

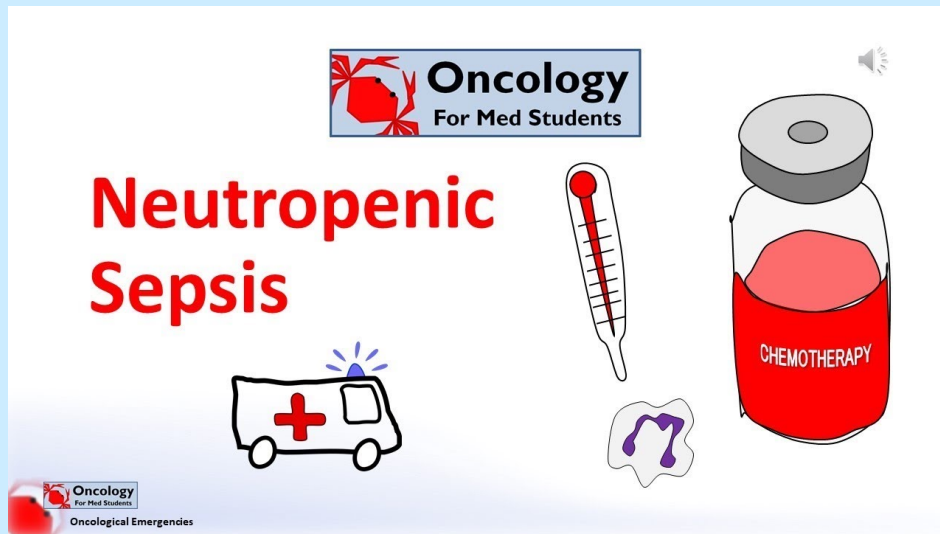


Пресепсин – маркер для ранней диагностики инфекционных осложнений у нейтропенических онкологических пациентов

Вельков В.В. , АО «ДИАКОН» ,

V Российский конгресс лабораторной медицины, Москва, 11-13 сентября 2019 года

Нейтропенический сепсис – жизнеугрожающее осложнение противораковой терапии



**Пациенты
с нейтропеническим
сепсисом не обязательно
имеют лихорадку!**
**Patients with Neutropenic sepsis will not
necessarily have a fever**

85% инфекций бактериальные.

**Ранее преимущественно
- грамотрицательные,
сейчас - грамположительные**

**Классические признаки
и симптомы сепсиса (ССВО)
могут отсутствовать**

**Лабораторные показатели
часто неочевидны**

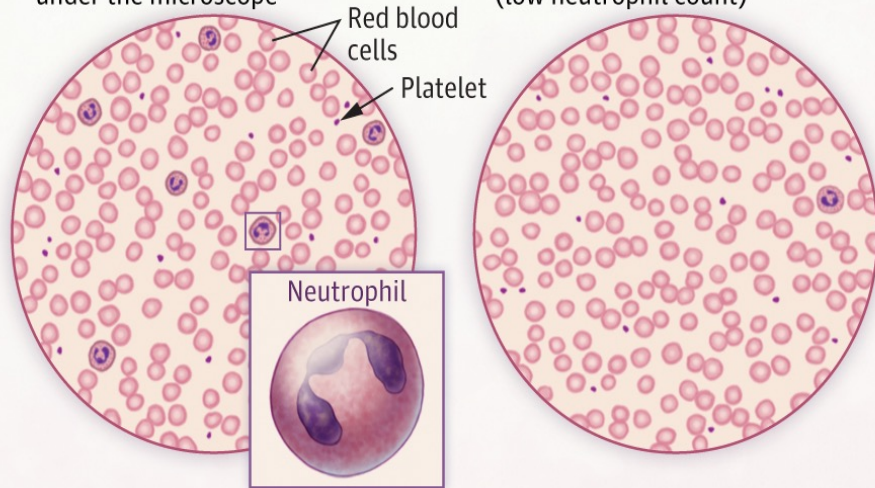
There is often no laboratory evidence

What is neutropenia?

Neutropenia is when there is a low number of neutrophils in the blood.

Normal blood cells
under the microscope

Neutropenia
(low neutrophil count)



Absolute neutrophil count (ANC)
greater than 1500 per microliter
of blood

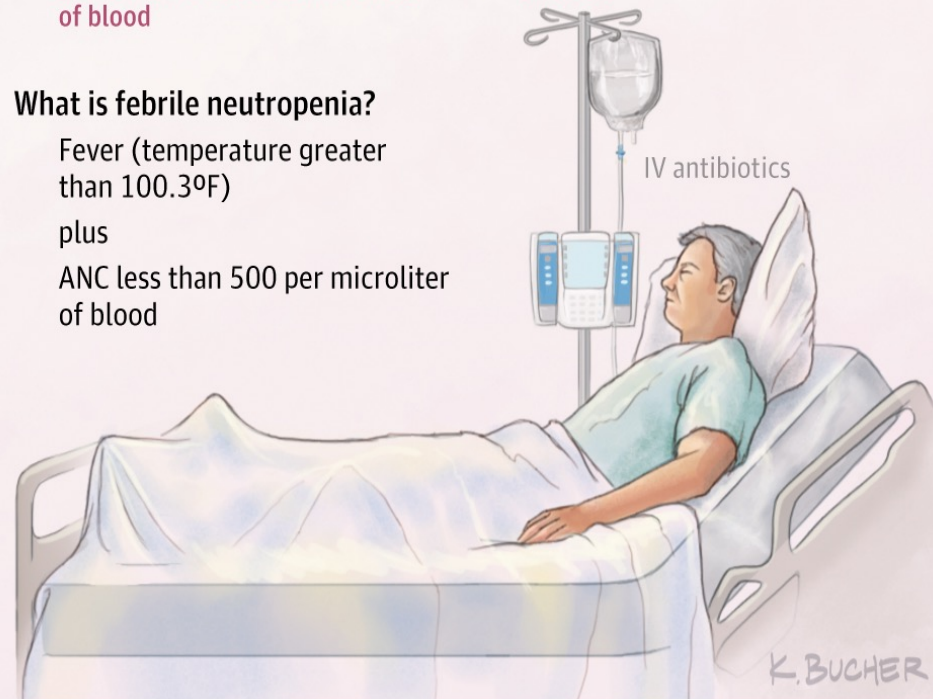
ANC less than 1500 per microliter
of blood

What is febrile neutropenia?

Fever (temperature greater
than 100.3°F)

plus

ANC less than 500 per microliter
of blood



Лейкопения - снижение
количества лейкоцитов

Нейтропения

(подтип лейкопении)

снижение нейтрофилов в крови

- легкая (1000–500/мкл)

- умеренная - (500–1000/мкл)

- тяжелая (<500/мкл)

- Фебрильная нейтропения

- внезапное (в течение часов,

иногда десятков минут

повышение $T^{\circ} > 38,5^{\circ}C$, на фоне

- снижения абсолютного числа
циркулирующих нейтрофилов
< 500/мкл,

или абсолютного числа
гранулоцитов < 1000/мкл.

Особенности нейтропенического сепсиса

- Частота после инвазивной миелосупрессивной химиотерапии – 70-100%
- Частое отсутствие первичного очага инфекции и скудность клинических проявлений при нейтропении.
- В большинстве случаев сочетается с тромбоцитопенией и геморрагическим синдромом
- Часто вызывается микроорганизмами, редко встречающимися у больных без иммунной дисфункции.
- Скоротечность: быстрое развитие полиорганной недостаточности и септического шока
- Внутригоспитальная смертность
1998 – 2003 - 60,0%
2004 – 2008 - 43,1 %

Neutropenic sepsis: prevention and management of neutropenic sepsis in cancer patients',
National Collaborating Centre for Cancer for NICE (September 2012)

Legrand M et al. Survival in neutropenic patients with severe sepsis or septic shock.

