

## Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса

Иошиказу Окамура, Ральф Томэ  
Департамент исследований и разработок Митсубиси Кемикл Медиенс Корпорэйшн,  
Япония.

Yoshikazu Okamura, Ralf Thomae, R&D Department, Research and Development Division, Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan

Сепсис – это крайне серьезное заболевание, характеризующееся синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), связанным с инфекцией. Сепсис регистрируется у 1-2% всех госпитализированных пациентов и у 25% пациентов отделений интенсивной терапии (ОИТ). Смертность при сепсисе составляет 20%, при тяжелом сепсисе – 40%, при септическом шоке – более 60%. Диагностика сепсиса основана на международных согласованных критериях [1, 2]. Прогнозирование течения и исходов сепсиса оценивается по шкале MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [3]. 20-35% пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком умирают в течение 30 дней после начала его развития. Шкала прогностической стратификации критических пациентов APACHE II позволяет оценивать риск смертности при тяжелом сепсисе. Септический шок – сильный предиктор смертности, как в краткосрочном, так и в долгосрочном масштабе. Лечение сепсиса базируется на антибиотикотерапии, хирургическом дренировании инфицированных жидкостей и на мероприятиях по снижению дисфункции органов, которые могут включать гемодиализ при почечной недостаточности, искусственную вентиляцию при легочной недостаточности, трансфузию продуктами крови, мероприятия по нормализации кровообращения и др.

Серьезной проблемой в лечении сепсиса является задержка начала адекватной антибиотикотерапии. Результаты многочисленных исследований показывают, что каждый час задержки начала введения адекватных антибиотиков приводит к повышению смертности на 7% [4, 5].

**Биомаркеры сепсиса.** Различные методы идентификации микроорганизмов, связанных с развитием сепсиса (микроскопия мочи, люмбальная пункция, гемокультуры, высевы мокроты и др.) могут занимать несколько дней, что может приводить к опасной задержке проведения жизненно важных мероприятий. Для решения этой проблемы необходимы новые тесты, которые были бы способными сразу при поступлении пациента с подозрением на сепсис давать врачу точную информацию о наличии сепсиса, о его тяжести и о текущем прогнозе его развития. Идеальный маркер сепсиса должен также обеспечивать надежный мониторинг эффективности терапии и оперативно менять ее тактику.

Традиционные маркеры сепсиса, такие как С-реактивный белок, прокальцитонин, лактат, эндотоксин и др. не отвечают вышеперечисленным

требованиям. Однако недавние клинические исследования нового биомаркера, названного пресепсином, показали, что он является многообещающим ранним и прогностическим маркером сепсиса [6, 7].

**Пресепсин (ПСП)** – это белок (мол. масса 13 кДа) являющийся N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14. CD14 – это белок, существующий в двух формах: 1) связанной с мембраной (mCD14) и присутствующей на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов и 2) в растворимой (sCD14, s – soluble, растворимый), циркулирующей в кровотоке. mCD14 – рецептор, ответственный за трансдукцию эндотоксинового сигнала внутрь клеток. Выход mCD14 в кровоток и образование sCD14 связаны с инфекцией и с некоторыми другими патологическими состояниями. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в пресепсин [6, 7]. Один из механизмов образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением mCD14 лизосомальными ферментами (рис. 1) [8].

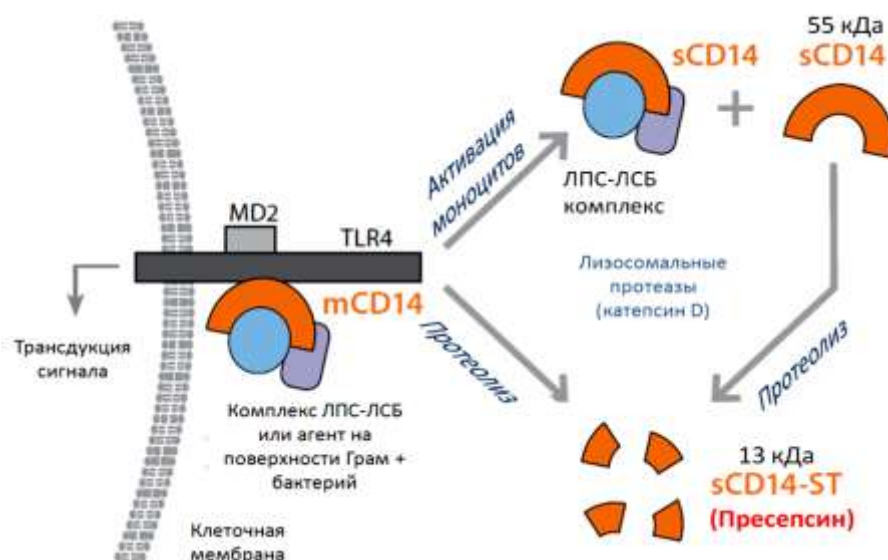


Рис. 1. Механизм образования ПСП.

mCD14 – CD14, связанный с мембраной, sCD14 – растворимый CD14, sCD14-ST – пресепсин, ЛПС – липополисахарид, ЛСБ – липополисахарид связывающий белок, TLR4 – толл-подобный рецептор 4; MD2 – белок, связанный с TLR4. Подробности в тексте.

Показано, что ПСП повышается в связи с инфекцией и специфически продуцируется при сепсисе, связанном с грамотрицательными и грамположительными бактериями, с грибами, при вирусных инфекциях ПСП не продуцируется [9, 10]. Недавно был разработан новый диагностический инструмент – хемилюминесцентный иммуноферментный анализатор **PATHFAST**, который за 17 мин проводит полностью автоматические измерения важнейших биомаркеров различных критических состояний и в особенности – пресепсина.

