

Пресепсин в диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы

С.А. Абудеев¹, К.В. Киселев², О.В. Паринов¹, Ю.Д. Удалов¹, М.В. Забелин¹, А.С. Самойлов¹, К.А. Попугаев^{1*}

Отделение нейрореанимации и нейроанестезиологии

¹ ФГБУ «ГНЦ — ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА,

Российская Федерация, 123098 Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

² ГБОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России,

Российская Федерация, 117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

* Контактная информация: Попугаев Константин Александрович, доктор медицинских наук, заведующий отделением нейрореанимации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России. E-mail: stan.popugaev@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальная инфекция центральной нервной системы (НИ ЦНС) является тяжелым осложнением, приводящим к ухудшению состояния, удлинению продолжительности лечения и ухудшению исходов заболевания у нейрореанимационных пациентов. Ранняя диагностика НИ ЦНС является актуальной клинической задачей, а поиск новых надежных маркеров НИ ЦНС — важной научной целью.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленное исследование было проспективным и состояло из двух частей. Целью первой части было определить нормальный уровень пресепсина (ПСП) в спинномозговой жидкости (СМЖ). Для определения нормального уровня ПСП в СМЖ исследовались образцы ликвора, полученные при спинномозговой анестезии во время плановых урологических и общехирургических операций. Целью второй части было изучение динамики ПСП в СМЖ у различных групп нейрореанимационных пациентов в зависимости от наличия НИ ЦНС и системной инфекции. Вместе с ПСП в ликворе исследовали цитоз, уровень глюкозы, лактата, проводили его микробиологическое исследование и полимеразную цепную реакцию (ПЦР), когда это было возможно. Исследование крови включало в себя ее клинический анализ, определение содержания в ней С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (PCT) и ПСП. Статистический анализ проводился с использованием IBM SPSS версии 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В первой части исследования для получения нормального уровня ПСП в СМЖ были исследованы 15 проб СМЖ у пациентов урологического или общехирургического профиля без поражения нервной системы. Уровень ПСП в СМЖ составил 50–100 пг/мл. Эти значения были приняты в качестве референсных для уровня ПСП в СМЖ в норме. Во второй части исследования были проанализированы 63 пары проб ликвора и крови у 19 нейрореанимационных пациентов. Все пары были разделены на 4 группы в соответствии с наличием в момент забора ликвора и крови НИ ЦНС и системной инфекции. При наличии НИ ЦНС и системной инфекции (группа 1) уровень ПСП в СМЖ составил $731,1 \pm 389,7$ пг/мл. При отсутствии НИ ЦНС и наличии системной инфекции (группа 2) уровень ПСП в СМЖ составил $614,9 \pm 315$ пг/мл. При наличии НИ ЦНС и отсутствии системной инфекции (группа 3) уровень ПСП в СМЖ составил $547,8 \pm 264,3$ пг/мл. При отсутствии НИ ЦНС и системной инфекции (группа 4) уровень ПСП в СМЖ составил $406 \pm 203,1$ пг/мл. ROC-анализ показал, что уровень ПСП в СМЖ выше 537 пг/мл у нейрореанимационных пациентов без системной инфекции означает наличие НИ ЦНС с чувствительностью 68,8% и специфичностью 85,7%.

ВЫВОДЫ

В норме уровень пресепсина в ликворе составляет 50–100 пг/мл. Уровень пресепсина в ликворе выше 537 пг/мл у нейрореанимационного пациента без системной инфекции статистически значимо означает наличие у него НИ ЦНС. При диагностике НИ ЦНС определение уровня пресепсина в ликворе должно подлежать анализу вместе с традиционными маркерами инфекции ЦНС в качестве дополнительного маркера. Необходимо проведение дальнейших исследований.

Ключевые слова:

нозокомиальная инфекция центральной нервной системы, менингит, вентикулит, пресепсин, маркеры воспаления

Для цитирования

Абудеев С.А., Киселев К.В., Паринов О.В. и др. Пресепсин в диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(1): 18–29. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-18-29

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарности

Исследование не имеет спонсорской поддержки

ВЧД — внутричерепное давление
ИВЛ — искусственная вентиляция легких
КТ — компьютерная томография
МРТ — магнитно-резонансная томография
НВД — наружный вентрикулярный дренаж

НЛД — наружный люмбальный дренаж
НИ — нозокомиальная инфекция
ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
ПСП — пресепсин
ПЦР — полимеразная цепная реакция

САК — субарахноидальное кровоизлияние
 СМЖ — спинномозговая жидкость
 СРБ — С-реактивный белок
 ШКГ — шкала комы Глазго
 ЦНС — центральная нервная система

ЭЭГ — электроэнцефалография головного мозга
 FOUR — шкала оценки уровня комы
 PCT — прокальцитонин
 SOFA — шкала органной недостаточности

ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальная инфекция центральной нервной системы (НИ ЦНС) является тяжелым осложнением у нейрореанимационных пациентов, которое приводит к ухудшению их состояния, исходов заболевания и удлинению продолжительности лечения [1–3]. Факторами риска развития НИ ЦНС является установка интракраниальных устройств, особенно наружных, длительное их использование, разгерметизация ликворных систем, переломы основания черепа, продолжительность нейрохирургической операции, внутрижелудочковое кровоизлияние, а также использование антибиотиков [4–6]. Ликворея, наружный вентрикулярный дренаж (НВД) и открытая черепно-мозговая травма являются наиболее значимыми предикторами развития НИ ЦНС. Частота развития НИ ЦНС у пациентов с НВД колеблется от 10 до 27% [7–11]. Своевременное и адекватное назначение антибактериальной терапии у нейрореанимационных пациентов с подозрением на НИ ЦНС является актуальной проблемой. Ранняя антибиотикотерапия НИ ЦНС улучшает результаты, сокращает время пребывания пациента в реанимационном отделении и снижает стоимость лечения [12]. В то же время необоснованная антибактериальная терапия у пациентов, не имеющих инфекции ЦНС, приводит к иррадикации резидентной флоры, колонизации кожи и слизистых оболочек нозокомиальными штаммами бактерий, инфицированию полирезистентными штаммами микроорганизмов и ухудшению исходов заболевания [13, 14]. Адекватная антибактериальная терапия не может быть достигнута без правильной диагностики НИ ЦНС и быстрой верификации возбудителя. Своевременная диагностика НИ ЦНС улучшает результаты лечения и сокращает расходы на оказание медицинской помощи [15].

Традиционными клинико-диагностическими критериями НИ ЦНС являются: изменение уровня сознания, менингизм, лихорадка, увеличение цитоза и содержания лактата в ликворе, потребления глюкозы спинномозговой жидкостью (СМЖ) и повышение уровня системных маркеров воспаления в крови. Эти критерии часто оказываются ложноположительными или ложноотрицательными во многих клинических ситуациях. Изменения сознания и лихорадка развиваются у 50–90% нейрореанимационных пациентов вследствие повреждения мозга неинфекционного генеза [16–19]. Менингеальная симптоматика характерна как для НИ ЦНС, так и для пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием (САК) [20, 21]. Лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (PCT) и пресепсина (ПСП) характерны для раннего послеоперационного периода и развития системной инфекции [22, 23]. Увеличение цитоза ликвора характерно для субарахноидального (САК) и внутрижелудочковых кровоизлияний [24]. Наличие крови в ликворе затрудняет интерпретацию его анализа, так как при этом повышается уровень белка, а эритроциты способны потреблять глюкозу и синтезировать лактат [25]. В результате уменьшается отношение содержа-

ния глюкозы ликвора к глюкозе крови, повышается уровень лактата и белка в ликворе [26], что идентично изменениям ликвора при бактериальном воспалении. Верификация возбудителя при микробиологическом исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или масс-спектрометрии требует дифференцировать инфекцию ЦНС от микробной контаминации и колонизации [27–31].

В этой связи поиск новых специфичных и чувствительных биомаркеров НИ ЦНС является актуальной научной задачей. В последнее время в рутинной практике интенсивной терапии в качестве маркера системной инфекции и сепсиса используется пресепсин (ПСП) [32–35]. Пресепсин показал хорошие диагностические возможности у пациентов с сепсисом, пневмонией, интраабдоминальной инфекцией [36, 37]. На сегодняшний день опубликовано очень мало работ, посвященных изучению диагностических возможностей ПСП у нейрореанимационных пациентов [38, 39]. Почти отсутствуют данные о динамике содержания ПСП в ликворе. Представленное исследование посвящено изучению ПСП в качестве биомаркера НИ ЦНС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представленное исследование было проспективным, проводилось на базе Центра анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «ГНЦ — ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России и состояло из двух частей.

Часть I. Цель: определить диапазон нормальных значений уровня ПСП в ликворе.

Задача:

— изучить уровень ПСП в ликворе у пациентов, не имеющих инфекции ЦНС.

Критерии включения:

— возраст старше 18 лет;
 — урологическая, общехирургическая патология;
 — плановые операции, проводимые под спинномозговой анестезией.

Критерии исключения:

— возраст менее 18 лет;
 — сопутствующая нейрохирургическая и неврологическая патология;
 — наличие признаков системной инфекции и воспаления.

