

Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса

Вельков В.В.,
ЗАО «ДИАКОН», 142290, г. Пущино, Московская область, ул. Грузовая 1а,

Научный обзор, посвященный пресепсину (ПСП) - новому и весьма перспективному маркеру сепсиса. Рассматриваются патофизиологический механизм образования пресепсина при активации макрофагов и при фагоцитозе и связь уровней ПСП с тяжестью сепсиса. Основная цепь событий, ведущих к синтезу ПСП, такова;

а) мембранный рецептор моноцитов / макрофагов mCD14 после связывания с эндотоксинами активирует провоспалительный ответ и затем,

б) отщепляется от макрофагов и в растворимой форме (как sCD14) выходит в циркуляцию,

в) после активации фагоцитоза лизосомальные протеиназы расщепляют sCD14 с образованием фрагмента sCD14-ST, который получил название пресепсин.

Многочисленные исследования показывают, что ПСП является специфическим маркером сепсиса и быстро повышается в ответ на повышение его тяжести. При воспалительных процессах, не связанных с фагоцитозом, ПСП не повышается.

Поскольку ПСП – это гуморальный фактор, выделяемый фагоцитами при фагоцитозе, его использование весьма перспективно не только для диагностики и мониторинга сепсиса, но и для научных исследований, включающих выявление факторов, стимулирующих или ингибирующих фагоцитоз при различных патологиях, а также для поиска (скрининга) препаратов, влияющих на фагоцитоз.

Актуальность ранней и точной диагностики сепсиса.

Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом (1). Надежды, что с развитием санитарно-гигиенических мер динамика сепсиса пойдет вниз, оказались тщетными. Только в США с 1979 по 2000 г. среди 750 млн. случаев госпитализации зарегистрировано 10 319 418 случаев сепсиса. Ежегодный прирост частоты сепсиса - 8,7%, от 164 000 в 1979 г. (82,7 на 100 000 человек) до 660 000 в 2000 г. (240,4 на 100 000 человек). 50% летальных исходов в американских отделениях интенсивной терапии происходят именно из-за сепсиса (2). Одна из основных причин этой удручающей картины – трудности своевременной и точной постановки диагноза сепсиса.

Лабораторная диагностика сепсиса: успехи и проблемы.

ССВО (синдром системного воспалительного ответа) диагностируется при наличии 2-х или более признаков из 4-х: 1) лейкоцитоз >12000 или <4000 в 1 мкл; либо относительное количество их незрелых форм $> 10\%$; 2) частота сердечных сокращений > 90 в мин; 3) частота дыхания > 20 в мин; 4) температура тела $>38^{\circ}$ или $<36^{\circ}\text{C}$, 5) *отсутствие системной инфекции*.

Возможные причины ССВО: 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит; 6) недостаточность адреналина; 7) легочная эмболия; 8) осложненная аневризма аорты; 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов. *Осложнениями ССВО* могут быть: 1) синдром множественной дисфункции органов (СМДО), другое название – полиорганная недостаточность; 2) гипотензия, связанная с дилатацией сосудов; 3) гиповолемический шок.

Сепсис – инфекция (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов) в сочетании с ССВО.

Тяжелый сепсис – сепсис в сочетании с множественной органной дисфункцией, гипоперфузией либо гипотензией (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается, лактацидозом, олигурией или нарушениями сознания).

Септический шок – вызванная сепсисом гипотензия (имеющая место, несмотря на адекватное восполнение жидкости) и признаки гипоперфузии органов и тканей.

Гемокультуру часто считают «золотым стандартом» в диагностике сепсиса. Однако ее результат поступает, как правило, через 3 - 7 дней. Более того, из-за применения антибиотиков, предшествовавшего взятию крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат (3).

Прокальцитонин (ПКТ) – маркер сепсиса с загадочным физиологическим механизмом.

ПКТ был открыт в 1984 г как предшественник (прогормон) *кальцитонина*. Кальцитонин – пептидный гормон, синтезируемый, в основном, парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно - в легких. Основная функция кальцитонина - уменьшение концентрации кальция в плазме за счет ускорения минерализации костной ткани. Повышение внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина.

В норме ПКТ – это промежуточный продукт образования кальцитонина (препрокальцитонин -> прокальцитонин -> кальцитонин). Кроме этой, другой биологической функции он не имеет и в норме в крови не практически не обнаруживается.

ПКТ при воспалительных процессах – маркер сепсиса. Если суммировать результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова: при воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а также простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6-12 часов. При этом концентрация *кальцитонина не повышается*, то есть в данном случае ПКТ прогормоном кальцитонина не является. Существенно, что при инфекции:

а) ПКТ вырабатывается **вне** щитовидной железы, в различных органах (в печени, почках, в адипоцитах и в мышцах) и разными типами клеток, в частности, паренхимальными,

б) циркулирующий в крови ПКТ, в отличие от внутриклеточного, укорочен на 2 аминокислотных остатка с обоих концов молекулы, что соответствует участку от 2-го до 116-го аминокислотных остатков для «тиреоидного» ПКТ,

в) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами,

г) выбросу ПКТ предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО-альфа,

г) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового уровня цитокинов (см. обзоры 4-6).

