,427, а в выборке — 0,589; при ПКТ 100 нг/мл — уже 0,044 против 0,388, а при ПКТ 150 нг/мл —

0,003 против 0,220. Можно отметить, что в группе 2 выжил только один пациент, мужчина 61 года, с исходным значением ПКТ 67,7 нг/мл и еще один 36-летний пациент — с уровнем ПКТ 59,5 нг/мл; все остальные имели начальный уровень ПКТ ниже 40 нг/мл, причём у 73% выживших (32 из 44) начальный показатель не превышал 10,0 нг/мл. В группе 1 выжила половина пациентов с начальным уровнем ПКТ выше 70 нг/мл, в том числе — с уровнем 200, 160,9 и 108,6 нг/мл (мужчины в возрасте 61, 34 и 44 лет).

Однако в точке значения ПКТ, равной 33,2 нг/мл и соответствующей вероятности выживания $P=0,653$, происходило пересечение кривых (рис. 5). При значениях ПКТ ниже 33,2 нг/мл преимущество для выживания было в группе 2 (синяя кривая располагается выше лиловой), а при значениях ПКТ выше 33,2 нг/мл кривые расходятся в противоположных направлениях, и очень сильное преимущество для выживания уже оказывалось на стороне ЭКГК.

Отсечке в точке с вероятностью $P=0,5$ (пересечение кривых с красным пунктиром), относительно которой событие произойдёт или не произойдёт, согласно правилу классификации, заложенному по умолчанию в логит-регрессию, на синей кривой группы 2 соответствовала величина ПКТ, равная 44,7 нг/мл. При значениях ПКТ выше этой величины (располагаются над красным пунктиром) модель прогнозировала выживание в 95,6% случаев; при значениях ниже 44,7 нг/мл (располагаются ниже красного пунктира) — неблагоприятный исход в 46,2% случаев. На лиловой кривой выборки значение отсечки для $P=0,5$ составило 72,2 нг/мл, то есть гораздо большую величину (на диаграмме располагается правее); при значениях ПКТ ниже 72,2 нг/мл прогнозировалось выживание в 91,3% случаев, при значениях выше — неблагоприятный исход в 23,7% наблюдений.

Следовательно, во-первых, обе модели отлично прогнозировали выживание и неудовлетворительно — неблагоприятный исход; во-вторых, точка отсечки для модели всей выборки была значительно выше, чем в группе 2 (72,2 нг/мл против 44,7), что следует отнести к влиянию группы 1 в составе выборки, а значит — к влиянию ЭКГК, применённой для лечения пациентов группы 1. Использование ЭКГК обеспечило выживание 91,3% пациентов с первоначальным значением ПКТ ниже 72,2 нг/мл, а стандартная терапия сепсиса позволила выжить только пациентам, у которых ПКТ был ниже 44,7 нг/мл.

ROC-анализ был применён для оценки качества моделей. При построении ROC-кривых точка отсечки уровня ПКТ для оптимальных значений чувствительности и специфичности (максимального индекса Юдена) в группе 2 составила 10,8 нг/мл против 18,5 нг/мл в выборке. Доля выживших при значениях ПКТ ниже указанных порогов (чувствительность, Se) составила соответственно 0,778 и 0,754; доля умерших со значениями выше порогов (специфичность, Sp) — 0,846 и 0,711. Площадь под кривой (AUC) для группы 2 составила 0,880, $p<0,001$ (статистически значимо) — качество модели очень хорошее; для всей выборки — 0,762, $p<0,001$ (статистически значимо) — качество модели хорошее; точность прогноза (OFC) — 0,793 и 0,738 соответственно. Все основные параметры ROC-анализа с 95% ДИ представлены в табл. 8.

Таким образом, ПКТ не только проявлял предикторные свойства, уже хорошо изученные, но и позво-

Таблица 8

Связь уровня пресепсина с бинарным исходом (параметры ROC-анализа и сопряжённых частот относительно порогового значения (95% ДИ))

Table 8

Association of presepsin levels with a binary outcome; parameters of ROC analysis and conjugate frequencies relative to the cutoff value (95% CI)

Параметры	Группа 2	Вся выборка
Число наблюдений, n	58	107
Пороговое значение ПКТ	10,8 нг/мл	18,5 нг/мл
Площадь под кривой (AUC)	0,880 [0,786, 0,975] $p<0,001$	0,762 [0,670, 0,855] $p<0,001$
Точность прогноза (OFC)	0,793 [0,672, 0,850]	0,738 [0,641, 0,817]
Чувствительность (Se)	0,778 [0,700, 0,814]	0,754 [0,678, 0,815]
Специфичность (Sp)	0,846 [0,575, 0,972]	0,711 [0,574, 0,822]
Индекс Юдена	0,624 [0,275, 0,786]	0,464 [0,252, 0,637]
Отношение шансов (OR)	19,250 [3,621, 101,494]	7,508 [3,085, 18,275]
Относительный риск (RR)	1,986 [1,321, 2,486]	2,136 [1,472, 3,076]

Примечания: в квадратных скобках указан 95-процентный доверительный интервал (ДИ). ПКТ — прокальцитонин

Notes: 95% confidence interval (CI) is given in square brackets. ПКТ — procalcitonin

лил оценить эффективность ЭКГК в лечении абдоминального сепсиса. Проведение ЭКГК увеличило порог выживания для пациентов с высоким начальным уровнем ПКТ в крови (более 33,2 нг/мл). Если в выборке, где у 40% пациентов применялись методы ЭКГК, классифицирующее пороговое значение составило 72,2 нг/мл, то при исключении ЭКГК из лечения порог был значительно ниже — 44,7 нг/мл, и выжить могли только пациенты с ПКТ ниже этого значения. Шансы выжить без применения ЭКГК были ниже относительно всего диапазона значений ПКТ в 2387 раз.

Пороговое значение ПКТ, равное 10,8 нг/мл, вероятно, может быть полезным в качестве ориентировки при отборе пациентов с абдоминальным сепсисом для проведения методов ЭКГК.

В свою очередь каждое дополнительное увеличение содержания ПСП на один пг/мл снижало шанс на выживание в группе 2 в 1,0011 раза (ОШ 0,99895; 95% ДИ [0,9982, 0,9997]), а на всём диапазоне значений шанс снижался в 177,3 раза (ОШ 0,00564; 95% ДИ [0,00013, 0,25138]). Во всей выборке единица ПСП снижала шанс на выживание в 1,00046 раза (ОШ 0,9989; 95% ДИ [0,9982, 0,9997]), диапазон — в 117,6 раза (ОШ 0,0085 (95% ДИ [0,0002, 0,2982]) (табл. 7). Диапазоны различались: в группе 2 — от 82,2 до 5020 пг/мл, по выборке — от 82,2 до 10360 пг/мл. При сравнении шансов: в группе 2 на каждую единицу возрастания уровня ПСП шанс выжить был ниже в 1,0006 (1,0011/1,00046) раза, а на всём диапазоне — ниже в 1,5 раза (177,3/117,6) по сравнению с выборкой.