В первую часть исследования входили пациенты урологического и общехирургического профиля, без патологии со стороны ЦНС и не имеющие инфекционных осложнений. Все пациенты были госпитализированы в клинику для проведения плановых оперативных вмешательств, забор ликвора осуществляли во время проведения спинномозговой анестезии в асептических условиях, до введения местного анестетика в спинномозговое пространство. У пациентов этой группы маркеры воспаления не были проанализированы. Подлежал анализу только уровень ПСП СМЖ. Все пациенты давали письменное согласие на проведение оперативного вмешательства под спинномозговой

анестезией, а также были проинформированы, что во время спинномозговой пункции будет производиться забор 1,0 мл спинномозговой жидкости для исследования.

Часть II. Цель: изучить диагностическую значимость ПСП СМЖ в качестве биомаркера инфекции ЦНС.

Задачи:

- изучить влияние НИ ЦНС на уровень ПСП в ликворе и в плазме у нейрореанимационных пациентов;
- изучить влияние системных нозокомиальных инфекционных осложнений на динамику уровня ПСП в ликворе у нейрореанимационных пациентов;
- сравнить диагностические возможности ПСП в качестве биомаркера НИ ЦНС и общепринятых маркеров инфекции ЦНС у нейрореанимационных пациентов.

Критерии включения:

- нейрореанимационный пациент с подозрением на НИ ЦНС;
- возраст старше 18 лет;
- пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) более 48 ч;
- возможность забора ликвора.

Критерии исключения:

- невозможность забора ликвора;
- противопоказания к люмбальной пункции;
- диагностированная смерть мозга.

Неврологический статус пациента оценивали ежедневно, он включал в себя оценку по шкале комы Глазго (ШКГ), шкале *FOUR*, исследование сегментарно-стволовых рефлексов, мышечной силы и тонуса, а также сухожильных и других рефлексов. Ежедневно проводили оценку пациента по шкале *SOFA*.

Инструментальные методы. Компьютерную томографию (КТ) головного мозга проводили планово, не реже 1 раза в нед и каждый раз при появлении общемозговой или очаговой неврологической симптоматики. При необходимости проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки выполняли при поступлении пациентов в ОРИТ и подозрении на наличие пневмонии или пневмо-гидроторакса. При необходимости осуществляли спиральное КТ-исследование органов грудной клетки. Электроэнцефалографию головного мозга — (ЭЭГ)-исследование или ЭЭГ-мониторинг — проводили для исключения эпилептического приступа или статуса, а также для контроля эффективности проводимой противосудорожной терапии. Мониторинг внутричерепного давления (ВЧД) выполняли у пациентов с угнетением сознания или при необходимости проведения седации пациенту с отеком мозга, очаговым повреждением или увеличением размеров желудочков. При нормальном КТ-исследовании головного мозга датчик устанавливается при развитии коматозного состояния и наличии двух из следующих признаков: возраст старше 40 лет; наличие одно- или двухсторонней децеребрации; систолическое артериальное давление менее 90 мм рт.ст. Пациентам с церебральным вазоспазмом устанавливался комбинированный датчик внутричерепного давления, парциального давления кислорода и температуры в паренхиме головного мозга (*Licox, Integra, США*).

Методы лабораторной диагностики. Больным с подозрением на НИ ЦНС ежедневно выполняли клинический анализ крови и исследовали следующие био-

химические показатели: уровень в крови мочевины, креатинина, альбумина, общего белка и СРБ. При повышении содержания белков острой фазы, увеличении лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево исследовали *PCT* и ПСП плазмы. Кислотно-основное состояние артериальной крови, уровень электролитов и глюкозы плазмы крови исследовали каждые 6–8 ч. В ликворе исследовали цитоз, уровень глюкозы, лактата и ПСП, а также проводили микробиологическое исследование СМЖ. ПЦР-исследование проводили всегда, когда это было возможным. Клинический анализ мочи проводили при поступлении пациента в ОРИТ и подозрении на развитие инфекции мочевыделительной системы. Микробиологические исследования включали в себя посевы мокроты, крови, мочи, ликвора, содержимого придаточных пазух носа и плевральной полости.

Диагностика инфекционных осложнений и синдрома системной воспалительной реакции (ССВО). Диагноз системной инфекции устанавливался на основании критериев *CDC* [40–42]: температура тела выше 38°C или ниже 36°C; частота сокращений сердца больше 90 уд./мин; частота дыханий более 20 /мин с pCO_2 менее 32 мм рт.ст.; лейкоцитоз более $12 \cdot 10^9/л$, лейкопения менее $4 \cdot 10^9/л$.

Критерии НИ ЦНС: повышение цитоза в ликворе более 300 в 1 мкл, соотношение глюкозы плазмы крови к глюкозе ликвора менее 0,4, уровень лактата в ликворе более 2,1 ммоль/л при наличии или отсутствии положительных результатов микробиологических посевов ликвора. Колонизацию интракраниальных устройств диагностировали при отсутствии клинических проявлений НИ ЦНС, изменениях в ликворе и повторяющихся положительных результатах микробиологических исследований ликвора с определением одного и того же возбудителя. Контаминацию проб ликвора диагностировали при отсутствии клинических проявлений НИ ЦНС, при изменениях в ликворе и наличии положительных результатов микробиологических исследований с выделением различных возбудителей при повторных исследованиях СМЖ.

Присоединение нозокомиальной системной инфекции проявляется наиболее частым осложнением у нейрореанимационных пациентов, таким как: синусит, пневмония, инфекция мочевыделительной системы, инфекция хирургической раны, сепсис. Перечисленные осложнения у нейрореанимационных пациентов диагностировались согласно следующим критериям:

— синусит: наличие лихорадки, лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево в сочетании с затемнением придаточных пазух при КТ-исследовании.

— пневмония: наличие лихорадки, лейкоцитоза со сдвигом формулы влево в сочетании с затемнением легочной ткани при рентгенологическом исследовании и наличии гнойной мокроты или положительного микробиологического исследования мокроты.

— инфекция мочевыделительной системы: наличие лихорадки, лейкоцитоза со сдвигом лейкоцитарной формулы влево; лейкоцитурии (более 30 лейкоцитов в поле зрения) или положительных результатов микробиологического исследования мочи.

— инфекция хирургической раны: наличие лихорадки, лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево в сочетании с гнойным отделяемым из раны или спонтанным расхождением краев раны, или в

сочетании с выделением микроорганизма при микробиологическом исследовании содержимого раны.

— сепсис: верифицированный очаг инфекции и развитие органной дисфункции (увеличение *SOFA* на 2 и более балла). При развитии артериальной гипотензии со снижением систолического давления менее 100 мм рт.ст. у пациента с сепсисом диагностировали септический шок [43].

Интенсивная терапия. Все нейрореанимационные пациенты получали терапию согласно международным рекомендациям. Седация использовалась при внутричерепной гипертензии; рефрактерном эпилептическом статусе, десинхронизации пациента с аппаратом искусственной вентиляции легких (ИВЛ); психомотормом возбуждении. В зависимости от клинической ситуации использовались пропофол в дозе 1–2 мг/кг/ч, фентанил, миорелаксанты, дексамедетомидин и нейролептические препараты. При угнетении сознания и/или дыхательной недостаточности проводили интубацию трахеи и ИВЛ аппаратом (*Maquet, Puritan Bennet*) в режиме нормовентиляции. Пункционно-дилатационную трахеостомию выполняли при наличии у пациента коматозного состояния, дисфагических нарушений и/или прогнозируемой длительности ИВЛ более 5 сут. Во всех наблюдениях артериальную гипотензию корригировали незамедлительно, при необходимости начинали управление артериальным давлением в зависимости от показателей внутричерепного давления, парциального давления кислорода в паренхиме мозга и линейной скорости кровотока в церебральных артериях. Все пациенты получали блокаторы протонной помпы и сбалансированное энтеральное питание с целевыми значениями: 25–30 ккал/сут, белок 1,2–1,5 г/кг/сут. При парезе желудочно-кишечного тракта проводили парентеральное или комбинированное питание трехкомпонентными питательными смесями.

Периоперационная антибактериальная профилактика при плановых нейрохирургических вмешательствах включала в себя назначение цефазолина за 30 мин до разреза кожи и затем каждые 6 ч в первые сутки после операции. Эмпирическая антибактериальная терапия при НИ ЦНС включала назначение карбапенемов в сочетании с ванкомицином. При нозокомиальных синусите, пневмонии, инфекции мочевыделительной системы в зависимости от клинической ситуации эмпирическая антибактериальная терапия предусматривала использование защищенных пенициллинов или цефалоспоринов III–IV поколения или карбапенемов в виде монотерапии или в сочетании с ванкомицином, линезолидом или аминогликозидами. Коррекцию антибактериальной терапии проводили после верификации возбудителя. При верификации возбудителя НИ ЦНС начинали интратекальное введение колистина, амикацина или ванкомицина в соответствии с полученными результатами. Продолжительность антибактериальной терапии НИ ЦНС составляла 21 сут, сепсиса — 10–14 сут, нозокомиальной пневмонии, инфекции мочевыделительной системы — 7–14 сут.

Статистический анализ проводили с использованием *IBM SPSS* версии 23.0. Метод *Shapiro-Wilk* был использован для проверки локализации нормального состояния. Все сравнения между группами проводили с использованием непараметрических критериев (*Mann-Whitney U-rank test* или *Willcoxon W-test* в зависимости от обстоятельств) со статистической значимо-

стью, установленной на уровне $p \leq 0,05$. Специфичность и чувствительность определения пресепсина в ликворе в различных группах пациентов оценивали с использованием анализа *ROC* в *SPSS*.