Неожиданно оказалось, что повышение уровней ПКТ, происходящее параллельно с активацией острой фазы воспаления, связано с *утяжелением процесса*. Инъекция здоровым хомякам препарата человеческого ПКТ не приводила к заметным негативным последствиям, но у *животных с сепсисом* ПКТ повышал смертность в 2 раза. Введение анти-ПКТ-антисыворотки значительно повышала выживаемость инфицированных животных. Предполагается, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса (см. обзоры 4-5).

Таким образом, повышение сывороточных уровней ПКТ является эффективным показателем сепсиса, но физиологическая роль ПКТ в этом процессе остается загадочной («маркер есть, а понимания, как он работает - нет»). Нет и понимания того, чем вызваны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты определения ПКТ как маркера сепсиса (7).

«*Ложноположительный ПКТ*». Неспецифическое по отношению к инфекции повышение уровня ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток. Действительно, после тяжелой травмы и хирургического вмешательства уровень ПКТ быстро повышается, а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе анализа только ПКТ весьма проблематично (8,9).

«*Ложноотрицательный ПКТ*». На ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, уровни ПКТ низкие, или повышены незначительно и находятся в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса on-line (7).

Пресепсин – маркер сепсиса: высокочувствительный, высокоспецифичный и быстро отражающий его динамику.

Пресепсин (ПСП) - это белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса. Кратко рассмотрим механизм образования ПСП и его значение.

CD14 – мембранный белок макрофагов. CD14 является рецептором, который «распознает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. mCD14 - мембранный гликопротеин (m – membrane) с молекулярной массой 55 Кда, имеет на С-конце «якорный» гликозилфосфатидилинозитол. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток (10-12).

mCD14 и бактериальные эндотоксины. mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них - липополисахарид (ЛПС, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки), б) компоненты грамположительных бактерий, в) компоненты грибов (13-16). mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, но наличие специального липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ, LBP - *lipopolysaccharide binding protein*) повышает эффективность такого связывания в 100-1000 раз. In vivo при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасти) ЛСБ заблаговременно «усиливает» сигнал для активации воспалительного ответа (17).

ЛСБ (молекулярная масса 50 кДа) считается белком острой фазы воспаления, синтезируется преимущественно в печени и выходит в кровоток в гликозилированном состоянии. При инфекции синтез ЛСБ повышается. ЛСБ является основным белком плазмы, ответственным за связывание эндотоксинов с mCD14 моноцитов/макрофагов (18).

ЛСБ: сродство к большому спектру инфицирующих агентов.

Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий (18,19), ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий - липотехойевые кислоты, пептидогликаны (15,20), б) микобактерий - липопр-

теины, липоманнаны (13); в) микоплазм - липопептиды (21), г) спирохет - гликолипиды и липопротеины (14), д) грибов (16). Таким образом, спектр микроорганизмов, активирующих воспалительный ответ, а при его недостаточности – вызывающих сепсис, весьма широк.

Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом ЛСБ-ЛПС, активируется и передает сигнал рецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране и относящемуся к т.н. толл-подобным рецепторам (Toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет. mCD14 находится *на поверхности* мембраны, TLR4 же – трансмембранный белок, пронизывающий клеточную стенку. Именно TLR4, активированный комплексом mCD14-ЛСБ-ЛПС, передает сигнал о бактериальной инфекции внутрь макрофага (22).

Через 30 мин после внесения ЛПС в цельную кровь начинается повышаться синтез mCD14, что вызывается непосредственным связыванием ЛПС с mCD14, индуцируется весьма малыми концентрациями ЛПС (10 пг/мл) пропорционально его дозе и достигает пика (уровня, превышающего исходный в 2 раза) между первым и третьим часом индукции (23). В аналогичном исследовании было показано, что ЛПС повышает синтез mCD14 в 2,5 раза (24).

sCD14. После выполнения сигнальной функции mCD14 утрачивает свой «якорь» (гликозилфосфатидилинозитол), отсоединяется от мембраны, становится свободным (растворимым, s – soluble) и выходит в циркуляцию. sCD14 – это маркер ответа моноцитов на действие ЛПС (25). В целом, повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока (26). У циркулирующего sCD14 и мембранного mCD14 функции отличаются: sCD14 в *отсутствии* эндотоксина способен индуцировать в моноцитах синтез важнейшего провоспалительного цитокина – ФНО-альфа (27).

Весьма существенно, что sCD14 является сигналом индукции воспаления для клеток, *не имеющих* mCD14 и поэтому не реагирующих на эндотоксины. Это т.н. «CD14-отрицательные клетки» – эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и некоторые другие; в них воспалительный процесс «включается» циркулирующим комплексом sCD14-ЛПС-ЛСБ (17,28).