Уравнения кривых зависимости вероятности выживания от уровня ПСП в крови:

$$y = \exp(2,437 + (-0,0011) * x) / (1 + \exp(2,437 + (-0,0011) * x));$$

$$y = \exp(1,283 + (-0,00046) * x) / (1 + \exp(1,283 + (-0,00046) * x)).$$

Начальная оценка уровня ПСП, как и уровня ПКТ, была тесно ассоциирована с исходом: обратно — с выживанием и положительно — со смертью (рис. 6). Уровень ПСП значительно слабее такового ПКТ отражал влияние ЭКГК на исход. Если при исключении методов ЭКГК из лечения различия в шансах выжить для диапазона значений ПКТ составляло 2387 раз, то для диапазона ПСП — только 1,5 раза. Следовательно

и влияние ЭКГК на выживание пациентов с высоким уровнем ПСП было слабее. На диаграмме это иллюстрирует меньший зазор по вертикали между синей кривой группы 2 и лиловой кривой выборки (рис. 6).

Отсечка в точке с вероятностью $P=0,5$ (пересечение кривых с красным пунктиром), в модели для группы 2 (синяя линия) соответствовала значению ПСП=2324 пг/мл, а в модели для выборки — более высокому значению 2765 пг/мл (на диаграмме располагается правее). Доля правильных прогнозов выживания в группе 2 составила 97,7%, в выборке — 93,8%. Доля правильных прогнозов неблагоприятного исхода — низкая: 25,0% и 24,2% соответственно.

При значениях ПСП ниже 1975 пк/мл выживаемость была выше в группе 2, то есть при стандартной терапии. При значениях, превышающих 1975 пк/мл, лучшее выживание было ассоциировано с проведением ЭКГК. Так, для значений ПСП 500, 1000 и 1500 пк/мл вероятность выживания была выше в группе 2: 0,871 против 0,741, 0,800 против 0,694, 0,704 против 0,642. Начиная с 1975 пг/мл, происходила инверсия — вероятность выживания становилась выше в выборке, где 40% больных получили лечение методами ЭКГК: 2000 пг/мл — вероятность выживания в группе 2 0,584 против 0,588 в выборке, 2500 пг/мл — 0,454 против 0,531, 3000 пг/мл — 0,330 против 0,473. ЭКГК позволяла выживать пациентам с более высокими значениями ПСП. Среди выживших группы 2 максимальное значение ПСП составило 3932 пк/мл, а в группе 1 — 5334 и 10350 пг/мл.

При построении ROC-кривой пороговое значение ПСП для оптимальной объединённой оценки чувствительности и специфичности (максимальный индекс Юдена) в группе 2 составило 531,5 нг/мл против 950,5 пг/мл. Чувствительность (Se) как доля выживших среди пациентов со значениями ПСП ниже порогов — 0,605 и 0,734 соответственно; специфичность (Sp) как доля умерших со значениями выше пороговых — 1,00 и 0,758. Площадь под кривой (AUC) — для группы 2 — 0,842, $p<0,001$, статистически значимо, — качество модели очень хорошее; для всей выборки — 0,776, $p<0,001$, статистически значимо, — качество модели хорошее. Точность прогноза (OFC) — 0,691 и 0,742. Все основные параметры ROC-кривых с 95% доверительными интервалами представлены в табл. 9.

Таким образом, исследование показало, что начальная оценка уровня ПСП в крови была статистически значимо ассоциирована с исходом заболевания; связь была обратной для позитивного исхода и прямой — для негативного. Однако ПСП значительно слабее ПКТ отражал влияние методов ЭКГК на исход: при исключении методов ЭКГК из лечения различие в шансах выжить для диапазона значений ПСП составило 1,5 раза.

При значениях ПСП ниже 1975 пг/мл более высокую выживаемость наблюдали у пациентов, которым проводилась стандартная терапия; при значениях выше 1975 пг/мл преимущество для выживания имели пациенты, которым проводились методы ЭКГК.

В отличие от ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при проведении ЭКГК статистически значимого снижения уровня ПСП в крови не происходило.

При корреляционном анализе был отмечен следующий эффект: в обеих группах в точке 1 значения ИЛ-6 не были коррелированы ни с одним из трёх других маркеров. Не было корреляций и с оценкой по индекс-

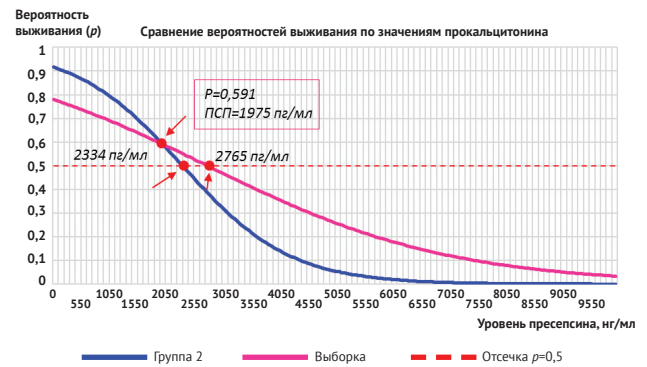


Рис. 6. На диаграмме представлены две кривые, демонстрирующие вероятность выживания при различных значениях пресепсина (ПСП) в точке 1: для группы 2 — кривая синего цвета, для выборки в целом — лилового цвета. Наклон кривых указывает на обратную связь уровня ПСП в крови с вероятностью выживания; более пологая кривая выборки — на преимущество методов экстракорпоральной гемокоррекции для вероятности выживания. Преимущество экстракорпоральной гемокоррекции для выживания проявлялось при значениях ПСП выше 1975 пг/мл (точка пересечения вероятностных кривых со значением $P=0,591$). Пороговые значения ПСП для $P=0,5$: 2334 пг/мл для синей кривой группы 2 и 2765 пг/мл для лиловой кривой выборки. Выживание прогнозировалось хорошо (97,7% и 93,8% правильных предсказаний), смертельные исходы — неудовлетворительно (25,0% и 24,2% соответственно)

Fig. 6. The diagram shows two curves demonstrating the probability of survival at different presepsin (PSP) values at point 1: for group 2 — the blue curve, for the sample as a whole — the purple curve. The slope of the curves indicates an inverse relationship between the PSP level in the blood and the probability of survival; a flatter curve of the sample indicates the advantage of extracorporeal hemocorrection for the probability of survival. The advantage of extracorporeal hemocorrection for survival was evident at PSP values above 1975 pg/ml (the intersection point of the probability curves with a P value of 0.591). The threshold values of the PSP for $P=0.5$ were 2334 pg/mL for the blue curve of group 2 and 2765 pg/mL for the purple curve of the sample. Survival was predicted well (97.7% and 93.8% correct predictions), while deaths were predicted poorly (25.0% and 24.2%, respectively)

Таблица 9

Связь уровня пресепсина с бинарным исходом; параметры ROC-анализа и сопряжённых частот относительно порогового значения

Table 9

Association of presepsin levels with a binary outcome; parameters of ROC analysis and conjugate frequencies relative to the cutoff value

Параметры	Группа 2	Вся выборка
Число наблюдений, n	55	97
Пороговое значение ПСП	531,5 пг/мл	950,5 пг/мл
Площадь под кривой (AUC)	0,842 [0,731, 0,950] $p<0,001$	0,776 [0,682, 0,870] $p<0,001$
Точность прогноза (OFC)	0,691 [0,574, 0,691]	0,742 [0,641, 0,819]
Чувствительность (Se)	0,605 [0,530, 0,605]	0,734 [0,657, 0,793]
Специфичность (Sp)	1,00 [0,731, 1,00]	0,758 [0,608, 0,871]
Индекс Юдена	0,605 [0,261, 0,605]	0,492 [0,266, 0,664]
Отношение шансов (OR)	18,353 [2,182, 154,379]	8,640 [3,274, 22,799]
Относительный риск (RR)	1,706 [1,256, 1,706]	2,111 [1,466, 2,923]

Примечания: в скобках указан 95-процентный доверительный интервал (ДИ).