Дизайн исследования. При подозрении на наличие у пациента НИ ЦНС производили забор крови, ликвора. Затем проводили анализ клинической ситуации, полученных результатов исследования крови и ликвора, а также данных дополнительных инструментальных методов обследования (КТ, МРТ, рентгенография, УЗИ). Каждая пара кровь/ликвор вместе с интерпретацией данных, полученных при обследовании, представляла собой отдельный срез клинической ситуации. Каждый раз подлежали анализу все данные и вырабатывалось суждение о наличии или отсутствии у пациента НИ ЦНС и системной инфекции. Дизайн представленного исследования приведен на рис. 1.

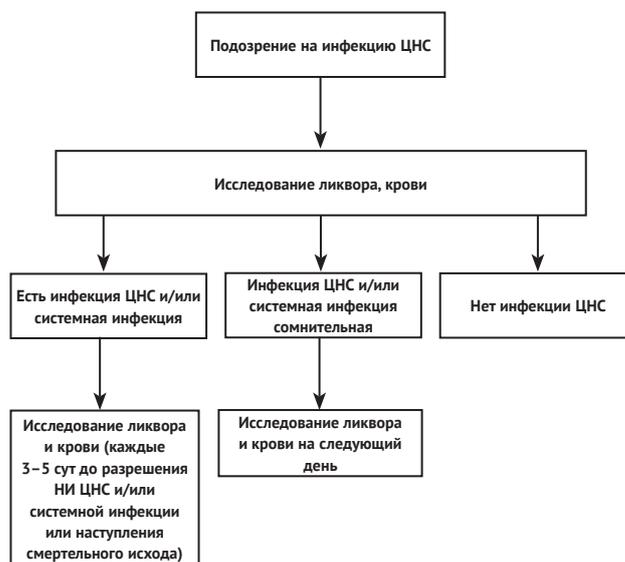


Рис. 1. Дизайн исследования

Примечания: НИ — нозокомиальная инфекция; ЦНС — центральная нервная система

Fig. 1. The study design

Notes: NI — nosocomial infection; CNS — central nervous system

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили с сентября 2015 по июнь 2017 г.

Часть I. Обследованы 15 пациентов урологического и общехирургического профиля. Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 14,1$ года, все больные были мужчины. В первую часть исследования вошли пациенты с диагнозами: «Опухоль мочевого пузыря» ($n=6$), «Рак мочевого пузыря» ($n=3$), «Мужское бесплодие» ($n=2$), «Новообразование предстательной железы» ($n=2$), «Хронический пиелонфрит в стадии ремиссии» ($n=1$), «Неущемленная паховая грыжа» ($n=1$). Послеоперационный период протекал без осложнений. Инфекционных осложнений не отмечено ни в одном из клинических наблюдений. Длительность пребывания в стационаре после операции была $5,2 \pm 2,3$ сут. Все пациенты выписаны в удовлетворительном состоянии. ПСП в СМЖ был $74,32 \pm 25,32$ пг/мл. Таким образом, нормальным уровнем ПСП в СМЖ следует считать значение 50–100 пг/мл.

Часть II. В эту часть исследования вошли 19 нейро-

Таблица 1

Факторы риска развития и исходы заболевания у пациентов с НИ ЦНС и без инфекции

Table 1

Risk factors and outcomes in patients with NI-CNS and without infection

	НВД Количество/ Длительность	НЛД Количество/ Длительность	Без дренажей	Ликворея	Перелом основания череп	Внутрижелудочковое кровоизлияние	САК	Нейрохирургическая операция	ШИГ		
									3-5	1-2	1
НИ ЦНС+	5 (8,6±3,1)*	2 (3,5±0,7)	4	2	—	5	1	15*	9	—	2
НИ ЦНС-	1 (12)*	—	7	1	1	1	—	4*	3	—	5

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$). НВД – наружный вентрикулярный дренаж; НИ – нозокомиальная инфекция; НЛД – наружный люмбальный дренаж; САК – субарахноидальное кровоизлияние; ЦНС – центральная нервная система; ШИГ – шкала исходов Глазго
Notes: * – significant differences ($p < 0,05$). CNS – central nervous system; EVD – external ventricular drain; ELD – external lumbar drain; GOS – Glasgow Outcome Scale; NI – nosocomial infection; SAB – subarachnoid bleeding

Таблица 2

Результаты анализа спинномозговой жидкости и системных маркеров воспаления у пациентов с наличием или отсутствием НИ ЦНС

Table 2

The results of cerebrospinal fluid and inflammatory markers tests

	Цитоз СМЖ, /3 мкл	Глюкоза СМЖ, ммоль/л	Лактат СМЖ, ммоль/л	СРБ, мг/мл	РСТ, нг/мл	Лейкоцитоз, 10 ⁹ /л
НИ ЦНС+	1523,1±2122*	3,87±1,82*	5,47±3,01	84,0±64,9	0,66±0,96	11,7±3,7
НИ ЦНС-	130,8±268,2*	5,14±1,5*	3,78±1,14	87,4±70,3	3,7±4,7	14,4±6,7

Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$). НИ – нозокомиальная инфекция; СМЖ – спинномозговая жидкость; ЦНС – центральная нервная система; СРБ – С-реактивный белок; РСТ – прокальцитонин
Notes: * – significant differences ($p < 0,05$). CNS – central nervous system; CRP – C-reactive protein; CSF – cerebrospinal fluid; NI – nosocomial infection; PCT – procalcitonin

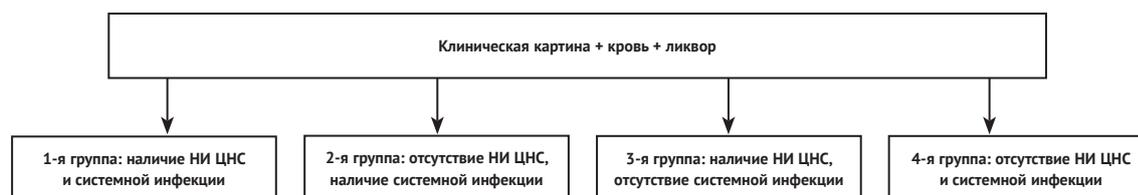


Рис. 2. Распределение срезов клинической ситуации по группам

Примечания: НИ – нозокомиальная инфекция; ЦНС – центральная нервная система

Fig. 2. The distribution of clinical situations

Notes: CNS – central nervous system; NI – nosocomial infection

ЦНС. Средний возраст составил 51,5±15,5 года; в группе было 11 мужчин и 8 женщин. Диагнозы: «Опухоль головного мозга» ($n=6$), «Внутричерепное кровоизлияние» ($n=5$), «Черепно-мозговая травма» ($n=3$), «Ишемический инсульт» ($n=4$), «САК» ($n=1$).

ИВЛ проводили 17 пациентам. Пункционная дилатационная трахеостомия была выполнена 14 пациентам. Длительность ИВЛ составила 12±9,7 сут, длительность пребывания в реанимации – 16,4±9,6 сут, в клинике – 40,1±38,7 сут. НИ ЦНС была диагностирована у 9 пациентов. Манифестация НИ ЦНС была на 5,9±3,5 сут после операции. По данным микробиологических исследований и ПЦР-диагностики ликвора, возбудители были верифицированы в 3 наблюдениях: *Proteus mirabilis* выделен из спинномозговой жидкости в одном клиническом наблюдении у пациента с НВД на 5-е сут после установки дренажа, *Streptococcus pneumoniae* был верифицирован в ликворе пациента также в одном наблюдении на 7-е сут после проведенной нейрохирургической операции. *Enterococcus faecium* верифицирован в ликворе еще в одном клиническом случае также на 7-е сут после нейрохирургической операции и на 6-е сут после повторной экстренной операции – удаления внутричерепной гематомы и установки НВД. Наиболее значимые факторы риска развития НИ ЦНС и исход заболевания представлены в табл. 1. Результаты исследования цитоза, уровня

глюкозы и лактата в СМЖ и системных маркеров представлены в табл. 2.

При проведении статистического анализа статистически значимыми факторами риска развития НИ ЦНС были: наличие установленного НВД и факта нейрохирургической операции (табл. 1). По данным статистического анализа, статистически значимыми маркерами для диагностики НИ ЦНС были уровень цитоза и глюкозы ликвора (табл. 2).

Были получены и проанализированы 63 пары проб ликвор/кровь. Как было указано выше, при описании дизайна исследования, пара кровь/ликвор в комбинации с клинической картиной и данными дополнительных исследований представляли собой отдельный срез клинической ситуации. Таким образом, всего было 63 среза, которые были разделены на 4 группы в зависимости от наличия НИ ЦНС и системной инфекции (рис. 2, табл. 3).