Почему sCD14 не может быть маркером сепсиса? Дело в том, что sCD14 повышается и при несептических состояниях - СПИД, синдроме острого респираторного дистресса, системной красной волчанке и многих других видах патологии (29,30).

Пресепсин (sCD14-ST) - укороченный sCD14.

В 2005 г. в крови септических пациентов была обнаружена ранее неизвестная форма sCD14. Было показано, что при бактериальной инфекции в составе комплекса sCD14–ЛПС–ЛСБ под действием циркулирующей протеазы от sCD14 отщепляется пептидный фрагмент. В результате образуется укороченная форма sCD14 из 64 аминокислотных остатков, первоначально названная субтипом *sCD14* (*subtype sCD14-ST*) и затем переименованная в пресепсин.

Пресепсин (ПСП) – это белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с ЛПС. Неожиданно было обнаружено, что у кроликов с индуцированным сепсисом и у септических пациентов уровни ПСП резко повышены, что указывало на перспективность ПСП как маркера сепсиса (31).

Механизм образования ПСП.

Специальные эксперименты показали, что воспаление, индуцированное у кроликов с помощью препаратов ЛПС, не содержащих бактерий, не сопровождалось повышением уровня ПСП в крови, а сепсис, вызванный перевязкой и пункцией слепой кишки (cecal ligation and puncture – CLP) и инфицированием жизнеспособными бактериями, вызывал существенный рост концентрации ПСП (рис.1).

Это привело к пониманию того, что для образования ПСП лейкоцитами одного лишь действия эндотоксина недостаточно, необходима активация фагоцитоза. Дальнейшие исследования показали, что факторы, стимулирующие фагоцитоз, активируют и образование ПСП, а ингибирующие факторы, напротив, подавляют его образование. Таким образом – ПСП – это гуморальный фактор, специфичный для фагоцитоза (31,32).

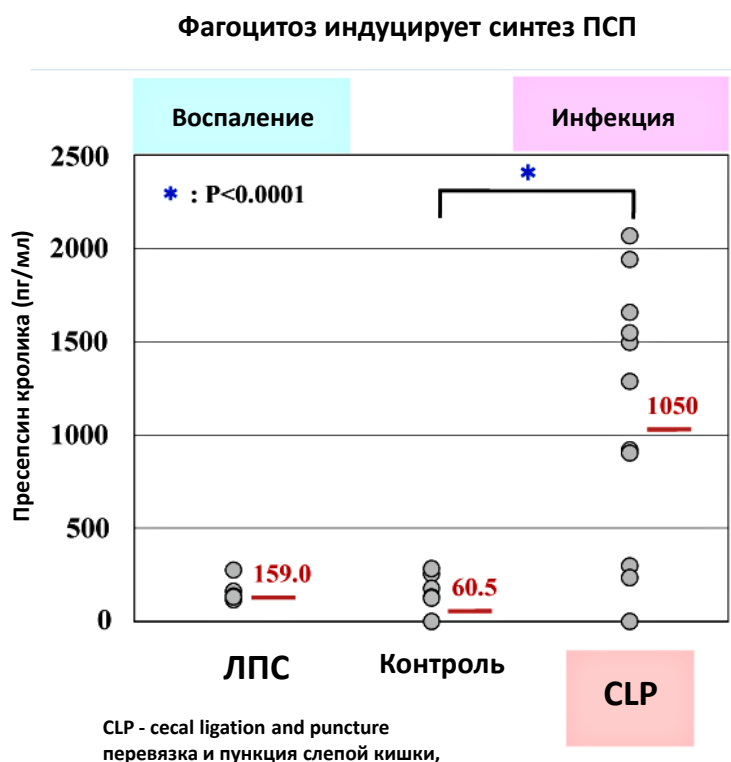


Рис. 1. Уровни ПСП при индукции воспаления и сепсиса у кроликов путем перевязки и пункции слепой кишки (33).

Результаты модельных опытов на животных позволяют полагать, что в образовании ПСП большую роль играют лизосомальные протеазы. Под действием провоспалительных агентов (ЛПС, интерферон-гамма - $IFN\gamma$, формил-метионин-лейцин-фенилаланин - fMLP, форбол-12-миристат-13-ацетат - PMA), образование sCD14-ST в гранулоцитах кролика не индуцировалось, но ускорялось при прибавлении жизнеспособных клеток *Escherichia coli*. Это еще подтверждает, что sCD14-ST образуется в ходе фагоцитоза. Действительно, ингибиторы фагоцитоза (цитохалазин D и вортоманин) угнетали образование ПСП, а протеаза (катепсин D) способствовала образованию ПСП из CD14 in vitro. Полагают, что «механизм индукции ПСП зависит от фагоцитоза, и катепсин D является одним из ферментов, фрагментирующим sCD14. Такой механизм – очевидное указание на путь образования sCD14-ST у септических пациентов» (33,34).