ПСП — пресепсин

Notes: 95% confidence interval (CI) is given in parentheses. ПСП — presepsin

сам *APACHE II* и *SOFA*. А в точке 2 появилась довольно сильная положительная корреляция с каждым из трёх маркеров и с индексами *APACHE II* и *SOFA*, причём на очень высоком уровне значимости, исключающем случайное совпадение. Эффект наблюдался только в группе 1, тогда как в группе 2 статистически значимых

Таблица 10

Коэффициенты корреляции (метод Спирмена)

Table 10

Correlation coefficients (the Spearman method)

Исследуемые параметры	Группа 1			Группа 2		
	<i>n</i>	<i>R</i> (95% ДИ)	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>R</i> (95% ДИ)	<i>p</i>
Точка 1						
ИЛ-6 / ПКТ	36	0,169	0,324	32	0,034	0,852
ИЛ-6 / СРБ	37	-0,059	0,730	32	-0,025	0,891
ИЛ-6 / ПСП	34	0,216	0,220	30	0,101	0,597
ИЛ-6 / APACHE II	37	0,170	0,314	32	-0,272	0,133
ИЛ-6 / SOFA	37	0,202	0,232	32	-0,197	0,280
Точка 2						
ИЛ-6 / ПКТ	33	0,544 [0,234, 0,754]	0,001	18	0,434	0,072
ИЛ-6 / СРБ	33	0,631 [0,355, 0,806]	0,00008	22	0,101	0,656
ИЛ-6 / ПСП	29	0,627 [0,338, 0,819]	0,0003	19	0,200	0,411
ИЛ-6 / APACHE II	33	0,697 [0,454, 0,844]	0,000007	20	0,238	0,313
ИЛ-6 / SOFA	33	0,700 [0,459, 0,845]	0,000006	20	0,338	0,145

Примечания: ДИ – доверительный интервал; ИЛ-6 – интерлейкин-6; ПКТ – прокальцитонин; ПСП – пресепсин; APACHE II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений (*Acute Physiology And Chronic Health Evaluation*); СРБ – С-реактивный белок; *n* – число наблюдений; *p* – уровень значимости различий; *R* – коэффициент корреляции Спирмена; SOFA – Шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом (*Sepsis, related Organ Failure Assessments Score*)

Notes: ДИ – confidence interval; ИЛ-6 – interleukin-6; ПКТ – procalcitonin; ПСП – presepsin; APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; СРБ – C-reactive protein; *n* – number of observations; *p* – significance level of differences; *R* – Spearman correlation coefficient; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

корреляций не было. Корреляционные коэффициенты с 95% доверительным интервалом представлены в табл. 10.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В исследовании были протестированы четыре провоспалительных биомаркера в двух временных точках: точка 1 – 1-е сутки после операции (в группе 1 тестирование проводилось до начала методов ЭКГК); точка 2 – 5-е сутки. Задачей исследования было выявить связь между начальными оценками уровня биомаркеров в крови и исходом, а также различия этой связи между группами 1 и 2. То есть исследовалось влияние применения в лечении абдоминального сепсиса методов ЭКГК; причём применение раннее, превентивное, а не «вдогонку», когда адаптационные резервы уже истощены, а полиорганная недостаточность носит не только декомпенсированный, но и в значительной степени необратимый характер; использование ЭКГК при этом носит только формальный характер.

Было установлено, что ЭКГК позволила выжить пациентам с более высоким начальным уровнем ПКТ, чем при проведении стандартной терапии сепсиса: 29,4 (11,0,71,4) нг/мл против 4,9 (2,1,10,5) нг/мл, $p < 0,000001$, статистически значимо.

Прокальцитонин проявил высокую лабильность при динамической оценке изменений, происходивших в результате интенсивной терапии на коротком 5-суточном отрезке наблюдения, статистически значимо и сильно снижаясь в обеих группах ($p < 0,001$, *Es* 0,79 и 0,89); причём в более «тяжёлой» группе 1 снижение происходило с более высокого исходного уровня.

Было установлено, что начальная оценка уровня ПКТ в первые часы после операции была тесно ассоциирована с исходом и хорошо прогнозировала выживание. Шанс выжить снижался в 1,016 раза на каждую единицу увеличения содержания ПКТ и в 25,7 раза – во всём диапазоне значений.

Влияние методов ЭКГК на исход вынужденно оценивалось неточно, с систематическим смещением результатов. Собранные по ПКТ и ПСП данные позволили получить корректные модели только для группы 2 и для выборки в целом. Корректных моделей для группы 1 получить не удалось. Так как выборка включала в себя только две группы и содержала весомый вклад пациентов группы 1, то различия шансов/вероятностей выживания и значений точек отсечения отражали в некоторой степени влияние экстракорпоральных методов лечения. При этом хотя результаты по выборке в целом были систематически смещены влиянием группы 2, однако различия оказались столь сильными, что позволили составить представление о преимуществах применения методов ЭКГК в лечении больных с абдоминальным сепсисом.

Было установлено сильное позитивное влияние методов ЭКГК на выживаемость, а результаты начального тестирования уровня ПКТ в крови отлично выявляли преимущество методов ЭКГК для благоприятного исхода. При исключении из лечения методов ЭКГК шансы выжить снижались в 1,040 раза на единицу и в 2387 раз на весь диапазон значений (ОШ выборки/ОШ группы 2 0,984/0,946 на единицу ПКТ; ОШ выборки/ОШ группы 2 0,0389/0,0000163 на диапазон). При стандартной терапии сепсиса выжили 95,6% больных с уровнем ПКТ ниже 44,7 нг/мл, а методы ЭКГК повышали порог высоковероятного выживания до 72,2 нг/мл. Выжили 91,3% больных со значениями ПКТ вплоть до 72,2 нг/мл.

Вместе с тем исследование показало, что ЭКГК имела ограничения и демонстрировала лучшие результаты только при существенно повышенных значениях ПКТ. Так, при уровне ниже 30 нг/мл более высокая вероятность выживания была ассоциирована с общепринятыми методами лечения. Преимущество методов ЭКГК начинало проявляться только при начальных значениях выше 33,2 нг/мл. Эта величина явилась

своеобразной точкой инверсии при сопоставлении моделей логистической регрессии (рис. 5). При этом она представляется несколько завышенной, так как из-за ограниченных данных сравнение не являлось строго корректным и проводилось между группой 2 и выборкой (между частью и целым).

При проведении ROC-анализа было подтверждено качество моделей (AUC 0,880 и 0,762) и определены пороговые значения для оптимальной объединенной оценки чувствительности и специфичности; последние также различались, составив 10,8 нг/мл в группе стандартной терапии против 18,5 нг/мл для выборки.