При отсутствии НИ ЦНС и системной инфекции (4-я группа) у нейрореанимационных пациентов уровень ПСП в СМЖ составил 406±203,1 пг/мл, что статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению с нормальным уровнем ПСП в СМЖ (50–100 пг/мл) (рис. 3). При наличии НИ ЦНС и отсутствии системной инфекции (3-я группа) ПСП в СМЖ составил 547,8±264,3 пг/мл. При отсутствии НИ ЦНС и наличии системной инфекции (2-я группа) уровень ПСП в СМЖ

составил $614,9 \pm 315$ пг/мл. При наличии НИ ЦНС и системной инфекции (1-я группа) уровень ПСП в СМЖ составил $731,1 \pm 389,7$ пг/мл. При наличии НИ ЦНС и отсутствии системной инфекции уровень ПСП в СМЖ был в 2 раза выше, чем у пациентов без НИ ЦНС и системной инфекции. Таким образом, повышение уровня ПСП в СМЖ выше 537 пг/мл у нейрореанимационного

Таблица 3

Распределение срезов клинической ситуации по группам в соответствии с наличием или отсутствием НИ ЦНС и системной инфекции

Table 3

The distribution of clinical situation according to presence or absence of NI-CNS and sytemic infection

Системная инфекция \ НИ ЦНС	Да	Нет
Да	36 (1-я группа)	14 (2-я группа)
Нет	33 (3-я группа)	3 (4-я группа)

Примечания: НИ – нозокомиальная инфекция; ЦНС – центральная нервная система

Notes: CNS – central nervous system; NI – nosocomial infection

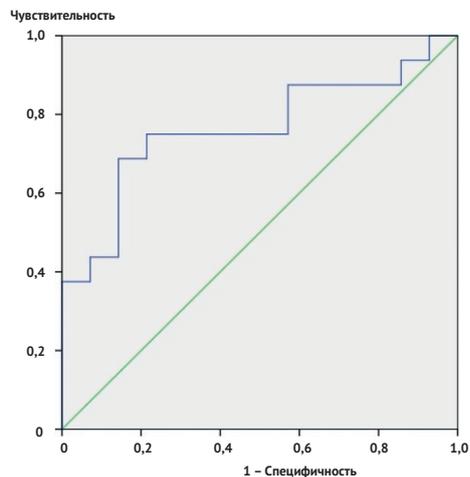


Рис. 3. Определение чувствительности и специфичности повышенного уровня пресептина в спинномозговой жидкости в 3-й и 4-й группах (ROC-анализ)

Fig. 3. Specificity and sensitivity of elevated PSP CSF in Group 3 and Group 4 (ROC analysis)

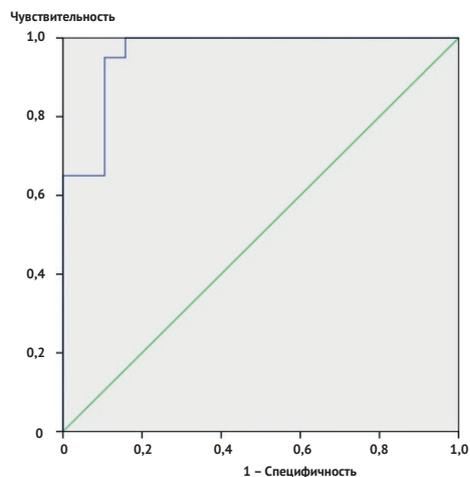


Рис. 4. Определение чувствительности и специфичности уровня цитозина в спинномозговой жидкости в 1-й и 3-й группах (ROC-анализ)

Fig. 4. Specificity and sensitivity of the cytosine level in Group 1 and Group 3 (ROC analysis)

пациента без системной инфекции с чувствительностью и специфичностью 68,8% и 85,7% соответственно означает наличие НИ ЦНС (рис. 3).

Исходя из полученных данных, цитоз ликвора 440/3 и выше с чувствительностью и специфичностью как минимум 95% и 90% соответственно означает наличие НИ ЦНС (рис. 4). Содержание глюкозы в ликворе 3,75 ммоль/л и ниже с чувствительностью и специфичностью 35,3% и 17% соответственно означает наличие НИ ЦНС (рис. 5). Уровень лактата в ликворе 4,15 ммоль/л и выше с чувствительностью и специфичностью 70% и 67% соответственно также означает наличие НИ ЦНС (рис. 6).

Влияние крови в ликворе на уровень ПСП исследовали в группах 2 и 3 (отсутствие НИ ЦНС с наличием системной инфекции и наличие НИ ЦНС с отсутствием системной инфекции соответственно). Проведенный статистический анализ показал, что наличие крови в ликворе не влияет на уровень ПСП в СМЖ. Для группы 3 *Mann-Whitney U-test* составлял 0,776, а для группы 2 – 0,699 (рис. 7).

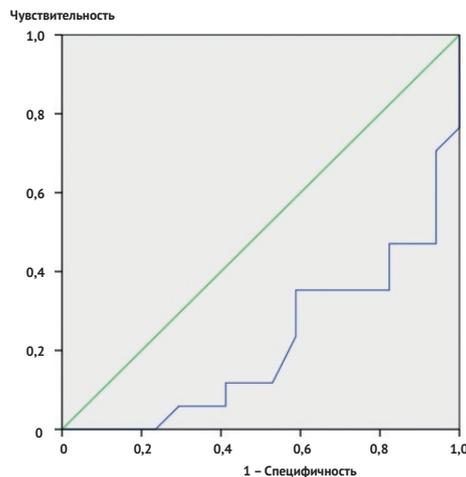


Рис. 5. Определение чувствительности и специфичности уровня глюкозы в спинномозговой жидкости в 1-й и 3-й группах (ROC-анализ)

Fig. 5. Specificity and sensitivity of the CSF glucose level in Group 1 and Group 3 (ROC-analysis)

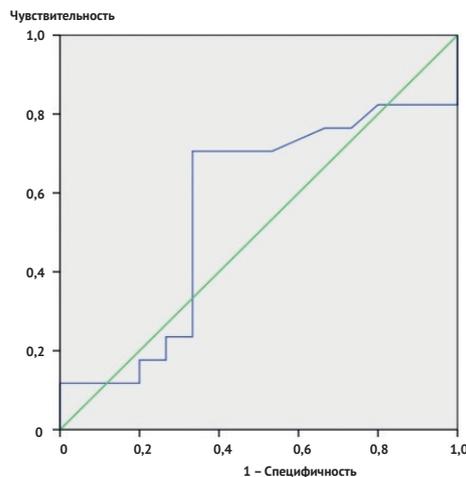


Рис. 6. Определение чувствительности и специфичности уровня лактата в спинномозговой жидкости в 1-й и 3-й группах (ROC-анализ)

Fig. 6. Specificity and sensitivity of the CSF lactate level in Group 1 and Group 3 (ROC-analysis)

ДИСКУССИЯ

В доступной литературе есть только единичные сообщения о роли уровня ПСП в СМЖ для диагностики инфекции ЦНС у новорожденных [38–39]. Нам не удалось найти исследований, которые бы изучали уровень ПСП в ликворе у взрослых как в норме, так и при нейрореанимационной патологии. Вместе с тем, ПСП, представляющий собой пептид рецептора макрофагов CD14, был успешно внедрен в рутинную практику интенсивной терапии в качестве достаточно чувствительного и специфичного системного маркера бактериального воспаления [32–37]. Уровень ПСП плазмы менее 200 пг/мл свидетельствует об отсутствии у пациента инфекционных осложнений. Секретция ПСП происходит макрофагами при фагоцитозе. Функцию макрофагов в ЦНС выполняют микроглиальные клетки, активация которых происходит при инфекции ЦНС [44, 45]. Вероятно, при этом должен повышаться уровень ПСП в СМЖ, который можно использовать в качестве диагностического маркера.

Для определения диагностических возможностей любого маркера прежде всего необходимо знать референсные значения. С целью определения нормальных значений уровня ПСП в СМЖ нами был исследован ликвор у пациентов без неврологической и нейрохирургической патологии, забор которого происходил при выполнении спинальной анестезии. Мы установили, что нормальными значениями уровня ПСП в СМЖ следует считать 50–100 пг/мл. Активирование микроглиальных клеток происходит не только при бактериальном воспалении, но и при неинфекционном повреждении ЦНС [46]. В связи с этим перед нами стояла задача оценить, как ведет себя ПСП в СМЖ у нейрореанимационных пациентов, не имеющих ни НИ ЦНС, ни системных инфекционных осложнений. Было выявлено, что ПСП в СМЖ в таких ситуациях составил $406 \pm 203,1$ пг/мл, что статистически значительно выше по сравнению с нормальным уровнем ПСП в СМЖ у пациентов, не имеющих неврологической и нейрохирургической патологии. Таким образом, само по себе неинфекционное повреждение мозга действительно приводит к повышению уровня ПСП в СМЖ, вероятно, также вследствие активации клеток микроглии. Это следует учитывать при интерпретации уровня ПСП в СМЖ у пациентов с подозрением на НИ ЦНС.

При системной инфекции теоретически возможно повышение уровня ПСП в СМЖ. Можно предположить два механизма увеличения уровня ПСП в СМЖ в этом случае. Во-первых, это повышение уровня ПСП в СМЖ на фоне увеличения концентрации ПСП в крови. Второй возможный механизм — это активация микроглии. Известно, что при тяжелой системной инфекции происходит вовлечение ЦНС и формирование так называемой септической энцефалопатии (СЭ) [47–49]. Патологическими механизмами СЭ являются лейкоэнцефалопатия и перивентрикулярная лейкомаляция [50, 51]. Очевидно, при этом происходит активация микроглии и синтез ПСП [52, 53]. Наши данные подтверждают эту точку зрения. При отсутствии НИ ЦНС, но наличии системной инфекции (группа 2) уровень ПСП в СМЖ составил $614,9 \pm 315$ пг/мл, что несколько выше, чем при отсутствии НИ ЦНС и системной инфекции у нейрореанимационных пациентов и статистически значительно выше по сравнению с нормальными значениями.