Как уже говорилось, индукция ПКТ следует за пиковым уровнем провоспалительных цитокинов (4-6). Как оказалось (рис. 2), после перевязки и пункции сле-

пой кишки у кроликов уровень ПСП начинает повышаться через 1,5 ч, а синтез цитокина ИЛ-6 – через 3 ч. Уровень ПСП достигал максимума через 3 ч, а уровень ИЛ-6 - через 7 ч (33). Таким образом, уровни ПСП резко возрастают еще до повышения концентрации ИЛ-6, а уровни ПКТ - после пика ИЛ-6, то есть концентрация ПСП характеризует фагоцитоз, а концентрация ИЛ-6 – воспаление.

Поскольку ПСП – это гуморальный белок, выделяющийся при фагоцитозе, определение его уровня может применяться и для научных исследований, направленных, в частности, на выявление: 1) факторов, свидетельствующих об интенсивности фагоцитоза, 2) факторов, стимулирующих или ингибирующих фагоцитоз при различных патологиях, 3) действия препаратов, влияющих на фагоцитоз. Такие исследования весьма перспективны для поиска новых методов диагностики и мониторинга патологий, связанных с фагоцитозом, и, в частности, для выяснения физиологической роли ПСП, которая пока еще неизвестна (34).

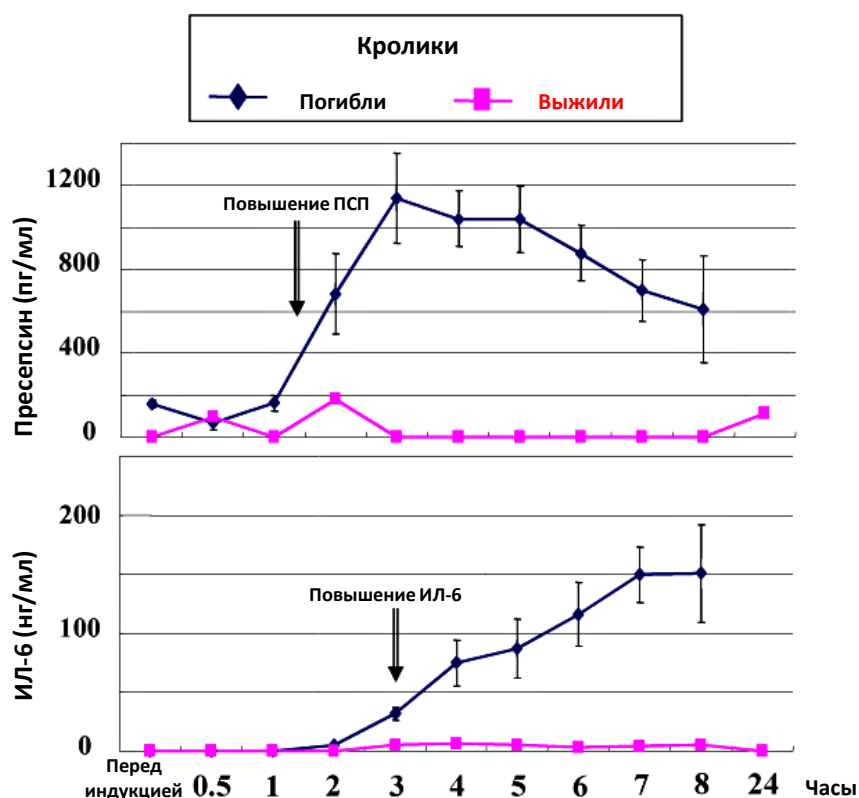


Рис. 2. Динамика уровней ПСП и ИЛ-6 после индукции сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки в эксперименте (33).

Значительный прогресс в исследовании маркерных характеристик ПСП (35,36) был достигнут после разработки быстрого и полностью автоматического метода определения уровня ПСП в цельной крови с использованием иммунохемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan). Нижний предел определения составляет 13,4 пг/мл, линейность – до 20000 пг/мл, продолжительность анализа – 17 мин (37). Погрешность при определении в одном образце (intra-assay imprecision) составляет 3,4-4,8% в плазме, 2,7-7,1% в цельной крови; при определении в разных образцах и суммарная (within-run imprecision and total imprecision) - 3,6-4,4% в плазме и 5,2-6,5% в цельной крови. Интерференции с билирубином, гемоглобином, липидами, триглицеридами и ревматоидным фактором не наблюдалось.

ПСП – высокоэффективный маркер сепсиса.

Наблюдалось 140 септических пациентов, поступивших в отделение неотложной терапии (ОНТ), контрольная группа включала 119 здоровых лиц. Уровень ПСП и ПКТ определяли при поступлении, через 24 и 72 ч. Для оценки тяжести сепсиса фиксировались 30-дневная летальность, необходимость интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), диализа. Среднее значение ПСП (пг/мл) составило: в контрольной группе - 159 (148-171), у пациентов - 2563 (1458-3669). В течение 72 ч у пациентов с будущими неблагоприятными исходами уровни ПСП возрастали, а у пациентов, у которых таких исходов не было – снижались (35).