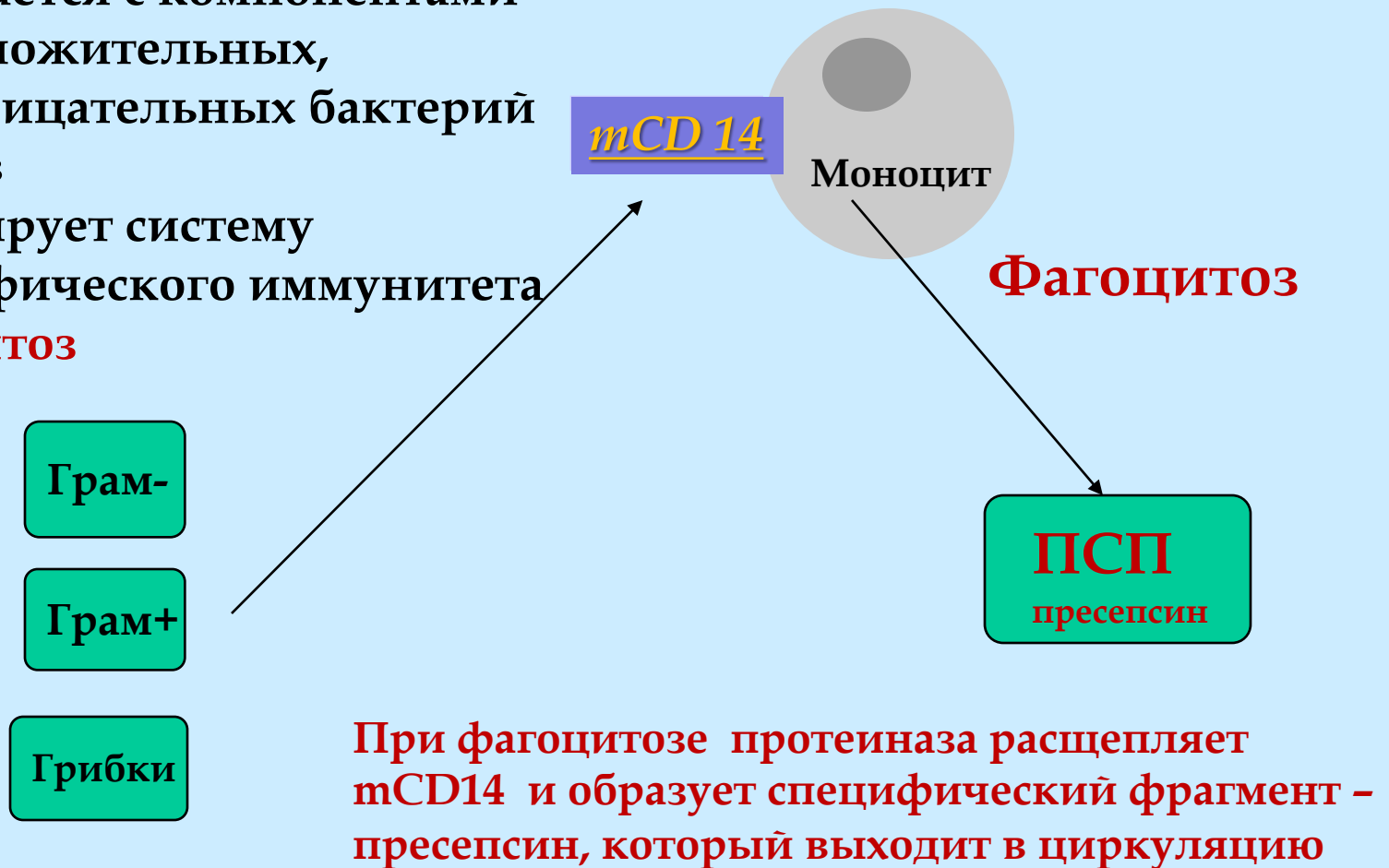
Crit Care 2012 Jan;40(1):43-9

Как образуется пресепсин

mCD14 – мембранный рецептор моноцитов

- связывается с компонентами
- грамположительных,
- грамотрицательных бактерий
- грибов

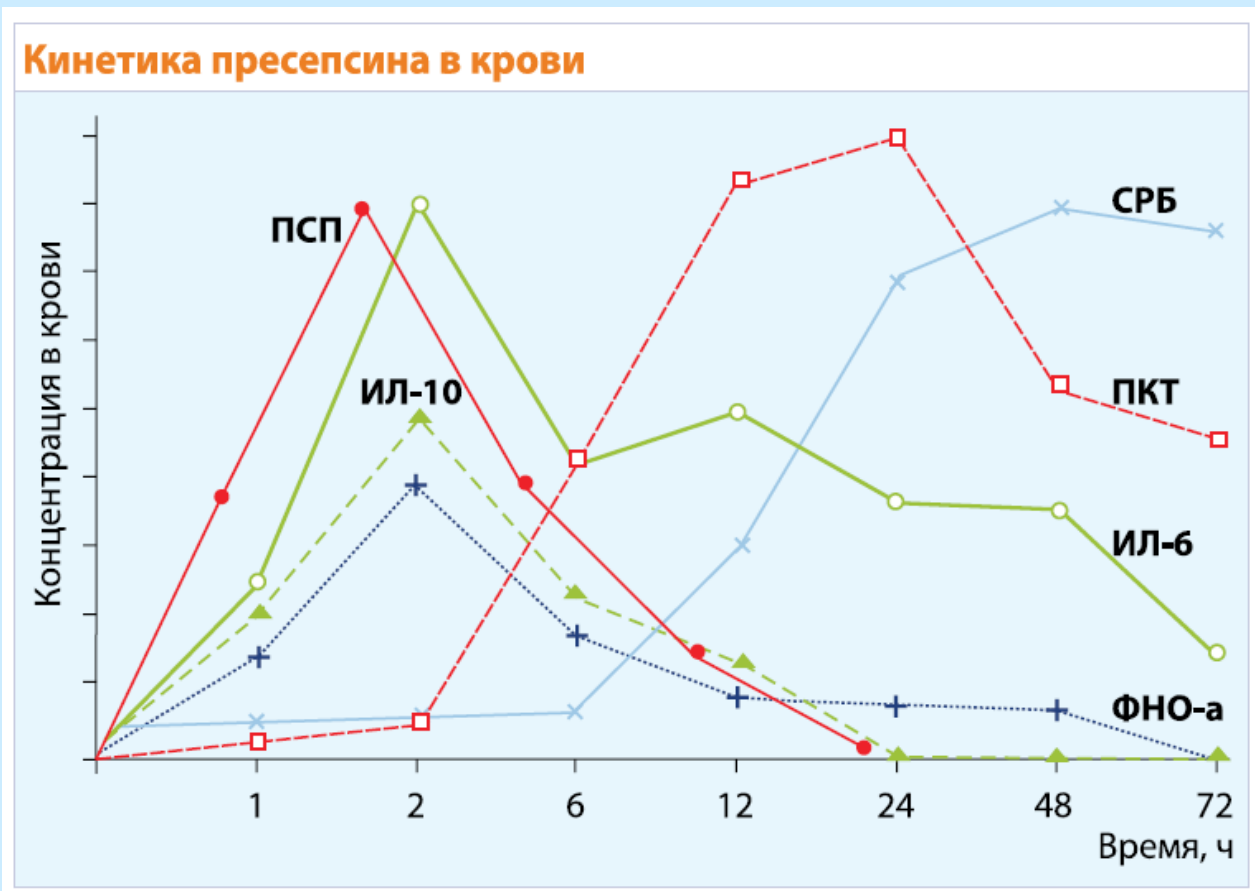
и активирует систему
неспецифического иммунитета
и фагоцитоз



При фагоцитозе протеиназа расщепляет mCD14 и образует специфический фрагмент – пресепсин, который выходит в циркуляцию

Динамика пресепсина при развитии сепсиса

Пресепсин резко повышается ещё до повышения ИЛ-6, ПКТ и СРБ

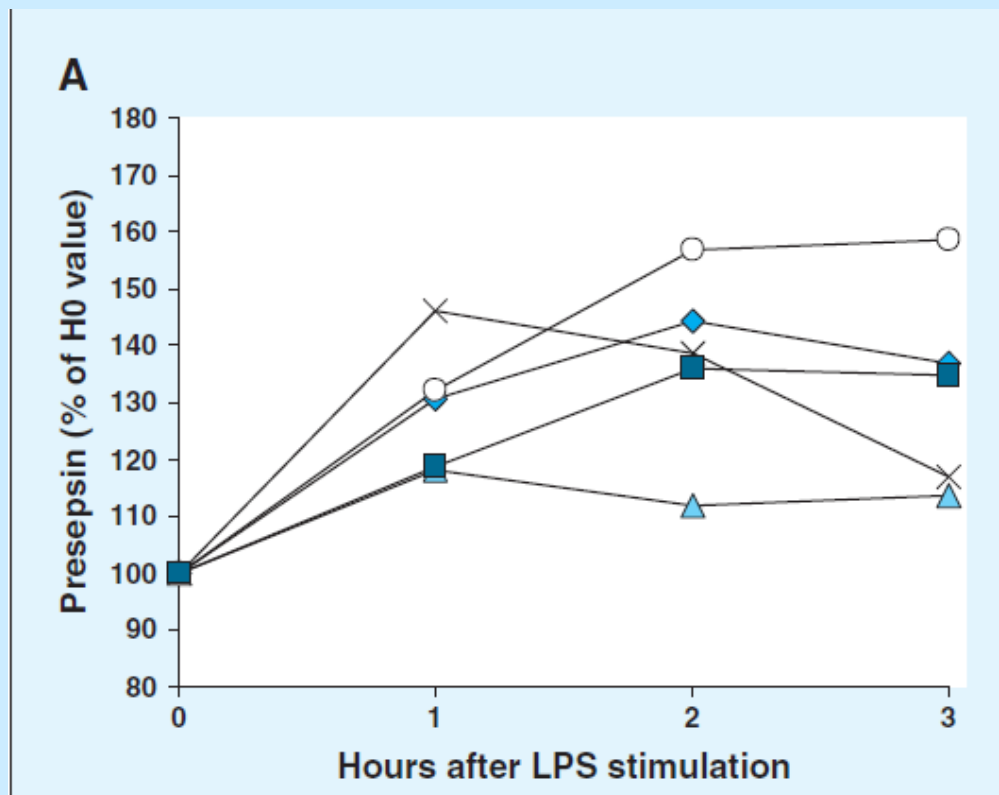


Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272

Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

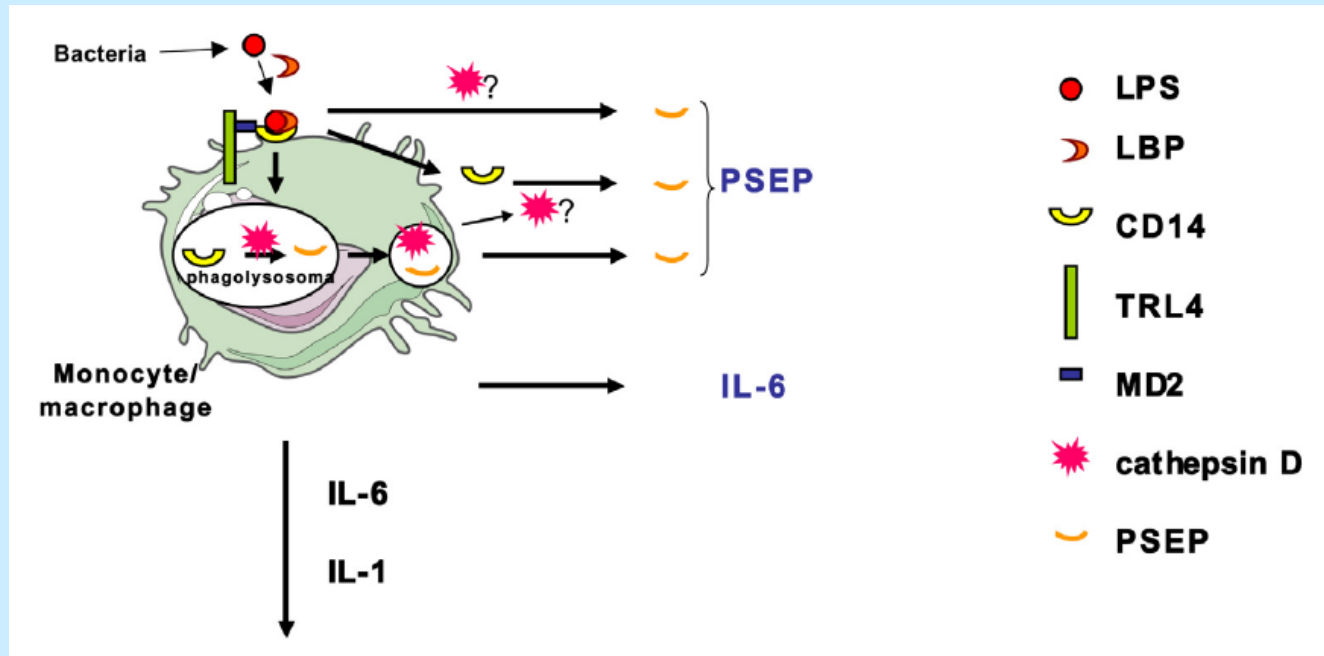
Скорость образования ПСП *in vivo*, после стимуляции стерильным препаратом ЛПС