**Эффективность ПСП для диагностики сепсиса.** Измерения уровней ПСП при разных патологических состояниях помощью экспресс-анализатора PATHFAST показали, что этот маркер является высоко специфическим по отношению к сепсису [7]. Анализ чувствительности и специфичности ПСП, проведенный в различных исследованиях, продемонстрировал, что он обеспечивает: 1) раннюю диагностику

сепсиса непосредственно при поступлении пациента, 2) прогнозирование течения заболевания и 3) оценку риска неблагоприятных исходов. Согласно результатам клинических исследований уровни ПСП имеют сильную связь со степенью тяжести сепсиса и 30-дневной смертностью.

В недавнем проспективном исследовании 859 пациентов с ССВО, поступивших в отделения неотложной терапии (ОНТ) подтверждено, что ПСП – высокоэффективный биомаркер, действительно пригодный для ранней диагностики сепсиса, стратификации риска, мониторинга терапии и прогнозирования исходов у септических пациентов [11]. Данное исследование показало, что одновременное измерение уровней ПСП и оценка тяжести пациентов с помощью шкал MEDS и APACHE II значительно улучшает точность прогнозирования развития тяжелого сепсиса.

Предварительные исследования показали также, что ПСП – весьма перспективный маркер неонатального и педиатрического сепсиса [12].

К сожалению, несмотря на широкое применение современных антибиотиков и высокотехнологичных методов реанимации, сепсис все еще является главной причиной смертности пациентов в ОНТ и в ОРИТ, поэтому ранняя диагностика сепсиса сразу при поступлении пациентов – ключевой момент для повышения выживаемости таких больных. ПСП - многообещающий маркер для решения этой важнейшей задачи.

**Эффективность ПСП для прогнозирования сепсиса.** При сепсисе повышение ПСП сильно связано с повышением риска неблагоприятного исхода, а снижение – с повышением шансов выживания. Более того, как показано в специальном исследовании, именно ПСП, по сравнению с другими маркерами сепсиса, наилучшим образом отражает динамику тяжести сепсиса (рис. 2) [13].

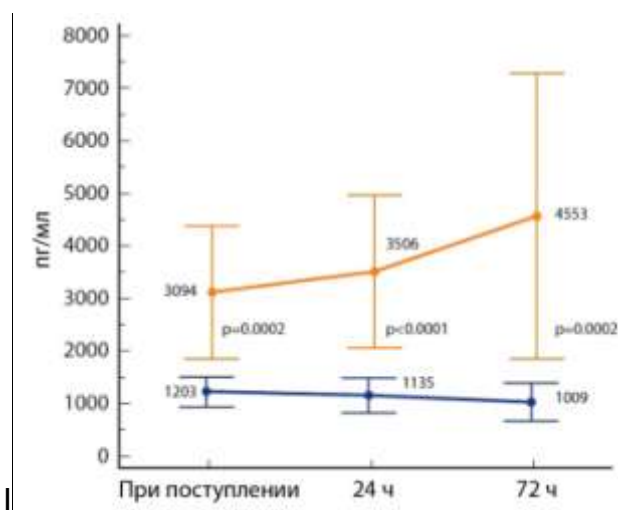


Рис. 2. Динамика ПСП у септических пациентов с благоприятным исходом (внизу) и у не выживших (вверху).

Недавнее многоцентровое ретроспективное рандомизированное исследование, в котором наблюдались пациенты, поступившие в ОИТ с сепсисом и септическим шоком, показало, что уровни ПСП адекватно отражают изменение тяжести патологии у в последствии выживших и не выживших пациентов [14].

## Заключение

1. Согласно существующей практике, измерение широко используемых маркеров сепсиса проводится в центральной лаборатории, что ведет к существенной задержке получения срочной и жизненно важной диагностической информации.

2. Ни один из ныне широко используемых маркеров сепсиса не сочетает в себе возможности для ранней диагностики сепсиса, стратификации рисков, с ним связанных, прогнозирования и мониторинга течения сепсиса.

3. Пресепсин – новый, многообещающий маркер, который позволяет через 17 минут после взятия крови проводить:

- а) раннюю и точную дифференциальную диагностику ССВО и сепсиса,
- б) оценку тяжести сепсиса,
- в) оперативный мониторинг эффективности его терапии,
- г) прогнозирование его исхода, особенно эффективное при параллельной оценке тяжести пациента согласно шкалам APACHEII, SOFA и MEDS.

4. Измерение уровней ПСП возможно оперативно проводить непосредственно при поступлении пациента в ОНТ, ОИТ, ОРИТ и в операционном блоке (тестирование Point-of-Care), что обеспечит своевременное принятие обоснованных клинических решений.

### Диагностические уровни пресепсина, пг/мл

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
< 200	Сепсис может быть исключен.
≥300	Системная инфекция (сепсис) возможны.
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса).
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса / септического шока). Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при APACHE > 25.

## Литература.

1. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.
2. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55.
3. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: A prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med. 2003;31(3):670-5.
4. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006;34(6):1589-96.

5. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
6. 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.
7. 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. 2011 May.
8. Naitoh K, Shirakawa K, Hirose J, et al. The new sepsis marker, sCD14-ST (PRESEPSIN), induction mechanism in the rabbit sepsis models. SEPSIS 2010; poster:P-19.
9. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N, et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother.* 2005;11(5):234-8.
10. Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA Scores. *Medical Postgraduates* 2010;48(1):46-50.
11. Liu B, Chen YX, Yin Q, et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244.
12. 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):51-3.
13. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G, et al. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J Infect Chemother.* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiac.2013.07.005>.
14. Masson S, Caironi P, Spanuth E, et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. *Crit Care.* 2014;18(1):R6.

Перевод ЗАО «ДИАКОН»