По-видимому, оптимальная величина уровня в крови ПКТ, выше которой применение ЭКГК имело бы безусловные преимущества и приносило бы очевидную пользу, находится в интервале от 11 до 33 нг/мл.

Методы ЭКГК позволили выжить пациентам с более высоким начальным уровнем ПСП по сравнению с результатами стандартной терапии сепсиса: 891 (504; 1686) пг/мл против 386 (200; 848) пг/мл, $p=0,007$, статистически значимо.

В отличие от ПКТ, СРБ и ИЛ-6 уровень ПСП после проведения ЭКГК не снижался ($p=0,380$), а в группе стандартной терапии снижался статистически значимо ($p<0,001$).

Считается, что уровень ПСП лучше, чем многие другие конвенциональные маркеры, в том числе СРБ, ПКТ и ИЛ-6, ассоциирован с системными воспалением: повышается раньше, чем другие маркеры, надёжно отражает динамику и быстро изменяется в зависимости от эффективности терапии [24, 29]. Уровни ПКТ, СРБ и ИЛ-6 снижались в обеих группах, статистически значимо и сильно. Отсутствие изменений уровня ПСП в группе 1 указывало на влияние ЭКГК. Предположительно сама процедура ЭКГК способна поддерживать или даже провоцировать продукцию ПСП. Одно из возможных объяснений даёт патент на способ контроля эффективности сорбции липополисахарида путём измерения уровня в крови ПСП (2017); в патенте отмечено, что рост концентрации ПСП в крови может свидетельствовать об исчерпании сорбционной ёмкости используемого гемосорбента [30]. Однако в нашем исследовании ПСП не снижался ни у больных, которым была проведена сорбция липополисахаридов, ни у пациентов, у которых использовались другие методы ЭКГК: динамика ПСП для первых составила 1762 (1005; 2496) и 1473 (901; 1947) пг/мл, $p=0,674$, а для вторых — 933 (466; 1421) и 810 (436; 1255), $p=0,424$. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Интересно, что — вопреки данным литературы — ПСП не проявил такой же высокой лабильности изменений, как ПКТ и СРБ. Так, в группе 2 сила различий между начальным и контрольным тестированием по ПКТ и СРБ составила $Es=0,89$ и $Es=1,29$ (большая сила различий), а по ПСП — только $Es=0,59$ (различие средней силы).

Было установлено, что начальная оценка уровня ПСП была сильно ассоциирована с исходом и хорошо прогнозировала выживаемость. Шанс выжить снижался в 1,00046 раза на каждую единицу возрастания уровня ПСП и был в 117,6 раза во всём диапазоне значений. Доля верно предсказанных благоприятных исходов оказалась при этом 97,7% и 93,8%.

Результаты начального тестирования ПСП также подтвердили позитивное влияние ЭКГК на выживаемость, хотя и менее убедительно. При исключении

из лечения методов ЭКГК шансы выжить снижались в 1,0006 раза на единицу возрастания концентрации ПСП в крови и в 1,5 раза на весь диапазон значений ПСП. Значения отсечки ($P=0,5$) различались несильно: 2324 против 2765 пг/мл.

Для ПСП также была установлена точка инверсии преимущества одной стратегии лечения над другой: при значениях ПСП выше 1975 пг/мл использование ЭКГК повышало вероятность выживания, а при меньших значениях — нет (рис. 6).

Качество ROC-моделей для ПСП оказалось также хорошим (AUC 0,842 для группы 2 и 0,776 для выборки). Пороговые значения для максимального индекса Юдена тоже различались в пользу ЭКГК: 531,5 и 950,5 пг/мл.

В итоге по результатам логистического регрессионного анализа ПКТ проявил более сильные предикторные свойства, чем ПСП.

Все четыре маркера исходно хорошо характеризовали выраженность воспалительной реакции: уровень ПКТ, СРБ и ИЛ-6 был повышенным в десятки раз, а уровень ПСП соответствовал величинам сепсиса/тяжёлого сепсиса/септического шока, что соответствовало клинической и индексной оценке по шкалам *APACHE II* и *SOFA*.

Уровни в крови ПКТ и СРБ проявили высокую лабильность при динамической оценке изменений, происходивших в результате интенсивной терапии; они статистически значимо и сильно снижались в обеих группах ($p<0,001$, $Es\geq 0,8$). Уровни ПСП и ИЛ-6 отражали динамику слабее (Es 0,48 и 0,54).

Было установлено, что в начале наблюдения только у значений ИЛ-6 отсутствовала корреляционная связь как с тремя другими тестированными маркерами, так и с оценками по индексам *APACHE II* и *SOFA* в обеих группах. И только у ИЛ-6 при повторном тестировании появлялась статистически значимая средней силы корреляция на очень высоком уровне значимости со всеми вышеперечисленными параметрами в группе ЭКГК, а в группе стандартной терапии эта связь по-прежнему отсутствовала (табл. 10).

Интерпретировать этот результат довольно сложно. Ничего похожего с тремя другими маркерами не происходило. Значения ПКТ, ПСП и СРБ коррелировали между собой в менее «тяжёлой» группе 2 при начальном тестировании, а в группе 1 — при повторном. При этом значения ПСП и ПКТ коррелировали с индексами *APACHE II* и *SOFA* в обеих точках, СРБ — только во второй и только в группе 2. За исключением значений ИЛ-6 все остальные корреляции были достаточно предсказуемы и понятны.

ИЛ-6 известен как один из немногих истинно плейоморфных (многофункциональных) цитокинов, который помимо провоспалительных эффектов обладает также противовоспалительными и регенеративными свойствами, важен для элиминации патогенов и запускает высвобождение белков острой фазы воспаления, в частности СРБ. Разные функции ИЛ-6 инициируют различные пути передачи сигнала [16, 31–33].

Основными клетками, продуцирующими ИЛ-6, являются нейтрофилы, моноциты и макрофаги. Однако при активации патогенсвязанными молекулами ИЛ-6 секретируется и многими другими клетками.

Чтобы передать клетке полезный сигнал, ИЛ-6 должен сначала связаться со своим рецептором (*IL-6R*); после этого образовавшийся комплекс ИЛ-6/*IL-6R* дол-

жен связаться ещё со специальным белком — гликопротеином 130 (*gp130*). Трёхкомпонентный сигнальный комплекс цитокин/рецептор/белок (*ИЛ-6/ИЛ-6R/gp130*) генерирует передачу сигнала. Это классический путь [31, 33].

ИЛ-6 имеет сродство к своему рецептору *ИЛ-6R*, но не к белку *gp130* и не может напрямую связываться с *gp130*. Соответственно в здоровом состоянии существуют две категории клеток: 1) те, которые естественным образом реагируют на ИЛ-6, так как экспрессируют и рецептор (*ИЛ-6R*), и белок (*gp130*); 2) те, которые не могут реагировать на цитокин, так как экспрессируют только *gp130*. К первой категории относятся гепатоциты и некоторые лейкоциты, такие как макрофаги и субпопуляции Т-клеток. Ко второй — остальные типы клеток. Практически все клетки организма, кроме гранулоцитов, экспрессируют *gp130* [34].