Здоровые добровольцы



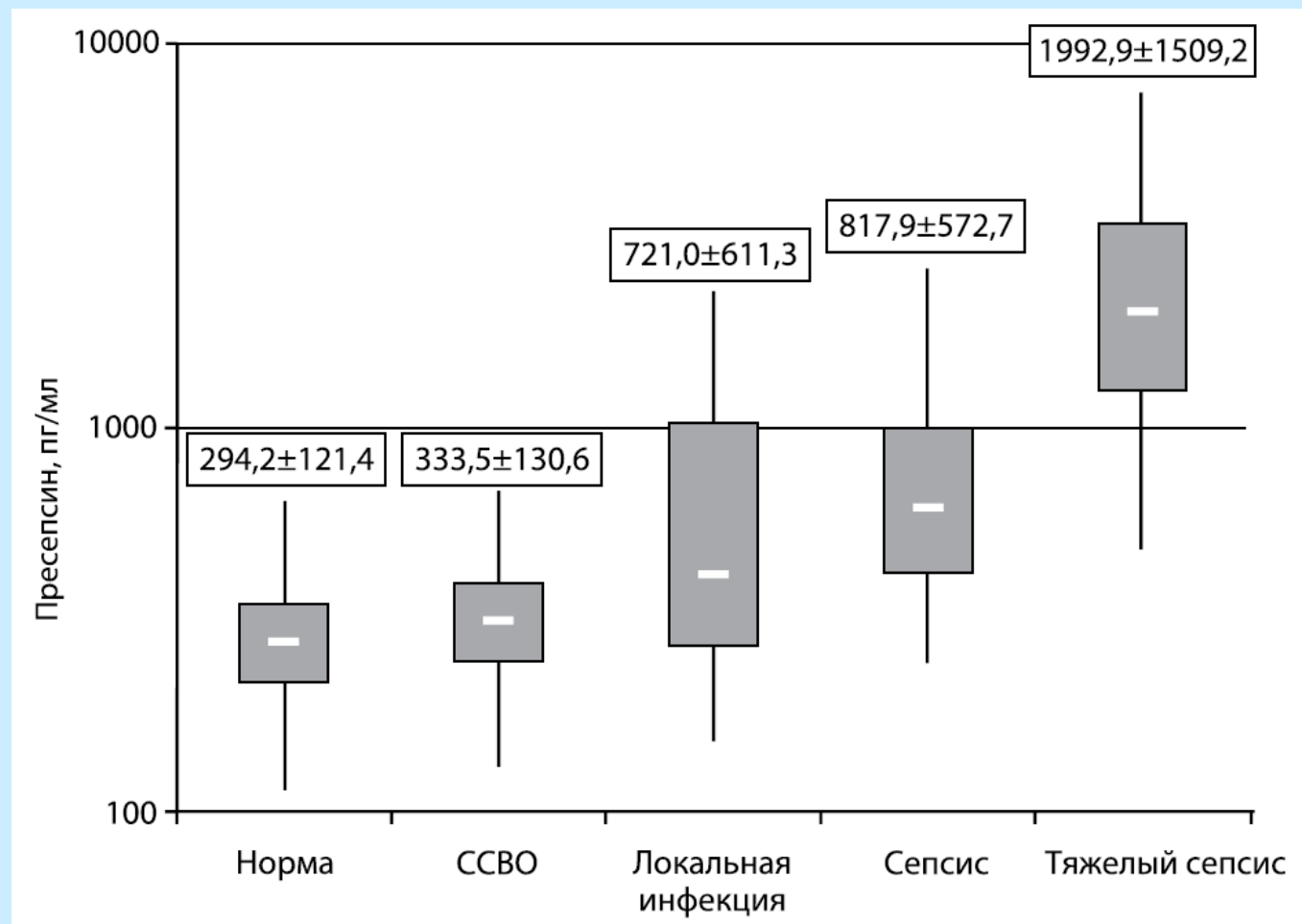
Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. Clin Chim Acta, 2016,74(1):93-7

ПСП – маркер реакции врожденного иммунитета на сепсис



«ПСП – маркер начальной фазы системной инфекции.
Циркулирующий ПСП –
свидетель активации моноцитов-макрофагов
в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки)».

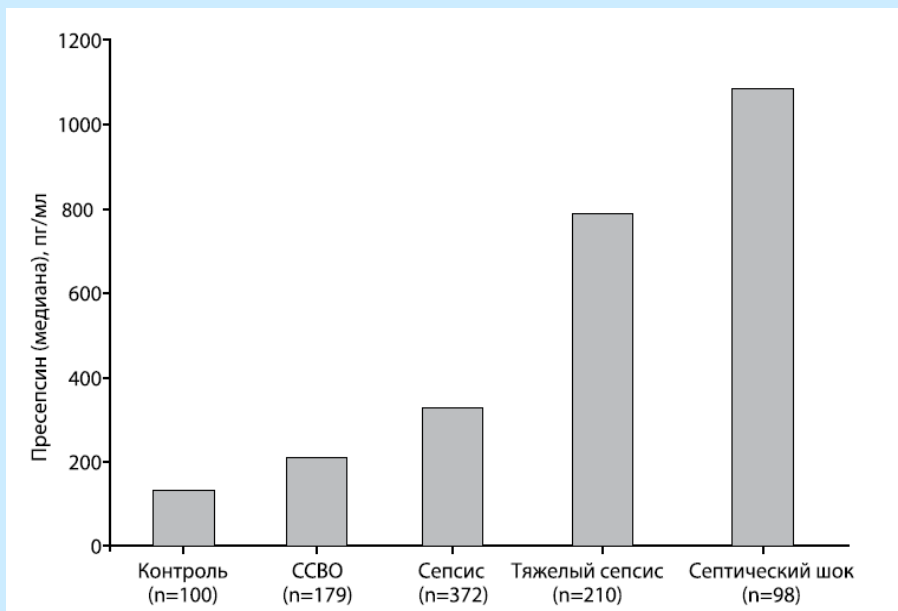
ПСП при разных патологических состояниях



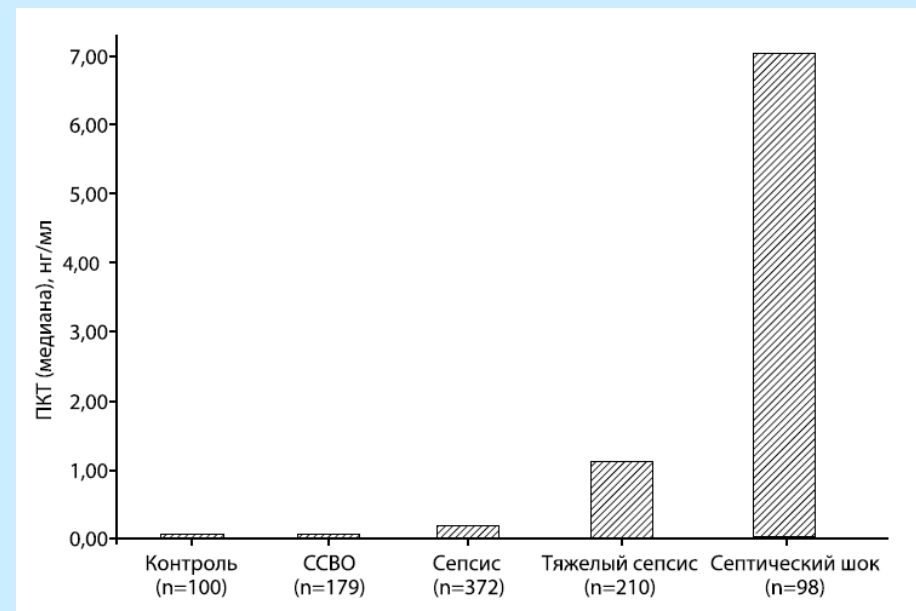
Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011;17(6):764-9.