Уровень ПСП, соответствующий 99-й перцентили, не зависел от пола и возраста и составил 320 (238-335) пг/мл. Значения ROC AUC (receiver operating characteristics curve) при оценке тяжести сепсиса составляли: для ПСП - 0,71 (0,62-0,78), для ПКТ - 0,64 (0,55-0,72). Дискриминирующая способность ПСП по отношению к нетяжелому сепсису (n=85), тяжелому сепсису или септическому шоку (n=55) хорошо соответствовала значениям шкалы APACHE II и оказалась выше таковой для ПКТ (APACHE II - Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений). 30-дневная летальность при нетяжелом сепсисе составила 3,5%, при тяжелом – 25%, при септическом шоке - 67%. Она возрастала от 2,7% в первой квартили ПСП до 39,4% в четвертой (табл. 1).

Табл. 1. Риск 30-дневной летальности при сепсисе согласно квартилям ПСП и ПКТ (35).

Квартили	I (n=37)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=33)
ПСП, пг/мл	177-512	524-927	950-1810	1850-15757
Летальность, %	2,7	8,6	17,1	39,4
ПКТ, нг/мл	0,10-0,38	0,39-1,73	1,76-7,0	8,1-292
Летальность, %	2,6	8,1	8,3	24,3

Видно, что ПСП, как и ПКТ, может быть предиктором 30-дневной летальности, но чувствительность тестов в отношении нее разная: для ПСП она составила 0,878, для ПКТ - 0,668, для шкалы APACHE II - 0,815. Как показали авторы, «уровни ПСП связаны с тяжестью сепсиса и пригодны как ранней диагностики сепсиса, так и для мониторинга его динамики и оценки рисков неблагоприятных исходов» (37).

В другом исследовании 2009-2010 г. (38) наблюдался 41 пациент (возраст 62±19 лет), по крайней мере, с двумя диагностическими критериями ССВО; контрольная группа состояла из 128 человек. Образцы крови брали 6 раз - при поступлении, через 12 и 24 ч и через 3,5 и 7 дней после поступления; уровень ПСП определяли с помощью иммуноанализатора PATHFAST (39). Диагностически значимые уровни ПСП (пг/мл) составили: в норме - 294,2±121,4; при локальной инфекции - 721,0±611,0; при «чистом» ССВО - 333,5±130,6; при сепсисе – 817,9±572,7; при тяжелом сепсисе - 1992,9±1509,2.

Весьма примечательно, что при локальной инфекции уровень ПСП оказался выше, чем при ССВО. Это еще раз указывает на отсутствие реакции ПСП на воспалительные процессы, не связанные с инфекциями (СРБ и ИЛ-6, как известно, отвечают и на те, и на другие). При сравнении чувствительности и специфичности ПСП и других маркеров, применяемых для диагностики сепсиса, были получены следующие значения AUC ROC: ПСП - 0,845, СРБ – 0,815, ИЛ-6 – 0,672, ПКТ – 0,652. Кроме того, у ПСП была самая большая корреляция со значениями показателей по шкале APACHE II (38). В итоге, при пограничном уровне ПСП 399

пг/мл, чувствительность определения составила 80,3%, специфичность - 78,5%, а при пограничном уровне 415 пг/мл - 80,1% и 81,0% соответственно (38).

Весьма интересным оказался следующий клинический случай (38). Пациент Н., возраст 51 год, поступил с обширными ожогами (76% поверхности тела). При поступлении отмечался лейкоцитоз - 38880/мкл, гемокультура отрицательная, уровни ПСП и ПКТ - ниже пограничных (281 пг/мл и 0,98 нг/мл соответственно). Был поставлен диагноз ССВО. На 6 день в гемокультуре обнаружен стафилококк: динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 показана на рис 3.