При провоспалительных состояниях мембраносвязанный рецептор *ИЛ-6R* может отщепляться от клеточной поверхности с образованием растворимой формы *sIL-6R*. Растворимая форма рецептора (*sIL-6R*) сохраняет способность связывать ИЛ-6, а образующийся комплекс *ИЛ-6/sIL-6R* способен связывать *gp130*. Поскольку *gp130* экспрессируется повсеместно, то ИЛ-6 получает возможность передавать полезный сигнал многочисленным клеткам, которые при здоровом состоянии не реагируют на цитокин. Этот другой путь передачи сигнала, называемый транс-передачей (*trans-signalling*), объясняет, почему эпителиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры и эндотелиальные клетки имеют выраженный и быстрый ответ на ИЛ-6 при критических состояниях. Противовоспалительная и антибактериальная активность ИЛ-6 опосредована классической передачей сигналов, тогда как провоспалительные эффекты опосредованы транс-сигналингом.

Из вышеизложенного следует, что для точной интерпретации результатов измерений концентрации сывороточного ИЛ-6 имеет решающее значение не только и не столько концентрация цитокина, сколько понимание баланса факторов, влияющих на концентрацию ИЛ-6 [16, 31–33].

Применение методов ЭКГК у пациентов группы 1, вероятно, привело к выведению из организма не только токсинов, но и цитокинов, в частности ИЛ-6 и, возможно, растворимой формы рецептора *sIL-6R*. Это несколько стабилизировало систему межклеточных взаимоотношений и оказало положительный клинический эффект; а при статистическом анализе были получены положительные корреляционные связи у пациентов группы 1.

В пользу стабилизации межклеточных отношений, синхронизации работы адаптивных механизмов после проведения ЭКГК свидетельствовали и изменения базовых характеристик функции плотности распределения значений ИЛ-6: в группе 1 параметры распределения сдвинулись в сторону большей однородности, а в группе 2 — наоборот, неоднородность возросла. Так, коэффициент вариации в группе 1 снизился с 2,0 до 1,4, а в группе 2 он возрос с 1,1 до 2,1; асимметрия в группе 1 уменьшилась с 4,9 до 2,1, а в группе 2 она возросла с 1,4 до 2,7; эксцесс в группе 1 снизился с 25,6 до 3,1, тогда как в группе 2 он возрос с 0,5 до 6,1.

СРБ был единственным из четырех маркеров, который никак не отразил влияния методов ЭКГК на выживание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что применение методов экстракорпоральной гемокоррекции в ранние сроки при лечении абдоминального сепсиса имеет преимущество для выживания, прежде всего наиболее тяжёлых пациентов, которым стандартная терапия сепсиса такого шанса не предоставляла.

Из четырёх протестированных биомаркеров прокальцитонин лучше всего выявил эффективность применения методов экстракорпоральной гемокоррекции при лечении абдоминального сепсиса.

Исследование выявило необычное влияние методов экстракорпоральной гемокоррекции на содержание в крови пресепсина: уровень последнего оставался повышенным, тогда как в группе стандартной терапии — статистически значимо снижался.

Также был обнаружен эффект появления очень высоко значимых положительных корреляций содержания в крови интерлейкина-6 с таковым прокальцитонина, пресепсина, С-реактивного белка, а также оценками по индексам *APACHE II* и *SOFA*, отражающими результаты лечения с использованием экстракорпоральной гемокоррекции.

ВЫВОДЫ

1. Начальная оценка уровня прокальцитонина и пресепсина в крови статистически значимо и сильно ассоциирована с исходом заболевания; связь оказалась обратной для позитивного исхода и прямой — для негативного.

На каждую единицу повышения содержания в крови прокальцитонина (нг/мл) шанс выжить снижался в 0,016 раза и в 25,7 раза во всём диапазоне его значений.

На каждую единицу повышения содержания в крови пресепсина (пг/мл) шанс благоприятного исхода снижался в 1,00046 раза и в 117,6 раза во всём диапазоне.

2. Раннее применение методов экстракорпоральной гемокоррекции значительно повышает выживаемость пациентов с высокими исходными уровнями прокальцитонина и пресепсина (29,4 (11,0; 71,4) против 4,9 (2,1; 10,5) нг/мл, $p < 0,000001$, статистически значимо, и 891 (504; 1686) против 386 (200; 848) пг/мл, $p = 0,007$, статистически значимо).

3. Повышенный уровень пресепсина не снижается при проведении методов экстракорпоральной гемокоррекции ($p = 0,38$); при стандартной терапии снижение повышенного уровня пресепсина оказывается статистически значимым ($p < 0,001$).