Чувствительность ПСП и ПКТ к ССВО и к сепсису различной тяжести

ПСП



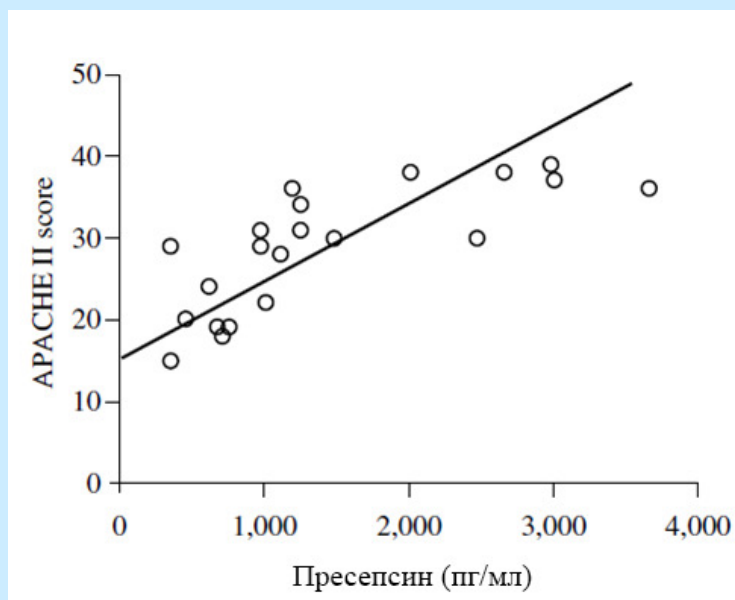
ПКТ



**ПСП, в отличие от ПКТ, повышается
на ранних стадиях развития сепсиса**

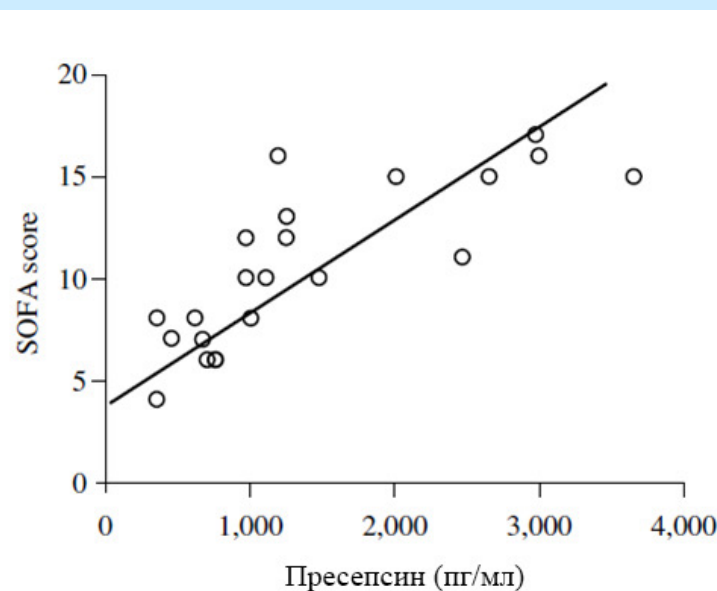
Связь между уровнями пресепсина и показателями по шкале APACHE II и SOFA

APACHE II



APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

SOFA

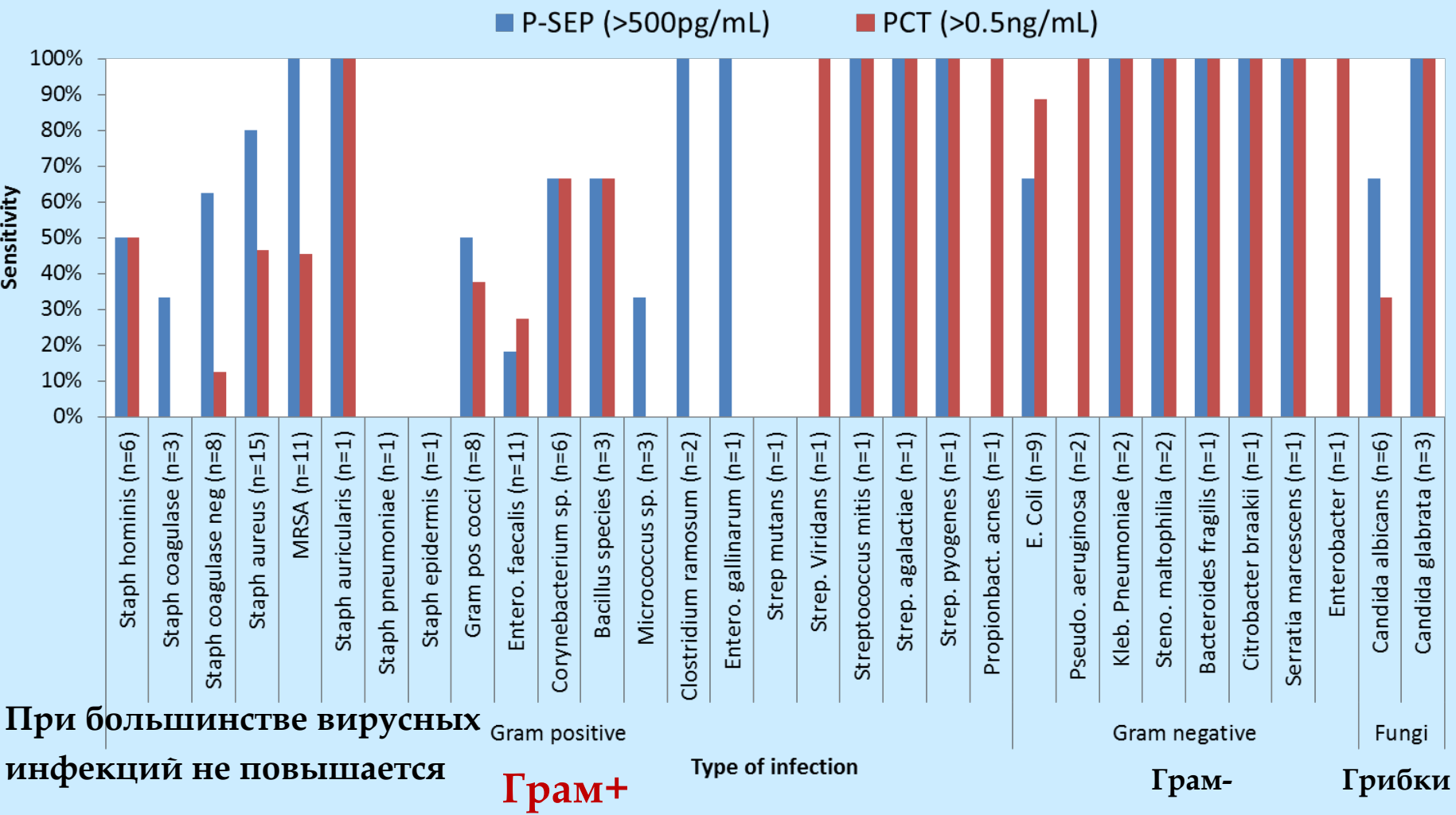


SOFA - шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / Динамическая оценка органной недостаточности

Чувствительность ПСП и ПКТ к инфицирующим микроорганизмам

Чувствительность ПСП к грам+ инфекциям выше, чем у ПКТ

Sample: EDTA plasma sample collected before or after blood culture positive



Reference: LSI medience in-house evaluation result

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

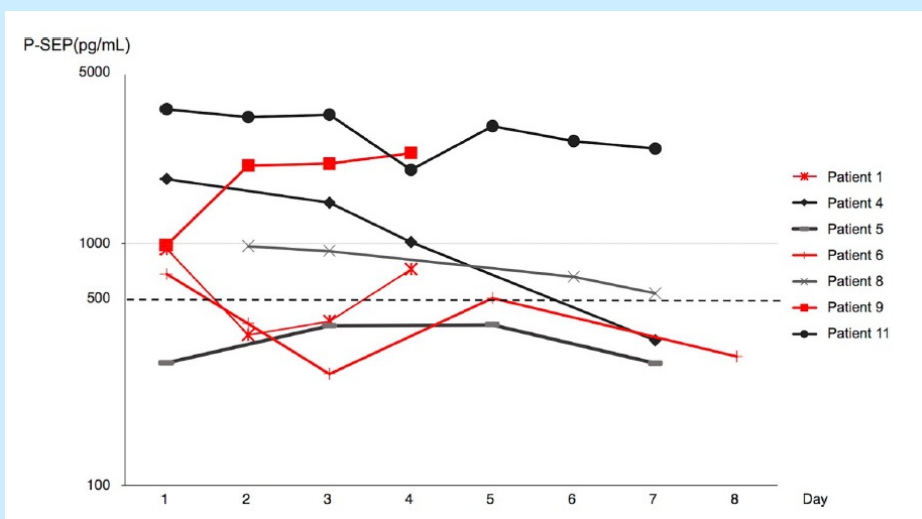
Table 1. Background characteristics of 11 patients with fungal bloodstream infection.

	Age (years)	Sex	Isolates	Underlying diseases	Antifungal drugs	Clinical outcomes
1	88	F	<i>C. tropicalis</i>	extensive burn	MCFG/CPFG/FLCZ/L-AMB	survived
2	74	M	<i>C. tropicalis</i>	post treatment of invasive pneumococcal infection	MCFG	died (day 50)
3	37	F	<i>C. guilliermondii</i>	ulcerative colitis	F-FLCZ	survived
4	80	M	<i>C. albicans</i>	diabetes, peripheral arterial disease, infectious leg ulcer*	MCFG	survived
5	74	F	<i>C. parapsilosis</i>	ulcerative colitis, diabetes	F-FLCZ	survived
6	35	F	<i>C. parapsilosis</i>	intestinal pseudoobstruction	F-FLCZ	survived
7	41	F	<i>C. tropicalis</i>	acute myelogenous leukemia (post cord blood cell transplantation and remission), drug-induced lung injury, diabetes, chronic renal failure	MCFG	died (day 1)
8	80	M	<i>C. albicans</i>	pyogenic spondylitis, iliopsoas abscess	MCFG/FLCZ/L-AMB	died (day 81)
9	34	M	<i>Trichosporon spp.</i>	acute lymphoid leukemia, chronic renal failure, chronic heart failure, neutrophil aplasia	CPFG/L-AMB	died (day 4)
10	51	F	<i>C. albicans, C. glabrata</i>	systemic lupus erythematosus, short bowel syndrome	MCFG	survived
11	75	F	<i>C. albicans, E. faecium*</i>	post treatment of ventilator-associated pneumonia, chronic heart failure, chronic renal failure (on hemodialysis)	MCFG	survived

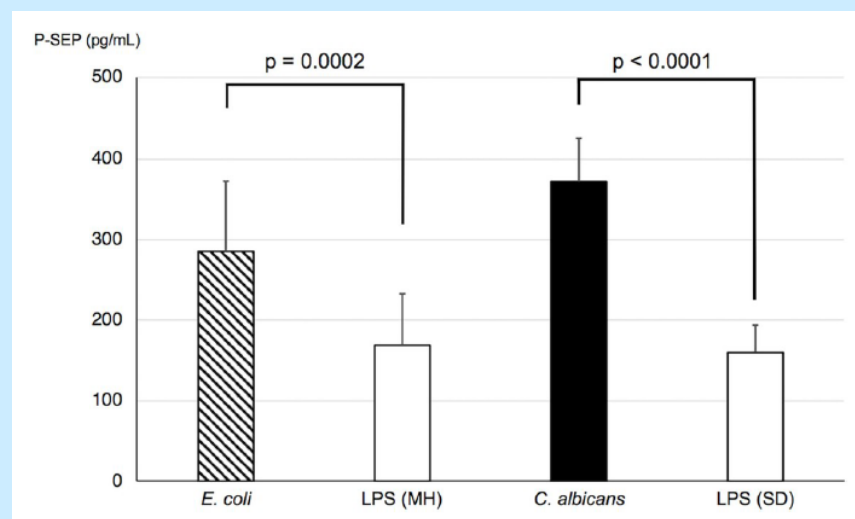
Уровни при фунгемии
 СРБ (мг/дл) 8,6 (0,2–16,6)
 ПКТ (нг/мл) 0,5 (0,1–11,5)
 ПСП (пг/мл) 975 (748–3591)