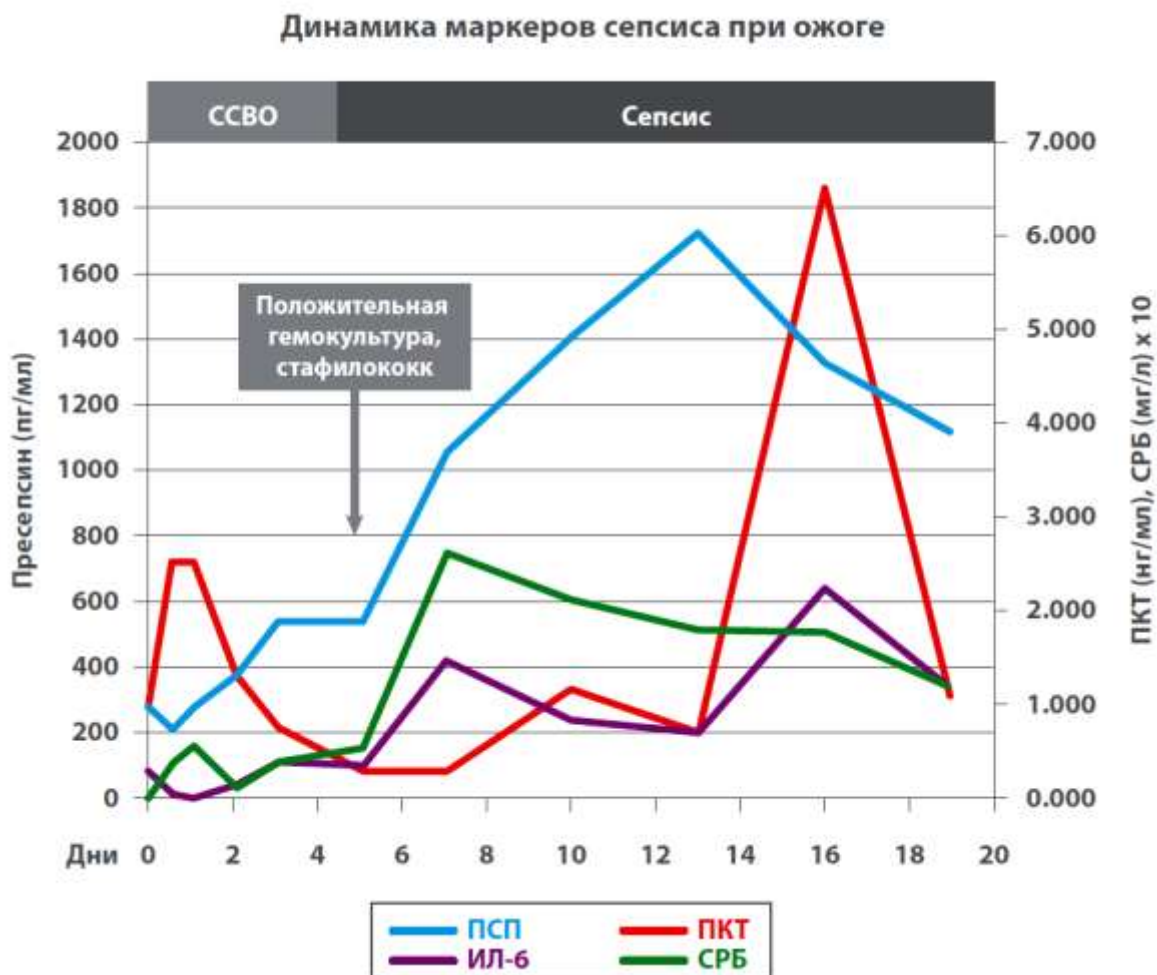


Рис. 3. Динамика уровней ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге (38).

Из рис. 3 следует, что при развитии грамположительного сепсиса ПСП начинает повышаться на 6-й день, а ПКТ – лишь на 14-ый.

Заключение

Пресепсин - это гуморальный белок, выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе.

Он может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику.

Определение уровня ПСП весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Использование пресепсина перспективно и для научных исследований, направленных на выяснение факторов, влияющих на фагоцитоз и на поиск соответствующих препаратов.

Благодарности.

Автор сердечно благодарит д.м.н. проф. *Гильманова А.Ж.* (Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа) за большую помощь, оказанную при подготовке данной статьи. Автор так же благодарит *Резникову О.И.* (ЗАО «ДИАКОН») за помощь в работе над текстом.

Литература.

1. Slade E, Tamber PS, : The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 2003, 7(1):1-2.
2. Sexton PM, Christopoulos G, Christopoulos A et al. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis. *Crit Care Med.* 2008; 36(5):1637-1640.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273(2): 117–23.
4. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2008, 6 (25), 46-52
5. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2009, 1 (26), 34-48
6. Schuetz P, Albrich W, Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future *BMC Med.* 2011;9:107.
7. Christ-Crain M, Müller B. Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly.* 2005;135(31-32):451-60..
8. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, Cucherat M, Perret GY: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006, 34:1996-2003.
9. Hunziker S, Hügler T, Schuchardt K, Groeschl I, Schuetz P, Mueller B, Dick W, Eriksson U, Trampuz A: The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery. *J Bone Joint Surg Am* 2010, 92:138-148
10. Haziot A, Chen S, Ferrero E, et al. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage. *J Immunol* 1988;141:547–52.
11. Antal-Szalma's P. Evaluation of CD14 in host defense. *Eur J Clin Invest* 2000;30:167–79.
12. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, Stingelin S, Gabay C. CD14 is an acute phase protein. *J Immunol* 2004;172:4470–4479.
13. Savedra R Jr, Delude RL, Ingalls RR, et al. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J Immunol* 1996;157:2549–54.
14. Sellati TJ, Bouis DA, Kitchens RL, et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1998;160:5455–64.
15. Dziarski R, Tapping RI, Tobias PS. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. *J Biol Chem* 1998; 273:8680–90.
16. Klein BS. Role of cell surface molecules of *Blastomyces dermatidis* in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997;12:198–205.
17. Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med* 1994;179:269–77.
18. Zweigner J, Schumann RR, Weber JR. The role of lipopolysaccharide binding protein in modulating the innate immune response. *Microbes Infect* 2006;8:946–952.
19. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition. *Int J Med Microbiol* 2007;297:353–363.
20. Fan X, Stelter F, Menzel R, Structures in *Bacillus subtilis* are recognized by CD14 in a lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction. *Infect Immun.* 1999;67(6):2964-8