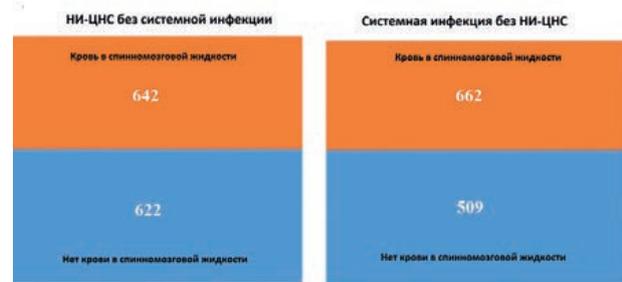


Рис. 7. Влияние крови в спинномозговой жидкости на уровень пресепсина в ликворе для 3-й группы (слева) и 2-й группы (справа)

Примечания: НИ — нозокомиальная инфекция; ЦНС — центральная нервная система

Fig. 7. The influence of CSF in blood on PSP in CSF in Group 3 (left) and Group 2 (right)

Notes: CNS — central nervous system; NI — nosocomial infection

Активация микроглии при инфекционном повреждении ЦНС происходит всегда, и этот ответ гипотетически должен быть более выраженным, чем при неинфекционном поражении ЦНС или у нейрореанимационных пациентов с наличием системной инфекции [54, 55]. Следовательно, и уровень ПСП в ликворе при НИ ЦНС гипотетически должен быть выше, чем при неинфекционном повреждении ЦНС или при системной инфекции. Однако, по нашим данным, у пациентов с НИ ЦНС и отсутствием системной инфекции (группа 3) ПСП в СМЖ составил $547,8 \pm 264,3$ пг/мл. Этот уровень был статистически значительно ниже, чем в группе нейрореанимационных пациентов без НИ ЦНС, но с наличием системной инфекции. Таким образом, чрезвычайно важным является тщательный анализ клинической картины с одновременным исследованием содержания ПСП и PCT в плазме для исключения системных инфекционных осложнений. Повышение уровня ПСП в СМЖ при нормальном уровне ПСП и PCT в плазме будет однозначно свидетельствовать о наличии НИ ЦНС, тогда как ситуация, при которой повышены уровни и ПСП в СМЖ, и ПСП плазмы, и PCT плазмы, будет оставаться неоднозначной и для своей верификации потребовать использования дополнительных диагностических маркеров. Действительно, по нашим данным, самый высокий уровень ПСП в СМЖ наблюдался у пациентов с наличием НИ ЦНС и системной инфекции (группа 1), составив $731,1 \pm 389,7$ пг/мл.

Диагностика НИ ЦНС представляет собой чрезвычайно актуальную клиническую задачу в нейрореаниматологии, а поиск новых чувствительных и специфичных маркеров инфекции ЦНС — чрезвычайно актуальную научную цель. Классическими клинико-диагностическими критериями НИ ЦНС являются наличие соответствующих клинических симптомов (цефалгия, менингизм, нарушение сознания, лихорадка); «воспалительных» изменений ликвора («трехзначный» и более цитоз СМЖ, потребление глюкозы ликвора менее 2,5 ммоль/л или отношение глюкозы крови/СМЖ менее 0,4; повышение уровня лактата в ликворе более 2,1 ммоль/л), повышение значений системных маркеров воспаления (лейкоцитоз, повышение уровней СРБ, PCT, ПСП в плазме) и/или обнаружение микроорганизмов при цитологическом, бактериологическом, исследовании ПЦР или при масс-спектрометрии. Большинство из диагностических критериев инфекции ЦНС неспецифичны, особенно у нейрореанимационных пациентов.

Значения системных маркеров воспаления у нейрореанимационных пациентов повышаются как при системной инфекции, так и при НИ ЦНС. По нашим данным, уровни СРБ в группах с наличием и отсутствием НИ ЦНС составили $84,0 \pm 64,9$ мг/мл и $87,4 \pm 70,3$ мг/мл соответственно и статистически значимо не отличались в обеих группах ($p > 0,05$). Уровни PCT в группах с наличием или отсутствием НИ ЦНС составляли $0,66 \pm 0,96$ нг/мл и $3,7 \pm 4,7$ нг/мл соответственно и по данным статистического анализа также статистически значимо не отличались в обеих группах ($p > 0,05$). Уровень лейкоцитоза при наличии НИ ЦНС составил $11,7 \pm 3,7 \cdot 10^9$ /л, а при отсутствии НИ ЦНС — $14,4 \pm 6,7 \cdot 10^9$ /л, данные статистически значимо не отличались в обеих группах ($p > 0,05$).

Цитоз, уровень глюкозы и лактата в ликворе, несмотря на достаточно невысокую чувствительность и специфичность, являются «золотым стандартом» в диагностике НИ ЦНС. По нашим данным, цитоз ликвора при НИ ЦНС составил 1523 ± 2122 в 3 мкл, что статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе без НИ ЦНС — 131 ± 268 в 3 мкл. В норме цитоз ликвора составляет всего 3–15 в 3 мкл, поэтому чрезвычайно трудно исключить наличие НИ ЦНС при «трехзначном» цитозе ликвора, который для нейрореанимационных пациентов часто является нормальным вследствие наличия крови в ликворе [56]. Проведенный ROC-анализ показал, что цитоз 440 в 3 мкл и более означает наличие НИ ЦНС у нейрореанимационного пациента с чувствительностью 95% и специфичностью 90%. Уровень глюкозы в ликворе при НИ ЦНС, по нашим данным, составил $3,87 \pm 1,82$ ммоль/л, что статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем в группе без НИ ЦНС — $5,14 \pm 1,5$ ммоль/л. Проведенный ROC-анализ показал, что уровень глюкозы ликвора 3,75 ммоль/л и менее означает наличие НИ ЦНС у нейрореанимационного пациента с чувствительностью 35,3% и специфичностью 17%. Уровень лактата в ликворе при наличии НИ ЦНС, по нашим данным, составил $5,47 \pm 3,01$ ммоль/л и $3,78 \pm 1,14$ ммоль/л в группе без НИ ЦНС. Отличия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). Проведенный ROC-анализ показал, что уровень лактата в ликворе 4,15 ммоль/л и выше означает наличие НИ ЦНС у нейрореанимационного пациента с чувствительностью 70% и специфичностью 67%.

Полученные данные демонстрируют невысокую чувствительность и специфичность стандартных диагностических критериев инфекции ЦНС. В этой связи особый интерес представляют полученные данные относительно чувствительности и специфичности ПСП в СМЖ. Проведенный ROC-анализ показал, что ПСП в СМЖ 537 пг/мл и более у нейрореанимационного пациента без системной инфекции означает наличие НИ в ЦНС с чувствительностью 68,8% и специфичностью 85,7%. Таким образом, по нашим данным, наибольшей чувствительностью и специфичностью для диагностики НИ ЦНС обладал цитоз ликвора, затем — содержание ПСП в СМЖ, а затем — уровень в ликворе глюкозы и лактата.

Чрезвычайно важным вопросом является влияние наличия крови в ликворе на показатели маркеров, используемых для диагностики НИ ЦНС. Выше уже неоднократно было подчеркнуто, что наличие крови

в ликворе приводит к повышению цитоза и уровня лактата в ликворе, к потреблению глюкозы в ликворе, а также к появлению лихорадки и лейкоцитоза [57–60]. Чрезвычайно важным было изучение влияния крови на уровень ПСП в СМЖ. Наши данные свидетельствуют о том, что присутствие крови в ликворе не влияет на уровень ПСП в СМЖ.

При проведении анализа полученных данных нами были изучены факторы риска развития НИ ЦНС. При этом было установлено, что риск развития НИ ЦНС после нейрохирургической операции был статистически значимо выше ($p < 0,05$), чем в группе без оперативного вмешательства. Риск развития НИ ЦНС был статистически значимо выше ($p < 0,05$) у пациентов с НВД. Длительность стояния НВД в группе с наличием НИ ЦНС составила $8,6 \pm 3,1$ сут, в группе с отсутствием НИ ЦНС — $3,5 \pm 0,7$ сут, что может свидетельствовать о значимости длительности стояния интракраниальных устройств в развитии НИ ЦНС. При наружном люмбальном дренировании риск развития НИ ЦНС в группах статистически значимо не отличался. По нашим данным, наиболее существенными факторами риска развития НИ ЦНС являются факты оперативного вмешательства и наличие НВД.

Представленное исследование имеет ряд преимуществ и ограничений, которые необходимо обсудить. Во-первых, выполненная работа является первой в мировой литературе, которая изучает диагностические возможности определения ПСП в СМЖ для верификации НИ ЦНС у нейрореанимационных пациентов взрослого возраста. Во-вторых, в исследование вошло относительно небольшое абсолютное количество пациентов с подозрением на НИ ЦНС — 19 наблюдений. Однако анализировались не каждый пациент в отдельности, а срез клинической ситуации, когда каждый раз принималось решение: есть ли НИ ЦНС и системная инфекция в каждый конкретный период времени и при каждом заборе ликвора и крови. Таких срезов было 63, которые в дальнейшем были разделены на группы и проанализированы. В работе были использованы современные и адекватные статистические методы, позволившие сделать корректные выводы. В-третьих, исследование является одноцентровым, однако его дизайн был проспективным. Мы также считаем необходимым проведение дальнейших исследований.