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

Динамика ПСП при благоприятном и **неблагоприятном** течении сепсиса, первая неделя инфекции



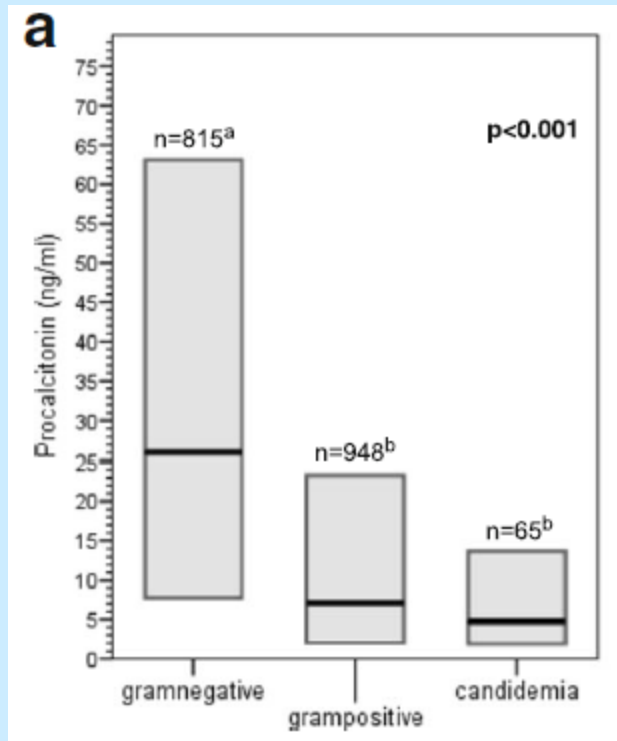
Уровни ПСП в контрольной цельной крови, инкубированной 3 ч с *C. albicans* и *E. coli*



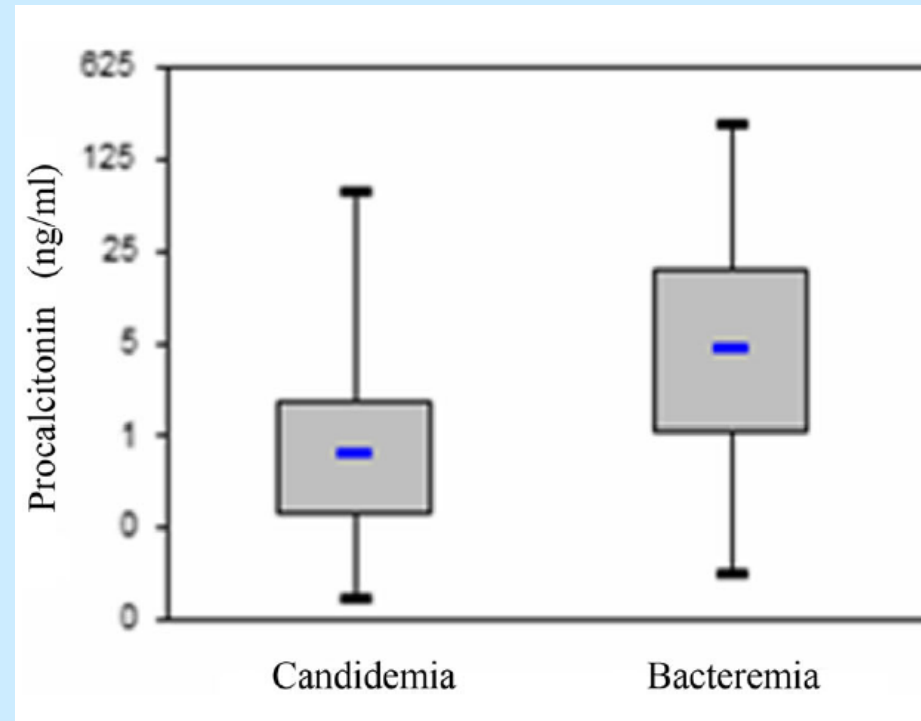
Степень повышения ПСП при фунгемии связана с тяжестью инфекции, при этом ПСП превосходит аналогичные диагностические характеристики ПКТ и СРБ и может применяться как маркер сепсиса, вторичного по отношению к грибковой инфекции.

При грибковых инфекциях ПКТ повышается незначительно

Уровни ПКТ при бактериальном и грибковом сепсисе



Thomas-Rüddel DO, et al. Influence of pathogen and focus of infection on Procalcitonin values in sepsis patients bacterial sepsis or candidemia. Crit Care 2018;22:128

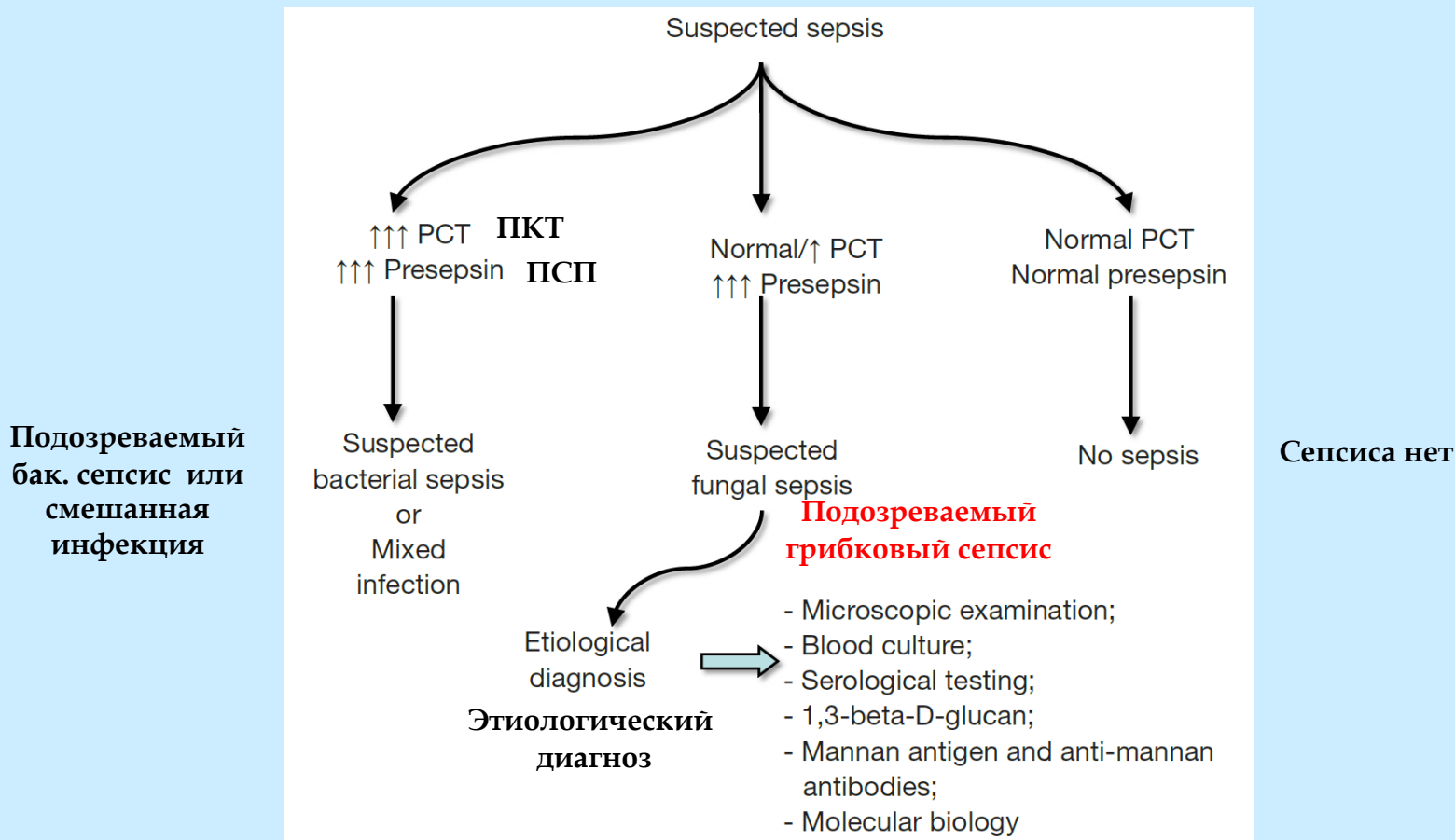


Pieralli F, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. Intern Emerg Med 2017;12:629-35.

Можно ли применять пресепсин для скрининга инвазивных грибковых инфекций?