4. Появление после лечения методами экстракорпоральной гемокоррекции высоко статистически значимой, положительной, средней силы корреляционной связи интерлейкина-6 с прокальцитонином, пресепсином, С-реактивным белком ($p = 0,001$, $p = 0,00008$, $p = 0,0003$), оценками по индексам *APACHE II* и *SOFA* ($p = 0,000007$ и $p = 0,000006$) при отсутствии подобных связей в группе стандартной терапии указывает на позитивное влияние экстракорпоральной гемокоррекции на стабилизацию межклеточных отношений, синхронизацию работы адаптивных механизмов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(4):1,18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840–851. PMID: 23984731 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Moriyama K, Nishida O. Targeting Cytokines, Pathogen-Associated Molecular Patterns, and Damage-Associated Molecular Patterns in Sepsis via Blood Purification. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8882. PMID: 34445610 <https://doi.org/10.3390/ijms22168882>
- Ронко К., Пиччинни П., Рознер М.Г. (ред.) *Эндотоксемия и эндотоксический шок. патогенез, диагностика и лечение.* Москва: Балабанов И.Б.; 2012.
- Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, et al. Inflammatory mediators in intraabdominal sepsis or injury, a scoping review. *Crit Care.* 2015;27;19:373. PMID: 26502877 <https://doi.org/10.1186/s13054,015,1093,4>
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review. *Crit Care.* 2022;6;26(1):14. PMID: 34991675 <https://doi.org/10.1186/s13054,021,03862,5>
- Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin,6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;26;21(1):384. PMID: 33902476 <https://doi.org/10.1186/s12879,021,06064,0>
- Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care.* 2020;24(1):287. PMID: 32505670 <https://doi.org/10.1186/s13054,020,02993,5>
- Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2013;50(1):23,36. PMID: 23480440 <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
- Hung SK, Lan HM, Han ST, Wu CC, Chen KF. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines.* 2020;8(11):494. PMID: 33198109 <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110494>
- Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev.* 2012;25(4):609–634. PMID: 23034322 <https://doi.org/10.1128/CMR.00016,12>
- Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem.* 2018;120(4):5852–5859. PMID: 30417415 <https://doi.org/10.1002/jcb.27870>
- Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzos V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus.* 2021;13(5):e15019. PMID: 34150378 <https://doi.org/10.7759/cureus.15019>
- Piccioni A, Santoro MC, de Cunzio T, Tullo G, Cicchinelli S, Saviano A, et al. Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas).* 2021;29;57(8):770. PMID: 34440976 <https://doi.org/10.3390/medicina57080770>
- Galliera E, Massaccesi L, de Vecchi E, Banfi G, Romanelli MMC. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. *Clin Chem Lab Med.* 2019;58(1):11,17. PMID: 31421036 <https://doi.org/10.1515/cclm,2019,0643>
- McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):645–654. PMID: 33872590 [https://doi.org/10.1016/S2213,2600\(21\)00103,X](https://doi.org/10.1016/S2213,2600(21)00103,X)
- Franco DM, Arevalo-Rodriguez I, Roqué I Figuls M, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;30(4):CD011811. PMID: 31038735 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011811.pub2>
- Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring , procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2019;51(4):299–305. PMID: 31550871 <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>
- Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis]. *Chirurg.* 1987;58(2):84–92. PMID: 3568820
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis.* 1987;40(5):373–385. PMID: 3558716 [https://doi.org/10.1016/0021,9681\(87\)90171,8](https://doi.org/10.1016/0021,9681(87)90171,8)
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis,3). *JAMA.* 2016;25;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- KDIGO. *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney international supplements.* 2012;2(1). Available at: <https://kdigo.org/wp,content/uploads/2016/10/KDIGO,2012,AKI,Guideline,English.pdf> [Accessed September 28, 2022]
- ГОСТ Р ИСО 16269–7–2004 *Статистическое представление данных. Медиана. Определение точечной оценки и доверительных интервалов. Дата введения 2004–06–01.* URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200035332?ysclid=l797j7r44i406293902> [Дата обращения 28 сентября 2022 г.]
- Вельков В.В. *Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса. Клинические рекомендации.* Москва, 2014. URL: <http://www.presepsintest.ru/upload/iblock/348/34881968fad4b85ab857a41431bde6db.pdf> [Дата обращения: 28 сентября 2022 г.]
- Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis, 3 definitions. *BMC Infect Dis.* 2022;4;22(1):8. PMID: 34983420 <https://doi.org/10.1186/s12879,021,07012,8>
- Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother.* 2019;111:649–656. PMID: 30611989 <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.124>
- Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med.* 2015;41(1):12–20. PMID: 25319385 <https://doi.org/10.1007/s00134,014,3514,2>
- Kahveci U, Ozkan S, Melekoglu A, Usul E, Ozturk G, Cetin E, et al. The role of plasma presepsin levels in determining the incidence of septic shock and mortality in patients with sepsis. *J Infect Dev Ctries.* 2021;31;15(1):123–130. PMID: 33571154 <https://doi.org/10.3855/jidc.12965>
- Okamura Y, Thomae R. Usefulness of Presepsin Measurement: A New Biomarker for Sepsis. *Rinsho Byori.* 2015;63(1):62–71. PMID: 26524880
- Абрамов А.В., Зайцев Р.Р., Яковлев А.Ю. *Способ контроля эффективности сорбции липополисахарида при проведении селективной липополисахаридной гемосорбции.* Патент РФ на изобретение RU 2627653 C1, 09.08.2017. Бюл. № 22, заявлено 10.03.2016, опубликовано 09.08.2017 URL: https://patents.s3.yandex.net/RU2627653C1_20170809.pdf [Дата обращения 28 сентября 2022 г.]
- Yousif AS, Ronsard L, Shah P, Omatsu T, Sangesland M, Moreno TB, et al. The persistence of interleukin-6 is regulated by a blood buffer system derived from dendritic cells. *Immunity.* 2021;54(2):235–246. PMID: 3357409 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.001>
- Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci.* 2012;8(9):1237–1247. PMID: 23136552 <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
- Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin,6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology.* 2020;98(3):131,137. PMID: 31958792 <https://doi.org/10.1159/000505099>
- Wilkinson AN, Gartlan KH, Kelly G, Samson LD, Olver SD, Avery J, et al. Granulocytes Are Unresponsive to IL-6 Due to an Absence of gp130. *J Immunol.* 2018;200(10):3547–3555. PMID: 29626088 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701191>
- Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, et al. Inflammatory mediators in intraabdominal sepsis or injury, a scoping review. *Crit Care.* 2015;27;19:373. PMID: 26502877 <https://doi.org/10.1186/s13054,015,1093,4>
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review. *Crit Care.* 2022;6;26(1):14. PMID: 34991675 <https://doi.org/10.1186/s13054,021,03862,5>
- Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin,6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;26;21(1):384. PMID: 33902476 <https://doi.org/10.1186/s12879,021,06064,0>

REFERENCES

- Triantafilou M, Triantafilou K. Sepsis: molecular mechanisms underlying lipopolysaccharide recognition. *Expert Rev Mol Med.* 2004;6(4):1,18. PMID: 14987416 <https://doi.org/10.1017/S1462399404007409>
- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840–851. PMID: 23984731 <https://doi.org/10.1056/NEJMra1208623>
- Moriyama K, Nishida O. Targeting Cytokines, Pathogen-Associated Molecular Patterns, and Damage-Associated Molecular Patterns in Sepsis via Blood Purification. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8882. PMID: 34445610 <https://doi.org/10.3390/ijms22168882>
- Ronko K, Pichchinni P, Rozner MG (eds.) *Endotoksemiya i endotoksicheskiy shok. patogenez, diagnostika i lechenie.* Moscow: Balabanov I.B. Publ.; 2012. (In Russ.)
- Xiao Z, Wilson C, Robertson HL, Roberts DJ, Ball CG, Jenne CN, et al. Inflammatory mediators in intraabdominal sepsis or injury, a scoping review. *Crit Care.* 2015;27;19:373. PMID: 26502877 <https://doi.org/10.1186/s13054,015,1093,4>
- Barichello T, Generoso JS, Singer M, Dal Pizzol F. Biomarkers for sepsis: more than just fever and leukocytosis – a narrative review. *Crit Care.* 2022;6;26(1):14. PMID: 34991675 <https://doi.org/10.1186/s13054,021,03862,5>
- Cong S, Ma T, Di X, Tian C, Zhao M, Wang K. Diagnostic value of neutrophil CD64, procalcitonin, and interleukin,6 in sepsis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2021;26;21(1):384. PMID: 33902476 <https://doi.org/10.1186/s12879,021,06064,0>