Выводы

1. Нормальным уровнем пресепсина в спинномозговой жидкости является 50–100 пг/мл. Его повышение до 537 пг/мл и выше у нейрореанимационных пациентов без системной инфекции означает наличие нозокомиальной инфекции центральной нервной системы с чувствительностью 68,8% и специфичностью 85,7%.

2. Наличие крови в ликворе статистически значимо не влияет на уровень пресепсина в спинномозговой жидкости.

3. При диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы пресепсин спинномозговой жидкости должен анализироваться вместе с традиционными маркерами инфекции центральной нервной системы в качестве дополнительного диагностического критерия.

ЛИТЕРАТУРА

- Murthy S.B., Moradiya Y., Shah J., et al. Nosocomial Infections and Outcomes after Intracerebral Hemorrhage: A Population-Based Study. *Neurocrit. Care.* 2016; 25(2): 178–184. DOI: 10.1007/s12028-016-0282-6.
- Hinduja A., Dibu J., Achi E., et al. Nosocomial infections in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage. *Am. J. Crit. Care.* 2015; 24(3): 227–231. DOI: 10.4037/ajcc2015422.
- Van de Beek D., Drake J.M., Tunkel A.R. Nosocomial bacterial meningitis. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362(2): 146–154. DOI: 10.1056/NEJMra0804573.
- Lozier A.P., Sciacca R.R., Romagnoli M.F., Connolly E.S. Jr. Ventriculostomy-related infections: a critical review of the literature. *Neurosurgery.* 2002; 51(1): 170–181. PMID: 12182415.
- Beer R., Lackner P., Pfausler B., Schmutzhard E. Nosocomial ventriculitis and meningitis in neurocritical care patients. *J. Neurol.* 2008; 255(11): 1617–1624. DOI: 10.1007/s00415-008-0059-8.
- Попугаев К.А., Савин И.А., Ершова О.Н., и др. Факторы риска развития послеоперационного менингита у больных с опухолями хиазмально-селлярной локализации. *Анестезиология и реаниматология.* 2014; (2): 10–14.
- Maniker A.H., Vaynman A.Y., Karimi R.J., et al. Hemorrhagic complications of external ventricular drainage. *Neurosurgery.* 2006; 59(4, Suppl. 2): 419–425. DOI: 10.1227/01.NEU.0000222817.99752.E6.
- Gozal Y.M., Farley C.W., Hanseman D.J., et al. Ventriculostomy-associated infection: A new, standardized reporting definition and institutional experience. *Neurocrit. Care.* 2014; 21: 147–151. PMID: 24343563. DOI: 10.1007/s12028-013-9936-9.
- Lyke K.E., Obasanjo O.O., Williams M.A., et al. Ventriculitis complicating use of intraventricular catheters in adult neurosurgical patients. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 33(12): 2028–2033. DOI: 10.1086/324492.
- Park P., Garton H.J., Kocan M.J., Thompson B.G. Risk of infection with prolonged ventricular catheterization. *Neurosurgery.* 2004; 55(3): 594–599. PMID: 15335426.
- Hill M., Baker G., Carter D., et al. A multidisciplinary approach to end external ventricular drain infections in the neurocritical care unit. *J. Neurosci. Nurs.* 2012; 44(4): 188–193. DOI: 10.1097/JNN.0b013e3182527672.
- Lemcke J., Depner F., Meier U. The impact of silver nanoparticle-coated and antibiotic-impregnated external ventricular drainage catheters on the risk of infections: a clinical comparison of 95 patients. *Acta Neurochir. Suppl.* 2012; 114: 347–350. DOI: 10.1007/978-3-7091-0956-4_67.
- Leonard E.M., van Saene H.K., Shears P., et al. Pathogenesis of colonization and infection in a neonatal surgical unit. *Crit. Care Med.* 1990; 18(3): 264–269. PMID: 2302949.
- Reusser P., Zimmerli W., Scheidegger D., et al. Role of gastric colonization in nosocomial infections and endotoxemia: a prospective study in neurosurgical patients on mechanical ventilation. *J. Infect. Dis.* 1989; 160(3): 414–421. PMID: 2760497.
- Deutch S., Dahlberg D., Hedegaard J., et al. Diagnosis of ventricular drainage-related bacterial meningitis by broad-range real-time polymerase chain reaction. *Neurosurgery.* 2007; 61(2): 306–312. DOI: 10.1227/01.NEU.0000255526.34956.E4.
- Baltas I., Tsoulfa S., Sakellariou P., et al. Posttraumatic meningitis: bacteriology, hydrocephalus, and outcome. *Neurosurgery.* 1994; 35(3): 422–426. PMID: 7800133.
- Conen A., Walti L.N., Merlo A., et al. Characteristics and treatment outcome of cerebrospinal fluid shunt-associated infections in adults: a retrospective analysis over an 11-year period. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47(1): 73–82. DOI: 10.1086/588298.
- Vinchon M., Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv. Syst.* 2006; 22(7): 692–697. DOI: 10.1007/s00381-005-0037-8.
- Weisfelt M., Van de Beek D., Spanjaard L., et al. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J. Hosp. Infect.* 2007; 66(1): 71–78. DOI: 10.1016/j.jhin.2007.02.017.
- Frontera J.A., Fernandez A., Schmidt J.M. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery.* 2008; 62: 80–87. PMID: 18300894. DOI: 10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA.
- Van de Beek D., De Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849–1859. PMID: 15509818. DOI: 10.1056/NEJMoa040845.
- Martínez R., Gaul C., Buchfelder M., et al. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28(2): 208–210. DOI: 10.1007/s00134-001-1176-3.
- Dubos F., Korczowski B., Aygun D.A., et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2008; 162(12): 1157–1163. DOI: 10.1001/archpedi.162.12.1157.
- Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(1): 21–28. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.
- Paul R., Koedel U., Pfister H.W. Development of adjunctive therapies for bacterial meningitis and lessons from knockout mice. *Neurocrit. Care.* 2005; 2(3): 313–324. DOI: 10.1385/NCC:2:3:313.
- Lorino G., Angeletti S., Gherardi G., et al. Diagnostic value of cytokine assays in cerebrospinal fluid in culture-negative, polymerase chain reaction-positive bacterial meningitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19(5): 388–392. PMID: 10898144.
- Bohr V., Rasmussen N., Hansen B., et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. *J. Infect.* 1983; 7(3): 193–202. PMID: 6420474.
- Bruyn G.A., Kremer H.P., de Marie S., et al. Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1989; 8(8): 695–700. PMID: 2506035.
- Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328(1): 21–28. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.
- Chakrabarti P., Das B.K., Kapil A. Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis. *Indian J. Med. Res.* 2009; 129(2): 182–188. PMID: 19293446.
- McIntyre P.B., Macintyre C.R., Gilmour R., et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch. Dis. Child.* 2005; 90(4): 391–396. DOI: 10.1136/adc.2003.037523.
- Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J. Infect. Chemother.* 2011; 17(6): 764–769. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
- Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2012; 18(6): 891–897. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2.
- Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25(Suppl. 5): 51–53. DOI: 10.3109/14767058.2012.717462.
- Nockher W.A., Wick M., Pfister H.W. Cerebrospinal fluid levels of soluble CD14 in inflammatory and non-inflammatory diseases of the CNS: upregulation during bacterial infections and viral meningitis. *J. Neuroimmunol.* 1999; 101(2): 161–169. PMID: 10580799.
- Thorgersen E.B., Pischke S.E., Barratt-Due A., et al. Systemic CD14 inhibition attenuates organ inflammation in porcine *Escherichia coli* sepsis. *Infect. Immun.* 2013; 81(9): 3173–3181. DOI: 10.1128/IAI.00390-13.
- Pugin J., Heumann I.D., Tomasz A., et al. CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity.* 1994; 1(6): 509–516. PMID: 7534618.
- Stubljar D., Kopitar A.N., Groselj-Grenc M., et al. Diagnostic Accuracy of Presepsin (sCD14-ST) for Prediction of Bacterial Infection in Cerebrospinal Fluid Samples from Children with Suspected Bacterial Meningitis or Ventriculitis. *J. Clin. Microbiol.* 2015; 53(4): 1239–1243. DOI: 10.1128/JCM.03052-14.
- Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумаков Н.М. и соавт. Уровень пресеписина ликвора у новорожденных детей. *Лаборатория.* 2014; 2: 31.
- CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2016. Available: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf
- Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for *Clostridium difficile* infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2010; 31(5): 431–455. DOI: 10.1086/651706.
- McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E., et al. Recommendations for surveillance of *Clostridium difficile*-associated disease. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2007; 28(2): 140–145. DOI: 10.1086/511798.
- Esposito S., De Simone G., Boccia G., et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2017; 10: 204–212. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.06.013.
- Varatharaj A., Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2016; 60: 1–12. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.010.
- Mazeraud A., Pascal Q., Verdunk F., et al. Neuroanatomy and Physiology of Brain Dysfunction in Sepsis. *Clin. Chest. Med.* 2016; 37(2): 333–345. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.013.
- Shi H., Zheng K., Su Z., et al. Sinomenine enhances microglia M2 polarization and attenuates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage. *J. Neuroimmunol.* 2016; 299: 28–34. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.010.
- Wang G., Wang S., Zhou Y., et al. Sepsis associated encephalopathy is an independent risk factor for nosocomial coma in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study of 261 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016; 28(8): 723–728. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011.
- Zhu S.Z., Huang W.P., Huang L.Q., et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function. *Neurosci. Lett.* 2016; 631: 70–78. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.009.
- Williams S.T. Pathophysiology of encephalopathy and delirium. *J. Clin. Neurophysiol.* 2013; 30(5): 435–437. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182a73e04.