Примерный алгоритм параллельного измерения ПКТ и ПСП

Подозреваемый сепсис



Биомаркеры для диагностики сепсиса у пациентов с ССВО, мета-анализ

Table 1 Research results of biomarkers with at least 4 references

Test	Studies	Cut-off	n	TP	FP	FN	TN	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
PCT	59	0.96 (0.5, 1.7) ng/ml ^a	7376	3173	847	1060	2296	0.85 [0.82, 0.88]	0.79 [0.75, 0.83]	0.78 [0.74, 0.81]
CRP	45	84 (38, 140) mg/l	5654	2356	719	1014	1565	0.77 [0.73, 0.81]	0.75 [0.69, 0.79]	0.67 [0.58, 0.74]
IL-6	22	138 (75, 220) pg/ml	3450	1376	403	625	1046	0.79 [0.75, 0.82]	0.72 [0.63, 0.80]	0.73 [0.67, 0.79]
sTREM-1	8	123 (635, 594) pg/ml	831	406	82	126	217	0.85 [0.82, 0.88]	0.78 [0.66, 0.87]	0.78 [0.65, 0.87]
Presepsin	9	600 (415, 647) pg/ml	1510	777	155	168	410	0.88 [0.85, 0.90]	0.84 [0.79, 0.88]	0.77 [0.68, 0.84]
LBP	5	30 (24.35, 32) µg/ml	1136	305	208	191	432	0.71 [0.67, 0.75]	0.62 [0.53, 0.71]	0.70 [0.59, 0.79]
CD64	4	–	558	300	13	76	169	0.96 [0.94, 0.97]	0.87 [0.75, 0.94]	0.93 [0.87, 0.96]

TP true positive, *FP* false positive, *FN* false negative, *TN* true negative

^a Median (25% percentiles, 75% percentiles)

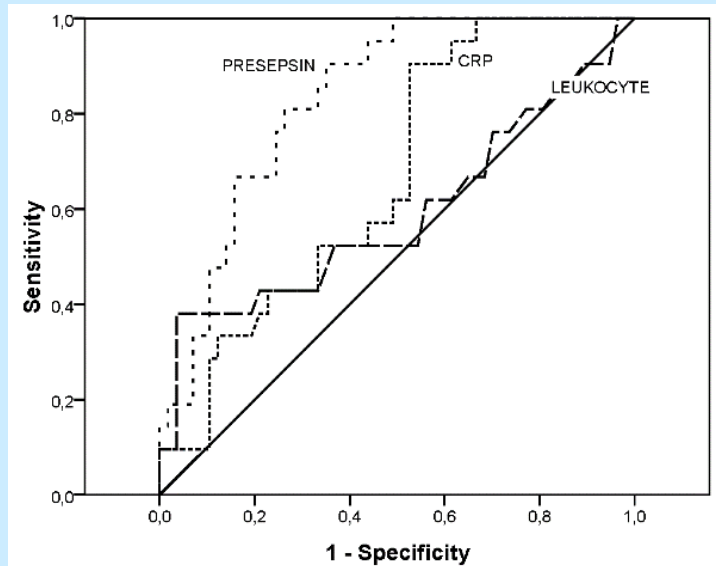
Liu Y et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis.

Springerplus. 2016 Dec 12;5(1):2091.

Полезность применения ПСП как диагностического и прогностического маркера сепсиса в ежедневной клинической практике

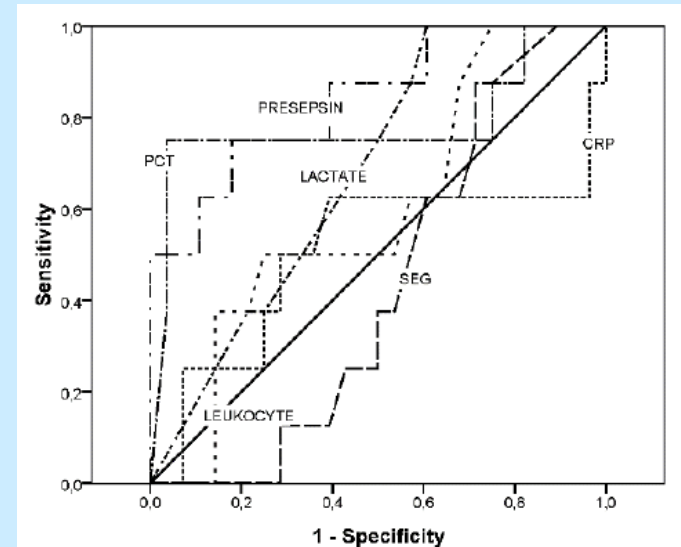
n= 54 с сепсисом, n=26 с асептическим менингитом,
Измерение: ПСП, СРБ, ПКТ, лактат, лейкоциты на 2-ой, 3-ий и 7-ой день.

AUC ROC для прогнозирования сепсиса



ПСП – лучший предиктор для дискриминации
между сепсисом и вирусной инфекцией

AUC ROC для прогнозирования
тяжести сепсиса



ПСП –лучший маркер для дискриминации
между сепсисом и септическим шоком

Проблемы, связанные с СРБ и ПКТ

- *СРБ – неспецифический маркер воспалений, не дифференцирует «стерильные» от инфекционных.*
- *«Ложно положительный ПКТ».* Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ при массовой гибели клеток (тяжелые травмы, хирургия, ожоги) после которых ПКТ повышается и, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней, в течение которых уверенно диагностировать сепсис весьма проблематично.
- *«Ложно отрицательный ПКТ».* На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, ПКТ низкий и находится в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса “on-line”.

Пресепсин – предиктор развития септической полиорганной недостаточности

Многоцентровое исследование, 997 пациентов, поступивших в 40 различных ОИТ с признаками сепсиса и септического шока

**ПСП при поступлении у всех пациентов - 946 (492-1887) пг/мл,
3 группы пациентов согласно терцилям ПСП (пг/мл) :**

1. <597; 2. 597-1397; 3. >1397

Высокий ПСП при поступлении наиболее сильно связан с последующим:

- Повышением сывороточного креатинина,**
- Повышением лактата**
- Снижением гемоглобина,**
- Снижением выхода мочи,**
- Развитием иммунодефицитности (распространением инфекции из первичного очага или иммунным параличом)**

Мониторинг ПСП в первые 7 дней – хороший индикатор:

- эффективности антибиотикотерапии**
- длительности антибиотикотерапии**

Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2014 Oct 16

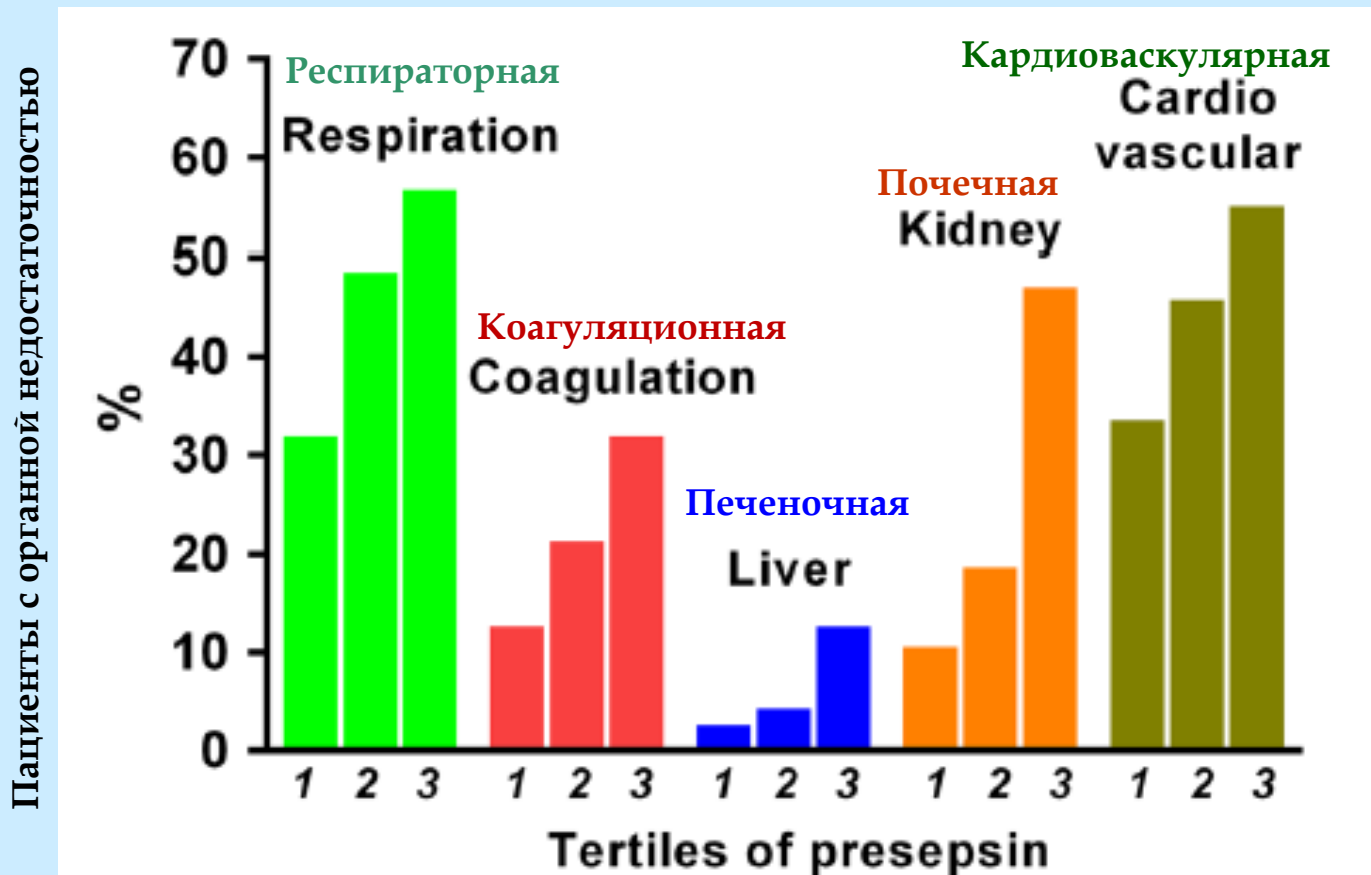
Исходные уровни ПСП определяют тяжесть полиорганной недостаточности и прогноз

Уровни ПСП пг/мл, тертили	<597	597-1397	>1397
Положительные гемокультуры, (%)	22,5	30,3	42,3
SOFA , баллы	4,0-7,0	5,0-9,0	7,0-11,0
Шок , (%)	47,2	59,7	62,3
Внутрибольничная смертность, (%)	13,1	33,4	43,1
90-дневная смертность, (%)	24,8	33,9	58,4
ИВЛ, (%)	75,3	80,9	81,8
Иммунодефицитность, (%)	8,1	15,3	15,4
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,23 ± 0,87	1,82 ± 1,45	2,88 ± 1,91
Выход мочи, мл/ч	88,1 ± 70,8	83,1 ± 74,1	56,1 ± 60,8
Гемоглобин, г/дл	11,4 ± 2,1	10,9 ± 1,9	10,5 ± 1,8
Лактат, ммоль/л	2,5 ± 2,1	3,3 ± 2,9	3,8 ± 3,0
Билирубин сыворотки, (мг/дл)	0,96 ± 0,87	1,18 ± 1,07	2,00 ± 3,03
Количество тромбоцитов, (10 ⁹ /л)	215,7 ± 131,5	181,4 ± 117,9	167,0 ± 135,6

Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2014 Oct 16

Исходные уровни ПСП и тяжесть органной недостаточности

Терцили, (пг/мл): 1. <597; 2. 597-1397; 3. >1397



Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial.