8. Pierrakos C, Velissaris D, Bisdorff M, Marshall JC, Vincent JL. Biomarkers of sepsis: time for a reappraisal. *Crit Care*. 2020;24(1):287. PMID: 32503670 <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02993-5>
9. Faix JD. Biomarkers of sepsis. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2013;50(1):23,36. PMID: 23480440 <https://doi.org/10.3109/10408363.2013.764490>
10. Hung SK, Lan HM, Han ST, Wu CC, Chen KF. Current Evidence and Limitation of Biomarkers for Detecting Sepsis and Systemic Infection. *Biomedicines*. 2020;8(11):494. PMID: 33198109 <https://doi.org/10.3390/biomedicines8110494>
11. Reinhart K, Bauer M, Riedemann NC, Hartog CS. New Approaches to Sepsis: Molecular Diagnostics and Biomarkers. *Clin Microbiol Rev*. 2012;25(4):609–634. PMID: 23034322 <https://doi.org/10.1128/CMR.00016.12>
12. Tan M, Lu Y, Jiang H, Zhang L. The diagnostic accuracy of procalcitonin and C-reactive protein for sepsis: A systematic review and meta-analysis. *J Cell Biochem*. 2018;120(4):5852–5859. PMID: 30417415 <https://doi.org/10.1002/jcb.27870>
13. Velissaris D, Zareifopoulos N, Karamouzou V, Karanikolas E, Pierrakos C, Koniari I, et al. Presepsin as a Diagnostic and Prognostic Biomarker in Sepsis. *Cureus*. 2021;13(5):e15019. PMID: 34150378 <https://doi.org/10.7759/cureus.15019>
14. Piccioni A, Santoro MC, de Cunzio T, Tullo G, Cicchinelli S, Saviano A, et al. Presepsin as Early Marker of Sepsis in Emergency Department: A Narrative Review. *Medicina (Kaunas)*. 2021;29;57(8):770. PMID: 34440976 <https://doi.org/10.3390/medicina57080770>
15. Galliera E, Massaccesi L, de Vecchi E, Banfi G, Romanelli MMC. Clinical application of presepsin as diagnostic biomarker of infection: overview and updates. *Clin Chem Lab Med*. 2019;58(1):11,17. PMID: 31421036 <https://doi.org/10.1515/cclm.2019.0643>
16. McElvaney OJ, Curley GF, Rose-John S, McElvaney NG. Interleukin-6: obstacles to targeting a complex cytokine in critical illness. *Lancet Respir Med*. 2021;9(6):643–654. PMID: 33872590 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00103-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00103-X)
17. Franco DM, Arevalo-Rodriguez I, Roqué I Figuls M, Montero Oleas NG, Nuvials X, Zamora J. Plasma interleukin-6 concentration for the diagnosis of sepsis in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;30;4(4):CD011811. PMID: 31038735 <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011811.pub2>
18. Mierzchała-Pasierb M, Lipińska-Gediga M. Sepsis diagnosis and monitoring, procalcitonin as standard, but what next? *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2019;51(4):299–305. PMID: 31550871 <https://doi.org/10.5114/ait.2019.88104>
19. Linder MM, Wacha H, Feldmann U, Wesch G, Streifensand RA, Gundlach E. The Mannheim peritonitis index. An instrument for the intraoperative prognosis of peritonitis. *Chirurg*. 1987;58(2):84–92. PMID: 3568820
20. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis*. 1987;40(5):373–383. PMID: 3558716 [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8)
21. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810. PMID: 26903338 <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
22. KDIGO. *Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney international supplements*. 2012;2(1). Available at: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO_2012_AKI_Guideline_English.pdf [Accessed September 28, 2022]
23. GOST R ISO 16269-7-2004 *Statisticheskoe predstavlenie dannykh. Mediana. Opredelenie tochechnoy otsenki i doveritel'nykh intervalov. Data vvedeniya 2004-06-01*. (In Russ.) Available at: <https://docs.cntd.ru/document/1200035332?ysclid=1797j7r44i406293902> [Accessed Sep 28, 2022]
24. Vel'kov VV. *Ispol'zovanie biomarkera "Presepsin" dlya ranney i vysokopetsifichnoy diagnostiki sepsisa. Klinicheskie rekomendatsii*. Moscow, 2014. Available at: <http://www.presepsintest.ru/upload/iblock/348/34881968fad4b85ab857a41431bde6db.pdf> [Accessed Sep 28, 2022]
25. Lee S, Song J, Park DW, Seok H, Ahn S, Kim J, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin and procalcitonin in non-infectious organ failure, sepsis, and septic shock: a prospective observational study according to the Sepsis, 3 definitions. *BMC Infect Dis*. 2022;4;22(1):8. PMID: 34983420 <https://doi.org/10.1186/s12879-021-07012-8>
26. Memar MY, Baghi HB. Presepsin: A promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Biomed Pharmacother*. 2019;111:649–656. PMID: 30611989 <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.124>
27. Masson S, Caironi P, Fanizza C, Thomae R, Bernasconi R, Noto A, et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med*. 2015;41(1):12–20. PMID: 25319385 <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2>
28. Kahveci U, Ozkan S, Melekoglu A, Usul E, Ozturk G, Cetin E, et al. The role of plasma presepsin levels in determining the incidence of septic shock and mortality in patients with sepsis. *J Infect Dev Ctries*. 2021;3;15(1):123–130. PMID: 33571154 <https://doi.org/10.3855/jidc.12965>
29. Okamura Y, Thomae R. Usefulness of Presepsin Measurement: A New Biomarker for Sepsis. *Rinsho Byori*. 2015;63(1):62–71. PMID: 26524880
30. Abramov AV, Zaytsev RR, Yakovlev AYu. *Sposob kontrolya effektivnosti sorbsii lipopolisakharida pri provedenii selektivnoy lipopolisakharidnoy gemosorbtsii*. Patent RF RU 2627653 C1, 09.08.2017. Bull. 22, decl. 10.03.2016, publ. 09.08.2017 (In Russ.) Available at: https://patents.s3.yandex.net/RU2627653C1_20170809.pdf [Accessed Sep 28, 2022]
31. Yousif AS, Ronsard L, Shah P, Omatsu T, Sangesland M, Moreno TB, et al. The persistence of interleukin-6 is regulated by a blood buffer system derived from dendritic cells. *Immunity*. 2021;54(2):235–246. PMID: 33557409 <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.12.001>
32. Rose-John S. IL-6 Trans-Signaling via the Soluble IL-6 Receptor: Importance for the Pro-Inflammatory Activities of IL-6. *Int J Biol Sci*. 2012;8(9):1237–1247. PMID: 23136552 <https://doi.org/10.7150/ijbs.4989>
33. Uciechowski P, Dempke WCM. Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network. *Oncology*. 2020;98(3):131,137. PMID: 31958792 <https://doi.org/10.1159/000505099>
34. Wilkinson AN, Gartlan KH, Kelly G, Samson LD, Olver SD, Avery J, et al. Granulocytes Are Unresponsive to IL-6 Due to an Absence of gp130. *J Immunol*. 2018;200(10):3547–3555. PMID: 29626088 <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1701191>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Никитина Ольга Владимировна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии;

<https://orcid.org/0000-0002-3516-5492>; nikitinaov@sklif.mos.ru;

40%: концепция и дизайн, сбор данных, статистический анализ, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, анализ литературы

Никулина Валентина Петровна

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-6811-6809>, sa-to@yandex.ru;

16%: определение содержания биомаркеров в крови, контроль сбора и учёта данных, анализ и интерпретация, участие в написании статьи, анализ литературы

Рей Сергей Игоревич

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0001-7802-2283>, fanwal@mail.ru;

15%: концепция и дизайн, проведение процедур ЭКГК, анализ и интерпретация данных

Забродская Яна Владимировна

заведующая отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-2012-9461>, yabrodskaya@yandex.ru;

7%: контроль интенсивной терапии в ОРИТ, участие в анализе и интерпретации, участие в написании статьи

- Авфукон Владимир Иванович** кандидат медицинских наук, научный консультант отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0001-6736-9265>, avfukov@list.ru;
 5,5%: участие в анализе и интерпретации данных
- Ярцев Петр Андреевич** доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-1270-5414>, 79262265893@yandex.ru;
 5%: общая ответственность, концепция
- Лебедев Александр Георгиевич** доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отделения неотложной хирургии, эндоскопии и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0003-4008-6462>, lebedev_ag@mail.ru;
 4,5%: участие в анализе и интерпретации данных
- Кузнецов Сергей Николаевич** заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии для больных с эндотоксикозами ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-8141-295X>, kuzy-dok@mail.ru;
 4%: контроль интенсивной терапии, сбор данных
- Костюченко Игорь Борисович** врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;
<https://orcid.org/0000-0002-6392-8071>, ig.kostyu4enko@yandex.ru;
 3%: контроль интенсивной терапии, сбор данных