21. Hasebe A, Mu HH, Washburn LR, Inflammatory lipoproteins purified from a toxigenic and arthritogenic strain of *Mycoplasma arthritidis* are dependent on Toll-like receptor 2 and CD14. *Infect Immun*. 2007;75(4):1820-6.
22. Kawai T, Akira S TLR signaling. *Semin Immunol*. 200;19(1):24-32
23. Marchant A, Duchow J, Delville JP et al. Lipopolysaccharide induces up-regulation of CD14 molecule on monocytes in human whole blood. *Eur J Immunol*. 1992; 22(6):1663
24. Talwar S, Munson PJ, Barb J, et al. Gene expression profiles of peripheral blood leukocytes after endotoxin challenge in humans. *Physiol Genomics* 2006; 25:203–15.
25. Hiki N, Berger D, Prigl C, et al. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Infect Immun* 1998; 66:1135–41.
26. Grunwald U, Krüger C, Westermann J et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods*. 1992;155(2):225-32.
27. Landmann R, Link S, Sansano S. et al. Soluble CD14 activates monocytic cells independently of lipopolysaccharide. *Infect Immun*. 1998;66(5):2264-71
28. Vita N, Lefort S, Sozzani P et al. Detection and biochemical characteristics of the receptor for complexes of soluble CD14 and bacterial lipopolysaccharide. *J Immunol*. 1997;158(7):3457-62.
29. Hayashi J, Masaka T, Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients. *Infect Immun*. 1999;67(1):417-20.
30. Lawn SD, Labeta MO, Arias M, Acheampong JW, Griffin GE. Elevated serum concentrations of soluble CD14 in HIV- and HIV+ patients with tuberculosis in Africa: prolonged elevation during anti-tuberculosis treatment. *Clin Exp Immunol*. 2000;120(3):483-7.
31. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, Suzuki Y, Kojika M, Imai S, Takahashi G, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother* 2005;11:234–238.
32. Katsuki N., Method for Evaluation of Function of Phagocyte. United States Patent Application 20110086381, 04/14/2011
33. Shirakawa K, K Naitou K, J Hirose J et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care* 2010, 14 (Suppl 2):P19
34. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N, Kojika M, Okamura Y, Endo S. 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):764-9.
35. Spanuth E, Wilhelm J, Loppnow H et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin. IFCC World Lab/EuroMedLab Proceedings 2011
36. Shozushima T. Presepsin (sCD14-ST) as a new diagnostic biomarker of sepsis: development of diagnostic tools using the whole blood. *Critical Care* 2011, 15 (Suppl 3):P3
37. Okamura Y, Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta*. 2011;412(23-24):2157-61.
38. 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):764-9.
39. <http://www.pathfast.de> http://diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnye_metodv/pathfast/

АВТОМАТИЧЕСКИЙ ИММУНОХЕМИЛЮМИНЕСЦЕНТНЫЙ АНАЛИЗАТОР

PATHFAST®

MITSUBISHI CHEMICAL MEDICINE CORPORATION, Япония

Время анализа – 17 мин.

- 6 независимых каналов с произвольным доступом
- Тестирование в цельной крови, сыворотке и плазме
- Высокая точность результатов (CV < 10%)

Параметры тестирования:

- Пресепсин – новый маркер сепсиса (20-20 000 пг/мл)
- Высокочувствительный Тропонин I (0,001-50 нг/мл)
- NTproBNP (15-30 000 пг/мл)
- Миоглобин (5-1 000 нг/мл)
- Креатинкиназа МВ (2-500 нг/мл)
- Высокочувствительный СРБ (0,05 - 30 мг/л)
- Д-димер (0,005-5 мкг/мл)
- ХГЧ (1-500 мМЕ/мл)



ЗАО «ДИАКОН» Центральный офис
42290, Московская область, г. Пушкино, ул. Грузовая, 1-а
Тел.: (495) 980-63-39, 980-63-38
Факс: (495) 980-66-79
E-mail: sale@diakonlab.ru

Телефон горячей линии: 8-800-2006-339
www.diakonlab.ru

Обособленное подразделение
117452, Москва, Внутренний проезд, д. 8, стр. 9
Тел.: (499) 788-78-10, 788-78-11
Факс: (499) 788-78-12
E-mail: market@diakonlab.ru

Информация для заказа

Анализатор иммунохемилюминесцентный PATHFAST

Кат.№ 1114-0000

Автоматический многоканальный иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор (в комплекте).

Тест-система для определения Пресепсина PATHFAST (PATHFAST Presepsin)

Кат.№ PF1201-K

60 тестов в упаковке

Для количественного определения нового раннего маркера сепсиса - пресепсина в сыворотке, плазме и цельной крови. Картриджи с реагентами. Диапазон определения 20-20 000 пг/мл. Время анализа 17 мин

Клиническая норма - до 337 пг/мл.