Intensive Care Med. 2014 Oct 16

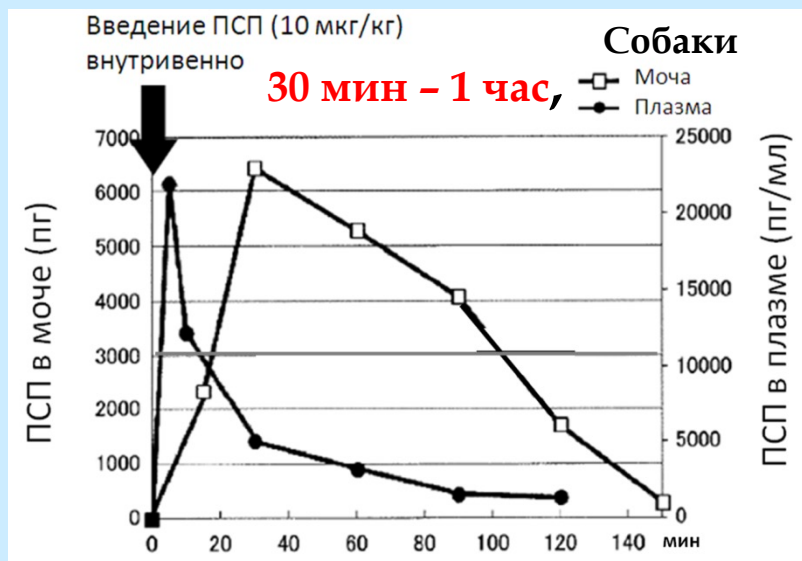
При остром повреждении почек
и отсутствии инфекции
уровни ПКТ и ПСП повышаются
из-за снижения клиренса

Пограничный уровень ПСП

для диагностики сепсиса при ОПП ~ **> 1500 пг/мл**

Пресепсин при мониторинге

Время полувыведения пресепсина: значение для мониторинга



Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. European Patent Application EP 2 711 71

Кролики,
экспериментальный
сепсис,
Время полувыведения
4-5 часов
«The half life of Presepsin
in plasma is 4-5 hours»

M. Nakamura, et al. "Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model," Critical care (London, England), vol. 12, no. Suppl 2, p. P194, 2008.

Время полувыведения ПКТ - 25-30 ч

ПСП в мониторинге антибиотикотерапии

Useful to monitor antibiotic application

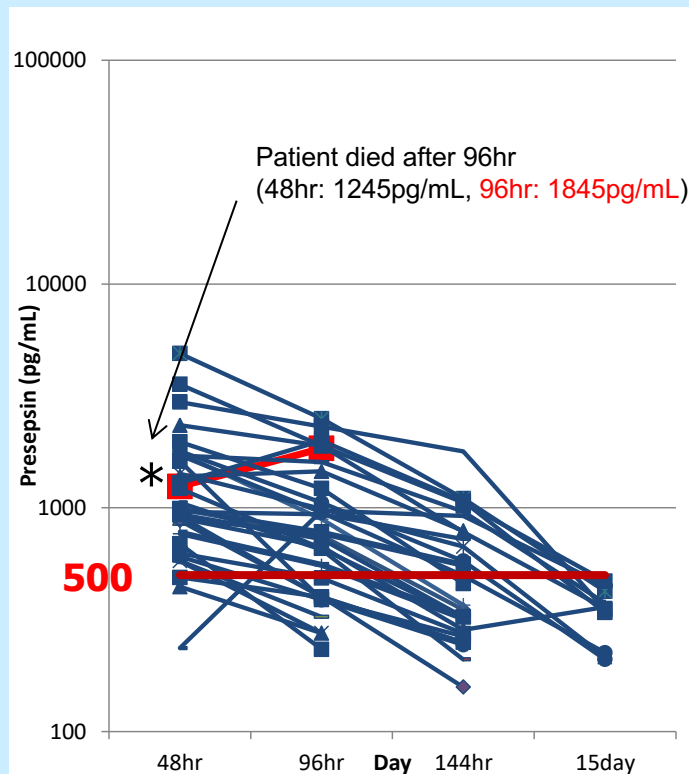
Трансплантация и абдоминальная хирургия, положительные гемокультуры

Subject: Transplant and abdominal surgery patients who confirmed infection (positive blood culture)

The transition of presepsin levels with patient group administrated with optimal antibiotic and changed antibiotic were shown in the following.

А) Оптимальный антибиотик

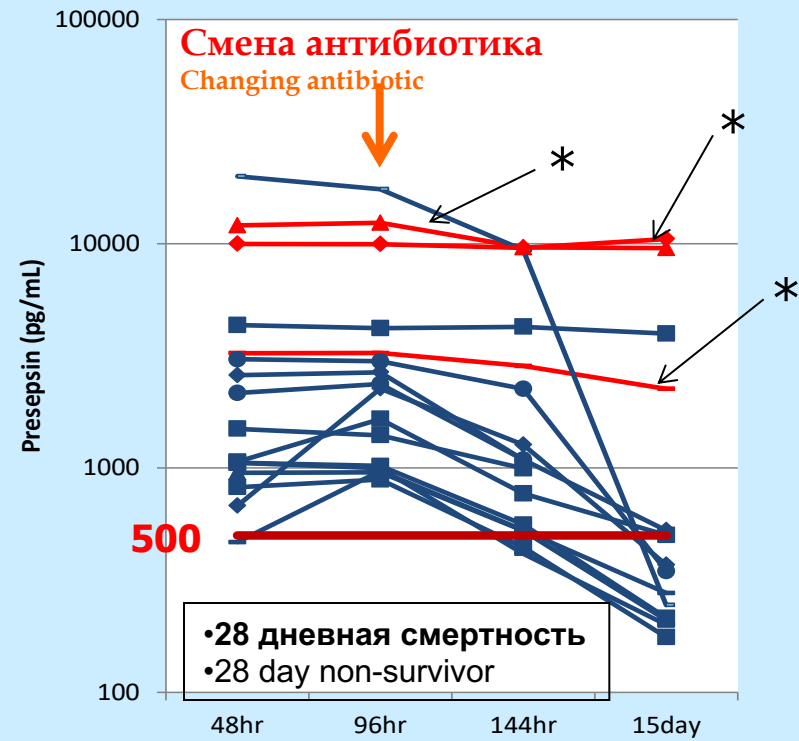
Patient group administrated
with optimal antibiotics (n=34)



Presepsin values decreased by the appropriate use of antibiotic

В) Смена антибиотика

patient group changed Antibiotics(n=16)



Динамика ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом согласно шкале SOFA

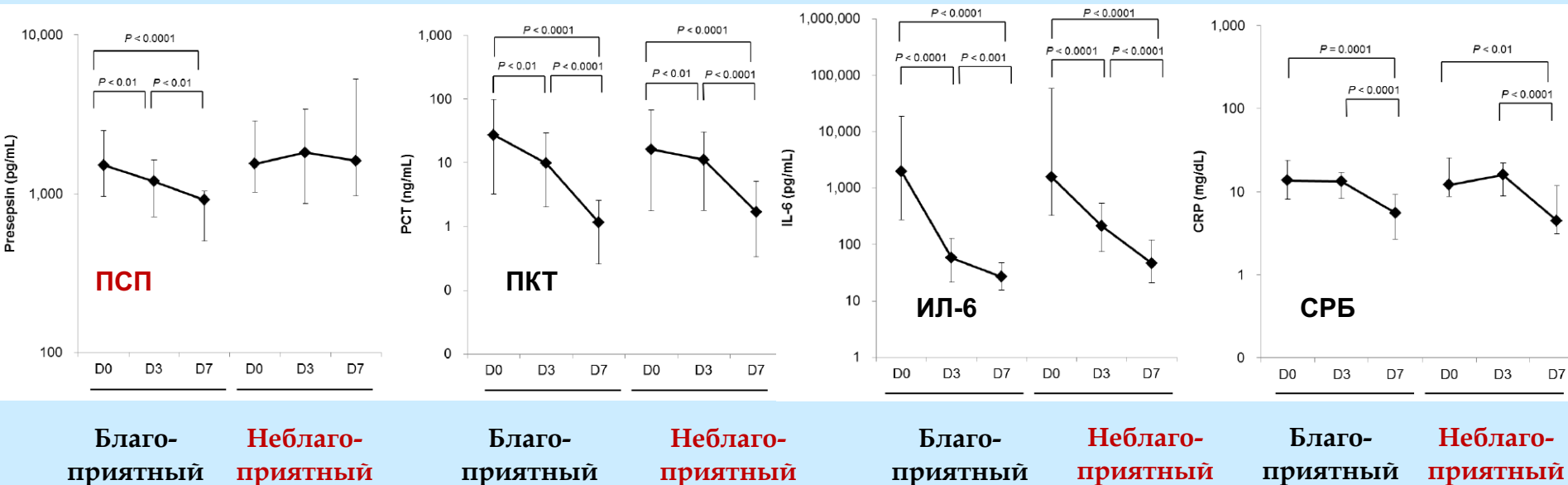
103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок

Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы

с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6 СРБ при поступлении, на 1, 3, 5 и 7 день.