50. Kobayashi F., Kato H., Suzuki M., et al. A case of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome caused by fibromuscular dysplasia. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016; 56(9): 622–626. DOI: 10.5692/clinicalneuro. cn-000912.
51. Nanba T., Kashimura H., Saura H., et al. Subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysm following posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurosci. Rural. Pract.* 2016; 7(3): 440–442. DOI: 10.4103/0976-3147.182767.
52. Corrigan F., Mander K.A., Leonard A.V., et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *J. Neuroinflammation*. 2016; 13(1): 264. DOI: 10.1186/s12974-016-0738-9.
53. Karthikeyan A., Patnala R., Jadhav S.P., et al. MicroRNAs: Key players in microglia and astrocyte mediated inflammation in CNS pathologies. *Curr. Med. Chem.* 2016; 23(30): 3528–3546. PMID: 27528056.
54. Atangana E., Schneider U.C., Blecharz K., et al. Intravascular Inflammation Triggers Intracerebral Activated Microglia and Contributes to Secondary Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage (eSAH). *Transl Stroke Res*. 2017; 8(2): 144–156. DOI: 10.1007/s12975-016-0485-3.
55. Sun Y.M., Wang Y.T., Jiang L., et al. The effects of deferoxamine on inhibition for microglia activation and protection of secondary nerveinjury after intracerebral hemorrhage in rats. *Pak. J. Pharm. Sci.* 2016; 29(3 Suppl): 1087–1093. PMID: 27383488.
56. Ross D., Rosegay H., Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J. Neurosurg.* 1988; 69(5): 669–674. DOI: 10.3171/jns.1988.69.5.0669.
57. Morita A. Clinical and Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infections. *Brain Nerve*. 2015; 67(7): 777–785. DOI: 10.11477/mf.1416200218.
58. Nwachuku E.L., Puccio A.M., Adeboye A., et al. Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2016; 149: 1–5. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.009.
59. Giulieri S., Chapuis-Taillard C., Jaton K., et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2015; 34(10): 2049–2055. DOI: 10.1007/s10096-015-2450-6.
60. Xiao X., Zhang Y., Zhang L., et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16: 483. DOI: 10.1186/s12879-016-1818-2.
18. Vinchon M., Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Childs Nerv Syst.* 2006; 22(7): 692–697. PMID: 16534646. DOI: 10.1007/s00381-005-0037-8.
19. Weisfelt M., Van de Beek D., Spanjaard L., et al. Nosocomial bacterial meningitis in adults: a prospective series of 50 cases. *J Hosp Infect.* 2007; 66(1): 71–78. PMID: 17435493. DOI: 10.1016/j.jhin.2007.02.017.
20. Frontera J.A., Fernandez A., Schmidt J.M. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008; 62: 80–87. PMID: 18300894. DOI: 10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA.
21. Van de Beek D., De Gans J., Spanjaard L., et al. Clinical features and prognostic factors in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1849–1859. PMID: 15509818. DOI: 10.1056/NEJMoa040845.
22. Martínez R., Gaul C., Buchfelder M., et al. Serum procalcitonin monitoring for differential diagnosis of ventriculitis in adult intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2002; 28(2): 208–210. PMID: 11907666. DOI: 10.1007/s00134-001-1176-3.
23. Dubos F., Korczowski B., Aygun D. A., et al. Serum procalcitonin level and other biological markers to distinguish between bacterial and aseptic meningitis in children: a European multicenter case cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2008; 162(12): 1157–1163. PMID: 19047543. DOI: 10.1001/archpedi.162.12.1157.
24. Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993; 328(1): 21–28. PMID: 8416268. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.
25. Paul R., Koedel U., Pfister H.W. Development of adjunctive therapies for bacterial meningitis and lessons from knockout mice. *Neurocrit Care.* 2005; 2(3): 313–324. PMID: 16159083. DOI: 10.1385/NCC:2:3:313.
26. Lorino G., Angeletti S., Gherardi G., et al. Diagnostic value of cytokine assays in cerebrospinal fluid in culture-negative, polymerase chain reaction-positive bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000; 19(5): 388–392. PMID: 10898144.
27. Bohr V., Rasmussen N., Hansen B., et al. 875 cases of bacterial meningitis: diagnostic procedures and the impact of preadmission antibiotic therapy. *J Infect.* 1985; 7(3): 193–202. PMID: 6420474.
28. Bruyn G.A., Kremer H.P., de Marie S., et al. Clinical evaluation of pneumococcal meningitis in adults over a twelve-year period. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1989; 8(8): 695–700. PMID: 2506035.
29. Durand M.L., Calderwood S.B., Weber D.J., et al. Acute bacterial meningitis in adults. A review of 493 episodes. *N Engl J Med.* 1993; 328(1): 21–28. PMID: 8416268. DOI: 10.1056/NEJM199301073280104.
30. Chakrabarti P., Das B.K., Kapil A. Application of 16S rDNA based seminested PCR for diagnosis of acute bacterial meningitis. *Indian J Med Res.* 2009; 129(2): 182–188. PMID: 19293446.
31. McIntyre P.B., Macintyre C.R., Gilmour R., et al. A population based study of the impact of corticosteroid therapy and delayed diagnosis on the outcome of childhood pneumococcal meningitis. *Arch Dis Child.* 2005; 90(4): 391–396. PMID: 15781931. PMID: PMC1720332. DOI: 10.1136/adc.2003.037523.
32. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011; 17(6): 764–769. PMID: 21560033. DOI: 10.1007/s10156-011-0254-x.
33. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2012; 18(6): 891–897. PMID: 22692596. DOI: 10.1007/s10156-012-0435-2.

34. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012; 25 (Suppl 5): 51–55. PMID: 23025769. DOI: 10.3109/14767058.2012.717462
35. Nockher W.A., Wick M., Pfister H.W. Cerebrospinal fluid levels of soluble CD14 in inflammatory and non-inflammatory diseases of the CNS: upregulation during bacterial infections and viral meningitis. *J Neuroimmunol.* 1999; 101(2): 161–169. PMID: 10580799.
36. Thorgersen E.B., Pischke S.E., Barratt-Due A., et al. Systemic CD14 inhibition attenuates organ inflammation in porcine *Escherichia coli* sepsis. *Infect Immun.* 2013; 81(9): 3173–3181. PMID: 23774598. PMCID: PMC3754210. DOI: 10.1128/IAI.00390-13.
37. Pugin J., Heumann I.D., Tomasz A., et al. CD14 is a pattern recognition receptor. *Immunity.* 1994; 1(6): 509–516. PMID: 7534618.
38. Stubljär D., Kopitar A.N., Grosej-Grenc M., et al. Diagnostic Accuracy of Presepsin (sCD14-ST) for Prediction of Bacterial Infection in Cerebrospinal Fluid Samples from Children with Suspected Bacterial Meningitis or Ventriculitis. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(4): 1239–1243. PMID: 25653398. PMCID: PMC4365206. DOI: 10.1128/JCM.03052-14.
39. Kozlova E.M., Shun'kina G.L., Chumak N.M., et al. The level of presepsin blood in newborn child. *Laboratoriya.* 2014; 2: 31. (In Russia).
40. CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections. 2016. Available at: https://www.cdc.gov/nhsn/pdfs/pscmanual/17pscnosinfdef_current.pdf (Accessed 28 Feb 2019).
41. Cohen S.H., Gerding D.N., Johnson S., et al. Clinical practice guidelines for Clostridium difficile infection in adults: 2010 update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2010; 31(5): 431–455. PMID: 20307191. DOI: 10.1086/651706.
42. McDonald L.C., Coignard B., Dubberke E., et al. Recommendations for surveillance of Clostridium difficile-associated disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007; 28(2): 140–145. PMID: 17265394. DOI: 10.1086/511798.
43. Esposito S., De Simone G., Boccia G., et al. Sepsis and septic shock: New definitions, new diagnostic and therapeutic approaches. *J Glob Antimicrob Resist.* 2017; 10: 204–212. PMID: 28743646. DOI: 10.1016/j.jgar.2017.06.013.
44. Varatharaj A., Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2016; 60: 1–12. PMID: 26995317. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.03.010.
45. Mazeraud A., Pascal Q., Verdonk F., et al. Neuroanatomy and Physiology of Brain Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016; 37(2): 333–345. PMID: 27229649. DOI: 10.1016/j.ccm.2016.01.013.
46. Shi H., Zheng K., Su Z., et al. Sinomenine enhances microglia M2 polarization and attenuates inflammatory injury in intracerebral hemorrhage. *J Neuroimmunol.* 2016; 299: 28–34. PMID: 27725118. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2016.08.010.
47. Wang G., Wang S., Zhou Y., et al. Sepsis associated encephalopathy is an independent risk factor for nosocomial coma in patients with supratentorial intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study of 261 patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016; 28(8): 723–728. PMID: 27434564. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.08.011.
48. Zhu S.Z., Huang W.P., Huang L.Q., et al. Huperzine A protects sepsis associated encephalopathy by promoting the deficient cholinergic nervous function. *Neurosci Lett.* 2016; 631: 70–78. PMID: 27400829. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.07.009.
49. Williams S.T. Pathophysiology of encephalopathy and delirium. *J Clin Neurophysiol.* 2013; 30(5): 435–437. PMID: 24084175. DOI: 10.1097/WNP.0b013e3182a73e04.
50. Kobayashi F., Kato H., Suzuki M., et al. A case of posterior reversible leukoencephalopathy syndrome caused by fibromuscular dysplasia. *Rinsho Shinkeigaku.* 2016; 56(9): 622–626. PMID: 27580765. DOI: 10.5692/clinicalneuro.cn-000912.
51. Nanba T., Kashimura H., Saura H., et al. Subarachnoid hemorrhage due to ruptured intracranial aneurysm following posterior reversible encephalopathy syndrome. *J Neurosci Rural Pract.* 2016; 7(3): 440–442. PMID: 27365964. PMCID: PMC4898115. DOI: 10.4103/0976-3147.182767.
52. Corrigan F., Mander K.A., Leonard A.V., et al. Neurogenic inflammation after traumatic brain injury and its potentiation of classical inflammation. *J Neuroinflammation.* 2016; 13(1): 264. PMID: 27724914. PMCID: PMC5057243. DOI: 10.1186/s12974-016-0738-9.
53. Karthikeyan A., Patnala R., Jadhav S.P., et al. MicroRNAs: Key players in microglia and astrocyte mediated inflammation in CNS pathologies. *Curr Med Chem.* 2016; 23(30): 3528–3546. PMID: 27528056.
54. Atangana E., Schneider U.C., Blecharz K., et al. Intravascular Inflammation Triggers Intracerebral Activated Microglia and Contributes to Secondary Brain Injury After Experimental Subarachnoid Hemorrhage (eSAH). *Transl Stroke Res.* 2017; 8(2): 144–156. PMID: 27477569. DOI: 10.1007/s12975-016-0485-3.
55. Sun Y.M., Wang Y.T., Jiang L., et al. The effects of deferoxamine on inhibition for microglia activation and protection of secondary nerve injury after intracerebral hemorrhage in rats. *Pak J Pharm Sci.* 2016; 29(3 Suppl): 1087–1093. PMID: 27383488.
56. Ross D., Rosegay H., Pons V. Differentiation of aseptic and bacterial meningitis in postoperative neurosurgical patients. *J Neurosurg.* 1988; 69(5): 669–674. PMID: 3183729. DOI: 10.3171/jns.1988.69.5.0669.
57. Morita A. Clinical and Laboratory Diagnosis of Central Nervous System Infections. *Brain Nerve.* 2015; 67(7): 777–785. PMID: 26160808. DOI: 10.11477/mf.1416200218.
58. Nwachuku E.L., Puccio A.M., Adeboye A., et al. Time course of cerebrospinal fluid inflammatory biomarkers and relationship to 6-month neurologic outcome in adult severe traumatic brain injury. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016; 149: 1–5. PMID: 27450760. DOI: 10.1016/j.clineuro.2016.06.009.
59. Giulieri S., Chapuis-Taillard C., Jatton K., et al. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015; 34(10): 2049–2055. PMID: 26282789. DOI: 10.1007/s10096-015-2450-6.
60. Xiao X., Zhang Y., Zhang L., et al. The diagnostic value of cerebrospinal fluid lactate for post-neurosurgical bacterial meningitis: a meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2016; 16: 483. PMID: 27618955. PMCID: PMC5020553. DOI: 10.1186/s12879-016-1818-2

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Абдуев Сергей Анатольевич	врач анестезиолог-реаниматолог ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России, ORCID: 0000-0002-6040-407X.
Киселев Кирилл Владимирович	ассистент кафедры медицинской кибернетики и информатики РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-2667-6477.
Паринов Олег Владимирович	кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по терапии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России, ORCID: 0000-0003-2370-170X.
Удалов Юрий Дмитриевич	кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по медицинской части ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России, ORCID: 0000-0002-9739-8478.
Забелин Максим Васильевич	доктор медицинских наук, заместитель руководителя ФМБА России, ORCID: 0000-0001-9816-3614.
Самойлов Александр Сергеевич	доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ А.И. Бурназяна ФМБА России, ORCID: 0000-0002-9241-7238.
Попугаев Константин Александрович	доктор медицинских наук, главный внештатный анестезиолог-реаниматолог ФМБА России, руководитель центра анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им А.И. Бурназяна ФМБА России, ORCID: 0000-0002-6240-820X.

Received on 02.10.2018

Accepted on 27.11.2018

Поступила в редакцию 02.10.2018

Принята к печати 27.11.2018

Cerebrospinal Fluid Presepsin as a Marker of Nosocomial Infections of Central Nervous System

S.A. Abudeyev¹, K.V. Kiselyov², O.V. Parinov¹, Y.D. Udalov¹, M.A. Zabelin¹, A.S. Samoylov¹, K.A. Popugayev^{1*}

Department of Neurological Anesthesiology and Resuscitation

¹ A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, the Federal Medical & Biological Agency of Russian Federation, Moscow
23 Marshala Novikova St., Moscow 123098, Russian Federation

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russian Federation, Moscow
1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russian Federation

* **Contacts:** Konstantin A. Popugayev, Dr. Med. Sci., Head of the Department of Neurological Anesthesiology and Resuscitation of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center. E-mail: stan.popugaev@yahoo.com

ABSTRACT Introduction Nosocomial infection of the central nervous system (NI-CNS) is a serious complication in neurocritical patients that leads to deterioration of patient's condition, worsening of outcomes and increased cost of treatment. The timely diagnosis of NI-CNS is a relevant problem and the search for new reliable markers of NI-CNS is an important issue.

MATERIAL AND METHODS The prospective observational study consisted of two parts. The aim of the first part was to define normal ranges of cerebral spinal presepsin (CSF PSP). The aim of the second part was investigation of CSF PSP in neurocritical patients. We studied CSF sampling obtained during spinal anesthesia for elective urologic surgery in order to define the normal CSF PSP. The following data was collected in neurocritical patients: CSF cell count, glucose, lactate, PSP, microbiological tests, polymerase chain reaction (PCR), when it was possible. Blood tests included complete blood count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), PSP. IBM SPSS Statistics (version 23.0) was used for statistical analysis.

RESULTS Fifteen CSF samplings were obtained for investigation of normal CSF PSP ranges, which was 50–100 pg/ml. Nineteen neurocritical patients were included. Sixty-three pairs of CSF and blood samplings were obtained. All pairs were divided into the 4 groups in accordance with presence/absence of NI-CNS or systemic infection. In cases without both NI-CNS and systemic infection (group 4) CSF PSP was 406±203.1 pg/ml. In cases without NI-CNS and with systemic infection (group 2) CSF PSP was 614.9±315 pg/ml. In cases with NI-CNS and without systemic infection (group 3) CSF PSP was 547.8±264.3 pg/ml. In cases with both NI-CNS and systemic infection (group 1) CSF PSP was 731.1±389.7 pg/ml. The ROC analysis showed that in neurocritical patients without systemic infection CSF PSP 537 pg/ml meant NI-CNS with sensitivity 68.8% and specificity 85.7%.

CONCLUSION The normal value of the CSF PSP is 50–100 pg/ml. CSF PSP more than 537 pg/ml in neurocritical patients without systemic infection meant NI-CNS with 68.8% sensitivity and 85.7% specificity. CSF PSP may be used for diagnosing NI-CNS in neurocritical patients as an additional marker only. CSF may be used as an additional diagnostic criterion, but further research is needed.

Keywords: nosocomial infection of central nervous system, meningitis, ventriculitis, presepsin, markers of inflammation

For citation Abudeyev S.A., Kiselyov K.V., Parinov O.V., et al. Cerebrospinal fluid presepsin as a marker of nosocomial infections of central nervous system. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2019; 8(1): 18–29. DOI: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-18-29 (In Russian)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments The study had no sponsorship

Affiliations

Sergey A. Abudeyev	Anesthesiologist of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, ORCID: 0000-0002-6040-407X.
Kirill V. Kiselyov	Assistant of the Department of Medical Cybernetics and IT, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, ORCID: 0000-0002-2667-6477.
Oleg V. Parinov	Deputy Chief Physician for Therapy of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, ORCID: 0000-0003-2370-170X.
Yuri D. Uralov	Deputy General Director for Medicine of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, ORCID: 0000-0002-9739-8478.
Maksim V. Zabelin	Dr. Med. Sci., Deputy Head of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, 0000-0001-9816-3614.
Aleksandr S. Samoylov	Dr. Med. Sci., General Director of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, ORCID: 0000-0002-9241-7238.
Konstantin A. Popugayev	Dr. Med. Sci., Chief Externe Anesthesiologist of FMBA, Head of the Center of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Therapy, Head of the Department of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center, ORCID: 0000-0002-6240-820X.