Пресепсин контроль PATHFAST (PATHFAST Presepsin Control)

Кат.№ PF0201C

Упаковка 4 фл.

Лиофилизированный контрольный материал 2 уровней

2. С-реактивный белок – маркер воспалительных процессов.

НАБОРЫ DiaSys, Германия, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК.

Информация для заказа

№ набора Фасовка

1 7002 99 10 735 48 мл

Для диагностики воспалительных процессов.

Иммунотурбидиметрический тест.

Конечная точка.

- Калибровка по одной точке: диапазон измерения 2–250 мг/л в зависимости от анализатора.
- Нелинейная калибровка по нескольким точкам: диапазон измерений от 2 мг/л до концентрации калибратора наиболее высокого уровня, не менее чем 250 мг/л. Предела прозоны нет при концентрациях ЦРБ до 2000 мг/л. аскорбиновая кислота до 30 мг/дл, билирубин до 40 мг/дл, гемоглобин до 500 мг/дл и липемия до 2000 мг/дл триглицеридов не влияют на точность анализа, так же как и антикоагулянты в их обычных концентрациях. Нижний предел определения 2 мг/л.

Примечание: значения >3 мг/л могут указывать на риск ИБС.

Новорожденные до 3-х недель <4,1 мг/л

Младенцы до 4-х недель, дети <2,8 мг/л.

Калибраторы С-реактивного белка

№ набора Фасовка

TruCal CRP level 1 1 7000 33 00 888 1×1 мл

TruCal CRP level 2 1 7000 34 00 888 1×1 мл

TruCal CRP level 3 1 7000 35 00 888 1×1 мл

TruCal CRP level 4 1 7000 36 00 888 1×1 мл

TruCal CRP level 5 1 7000 37 00 888 1×1 мл

Контрольные сыворотки С-реактивного белка

№ набора Фасовка

TruLab CRP level 1 5 9600 99 10 045 1×2 мл

TruLab CRP level 2 5 9610 99 10 045 1×2 мл

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК.

CRP U-hs УНИВЕРСАЛЬНЫЙ/ВЫСОКОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЙ

Информация для заказа

№ набора Фасовка

1 7045 99 10 930 120 мл

Иммунотурбидиметрический тест – два варианта. Рекомендован для диагностики воспалений и сердечно-сосудистых рисков.

Принцип определения: измерение концентрации СРБ методом кинетики фиксированного времени путем фотометрического измерения реакции антиген–антитело между антителами к человеческому СРП, иммобилизованному на полистироловых частицах, и СРБ, присутствующему в пробе.

1. **Универсальный вариант (U)** имеет чрезвычайно широкий спектр измерений при малом объеме образца: *от 0,3 мг/л до концентрации максимального калибратора (не менее 350 мг/л).*

Предела прозоны при концентрациях СРП до 1000 мг/л не наблюдалось. При концентрации СРП 1,0 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 2000 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. *Нижний предел определения 0,3 мг/л.*

Калибраторы С-реактивного белка (универсального)

№ набора Фасовка

TruCal CRP U 1 7040 99 10 059 5×1 мл

(набор калибраторов 5 уровней)

Контрольные сыворотки С-реактивного белка

№ набора Фасовка

TruLab CRP level 1 5 9600 99 10 045 1×2 мл

TruLab CRP level 2 5 9610 99 10 045 1×2 мл

2. Высококчувствительный вариант (hs) рекомендуется для диагностики кардиоваскулярных рисков для образцов с концентрацией ниже, чем 20 мг/л, и когда требуется **высокая точность и хорошее качество измерений в диапазоне 0,05–20 мг/л.**

Многоточечная калибровка: диапазон измерения – от 0,05 г/л до концентрации максимального калибратора (не менее 20 мг/л). При концентрациях CRP до 1000 мг/л эффекта прозоны не наблюдалось. При концентрации CRP 0,7 мг/л интерференция с липемией при концентрациях триглицеридов (интралипида) до 1200 мг/дл составляет менее 10%. Не наблюдалось интерференции с ревматоидным фактором при концентрациях до 700 МЕ/мл, билирубином при концентрациях до 40 мг/дл и гемоглобином при концентрациях до 1000 мг/дл. *Нижний предел определения: 0,05 мг/л.*

Нормальные величины:

- Взрослые менее 5 мг/л
- Новорожденные (до 3-х недель) менее 4,1 мг/л
- Дети менее 2,8 мг/л

При использовании CRP в качестве маркера ИБС следует принимать во внимание клинические показатели и значения CRP, полученные ранее.

Калибраторы С-реактивного белка (высококчувствительного)

№ набора Фасовка

TruCal CRP hs 17080 99 10 059 5×1 мл

(набор калибраторов 5 уровней)

Контрольные сыворотки С-реактивного белка (высококчувствительного)

№ набора Фасовка

TruLab CRP hs level 1 5 9730 99 10 046 1×1 мл

TruLab CRP hs level 2 5 9740 99 10 046 1×1 мл