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Biomarkers of Systemic Inflammation in Assessing the Efficacy of Extracorporeal Hemocorrection in the Treatment of Abdominal Sepsis

O.V. Nikitina✉, **V.P. Nikulina**, **S.I. Rey**, **Ya.V. Zbrodskaya**, **V.I. Avfukov**, **P.A. Yartsev**, **A.G. Lebedev**, **S.N. Kuznetsov**, **I.B. Kostyuchenko**

Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care
 N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine
 B. Sukharevskaya Sq. 3, Moscow, Russian Federation 129090

✉ **Contacts:** Olga V. Nikitina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine. Email: o.v.nikitina@mail.ru

INTRODUCTION Biomarkers such as procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP), presepsin (PSP), and interleukin-6 (IL-6) are closely associated with systemic inflammation. The results of their testing were analyzed to determine the benefits of early use of extracorporeal hemocorrection (EHC) in the treatment of abdominal sepsis.

THE AIM OF THE STUDY was to analyze the results of simultaneous testing of PCT, CRP, PSP, and IL-6 biomarkers; to investigate the association between initial blood biomarker levels and disease outcome; to determine whether this relationship differed when using EHC in the treatment of abdominal sepsis.

HYPOTHESIS TESTED the early use of EHC in the treatment of abdominal sepsis has a survival advantage.

STUDY DESIGN prospective cohort

MATERIAL AND METHODS Method description. Blood samples were taken at two time points – on the first postoperative day and after 5 days of intensive care – to determine systemic inflammation biomarkers. We analyzed the association between initial blood biomarker levels and outcome, as well as their dynamics after 5 days of intensive care.

Sample characteristics. The study included 113 patients aged 23 to 90 years who underwent emergency laparotomy due to disseminated peritonitis and abdominal sepsis. The gender distribution was 67 men and 46 women. In 50 cases (group 1), EHC was performed early; in 63 cases (group 2), EHC was not used.

RESULTS Baseline PCT and PSP levels were statistically significantly and strongly associated with disease outcome; the relationship was direct for a negative outcome and inverse for a positive one. For each unit (mcg/ml) of PCT, the chance of survival decreased by 0.016 times (OR=0.984; 95% CI 0.974–0.994) and by 25.7 times over the entire range of values (OR=0.0389; 95% CI 0.0049–0.3050). For each unit (pg/mL) of PSP, the odds of a favorable outcome decreased by 1.00046 times (OR=0.99954; 95% CI 0.99919–0.99988) and by 117.6 times across the entire range (OR=0.0085; 95% CI 0.0002–0.2982). AUC 0.762; 95% CI 0.670–0.855 and 0.776; 95% CI 0.682–0.870.

Early use of EHC increased survival in patients with high baseline PCT and PSP levels. With standard sepsis therapy, the chances of survival were 1.040 times lower for each unit of PCT and 1.0006 times lower for each unit of PSP; 2387 times lower across the range of PCT values and 1.5 times lower across the range of PSP values compared to the use of EHC in treatment.

The use of EHC allowed the survival of patients with higher initial levels of PCT (Me 29.4 (11.0–71.4) ng/ml versus Me 4.9 (2.1–10.5) ng/ml, $p=0.000001$) and PSP (Me 891 (504; 1686) pg/ml versus 386 (200; 848), $p=0.007$) compared to patients in whose treatment EHC was not used.

Unlike PCT, CRP, and IL-6, elevated PSP levels did not decrease with EHC ($p=0.38$), while with standard sepsis therapy, the decrease was statistically significant ($p<0.001$). Conducting EHC presumably contributes to maintaining elevated blood PSP levels.

The emergence of a highly statistically significant positive moderate correlation between IL-6 and PCT, PSP, CRP ($p=0.001$, $p=0.00008$, $p=0.0003$), as well as APACHE II and SOFA scores ($p=0.000007$ and $p=0.000006$) after treatment using EHC, and the absence of similar correlations in the standard therapy group at both testing points, may indicate a positive effect of EHC in stabilizing intercellular relationships and synchronizing adaptive mechanisms.

Baseline CRP levels were not associated with outcome.

CONCLUSION Of the four biomarkers tested, procalcitonin best predicted the effectiveness of extracorporeal hemocorrection in the treatment of abdominal sepsis. The study revealed an unusual effect of extracorporeal hemocorrection on presepsin. A highly statistically significant positive association was observed between interleukin-6 and procalcitonin, presepsin, C-reactive protein, and APACHE II and SOFA scores after treatment with extracorporeal hemocorrection.

Keywords: sepsis, septic shock, mortality, blood purification, biomarkers, procalcitonin, C-reactive protein, presepsin, interleukin-6

For citation Nikitina OV, Nikulina VP, Rey SI, Zabrodskaya YaV, Avfukov VI, Yartsev PA, et al. Biomarkers of Systemic Inflammation in Assessing the Efficacy of Extracorporeal Hemocorrection in the Treatment of Abdominal Sepsis. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2026;15(1):59–74. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2026-15-1-59-74> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study has no sponsorship

Affiliations

Olga V. Nikitina	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-3516-5492 , nikitinaov@sklif.mos.ru ; 40%, concept and design, data collection, statistical analysis, data analysis and interpretation, text writing, literature review
Valentina P. Nikulina	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Laboratory of Clinical Immunology, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6811-6809 , sa-to@yandex.ru ; 16%, determination of blood biomarker levels, supervision of data collecting and recording, data analysis and interpretation, participation in text writing, literature review
Sergey I. Rey	Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-7802-2283 , fanwal@mail.ru ; 15%, concept and design, ECHC procedures, data analysis and interpretation
Yana V. Zabrodskaya	Head, Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-2012-9461 , yzabrodskaya@yandex.ru ; 7%, intensive care monitoring in the ICU, participation in data analysis and interpretation, participation in text writing
Vladimir I. Avfukov	Candidate of Medical Sciences, Scientific Consultant, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0001-6736-9265 , avfukov@list.ru ; 5,5%, participation in data analysis and interpretation
Petr A. Yartsev	Doctor of Medical Sciences, Professor, Head, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-1270-5414 , 79262265893@yandex.ru ; 5%, overall responsibility, concept development
Alexander G. Lebedev	Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher, Department of Emergency Surgery, Endoscopy, and Intensive Care, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-4008-6462 , lebedev_ag@mail.ru ; 4,5%, participation in data analysis and interpretation
Sergey N. Kuznetsov	Head, Intensive Care Department for Patients with Endotoxemia, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-8141-295X , kuzy-dok@mail.ru ; 4%, intensive care monitoring, data collection
Igor B. Kostyuchenko	Anesthesiologist-Resuscitator, Intensive Care Unit, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6392-8071 , ig.kostyu4enko@yandex.ru ; 3%, intensive care monitoring, data collection

Received on 24.11.2022

Review completed on 15.12.2025

Accepted on 23.12.2025

Поступила в редакцию 24.11.2022

Рецензирование завершено 15.12.2025

Принята к печати 23.12.2025