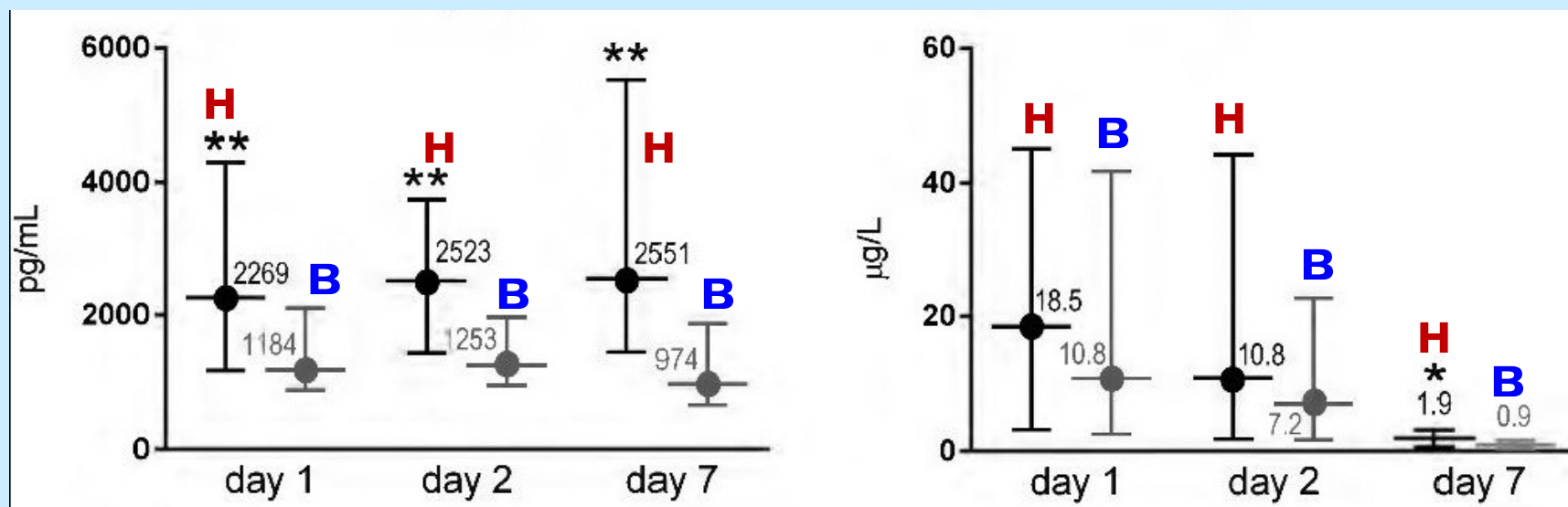


Endo S et al Prepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2013 Dec 1

Динамика ПСП и ПКТ у выживших и невыживших септических пациентов

ПСП

ПКТ



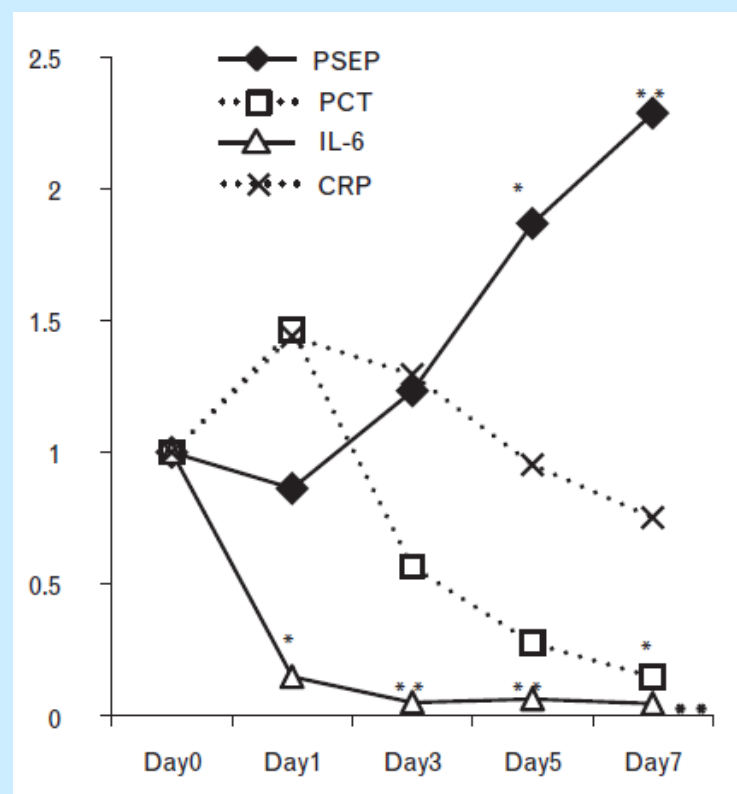
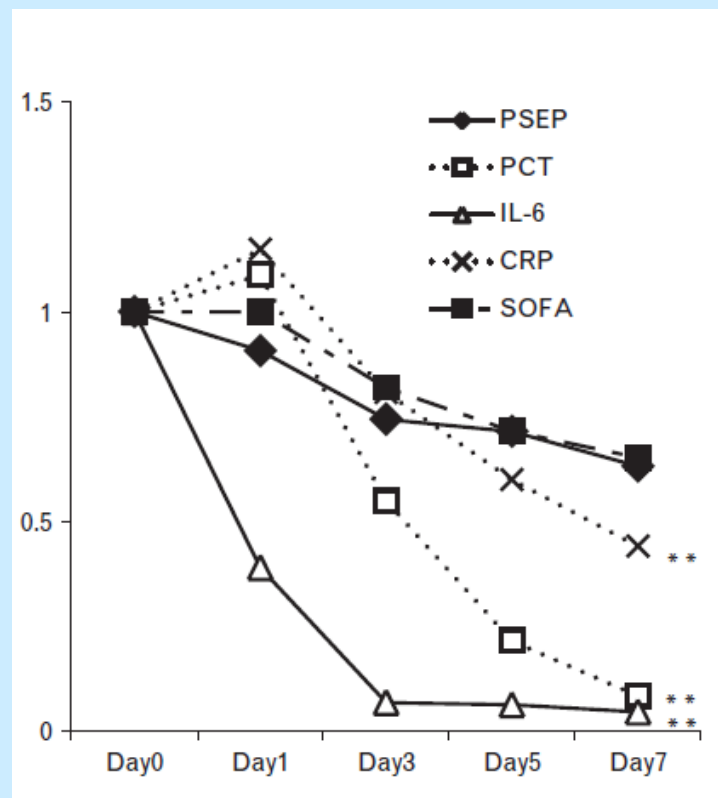
Masson S et al. , Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial. Crit Care. 2014 Jan

Динамика ПСП, ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и баллов по шкале SOFA

У выживших

У невыживших

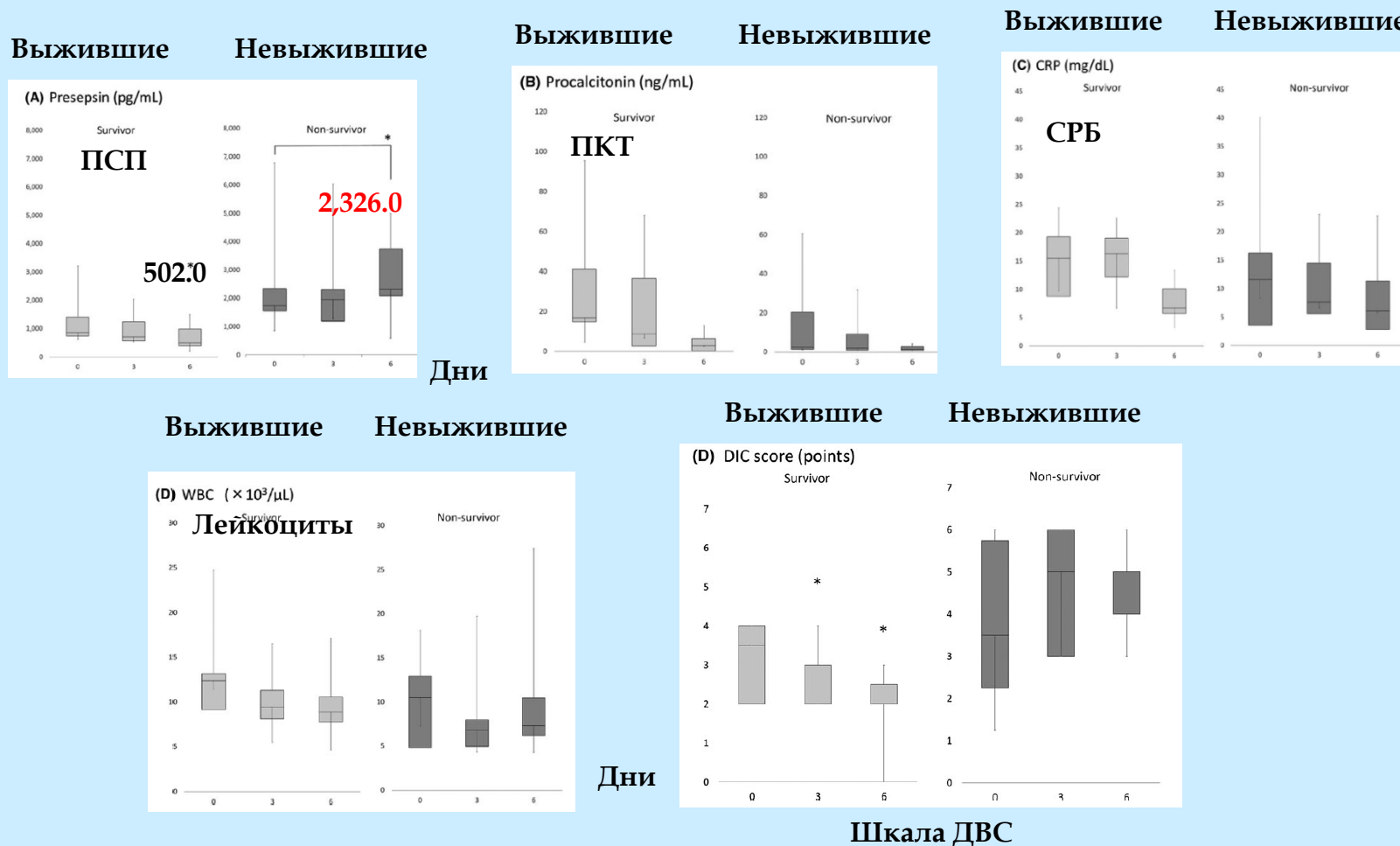
Относительная концентрация маркера (медиана)



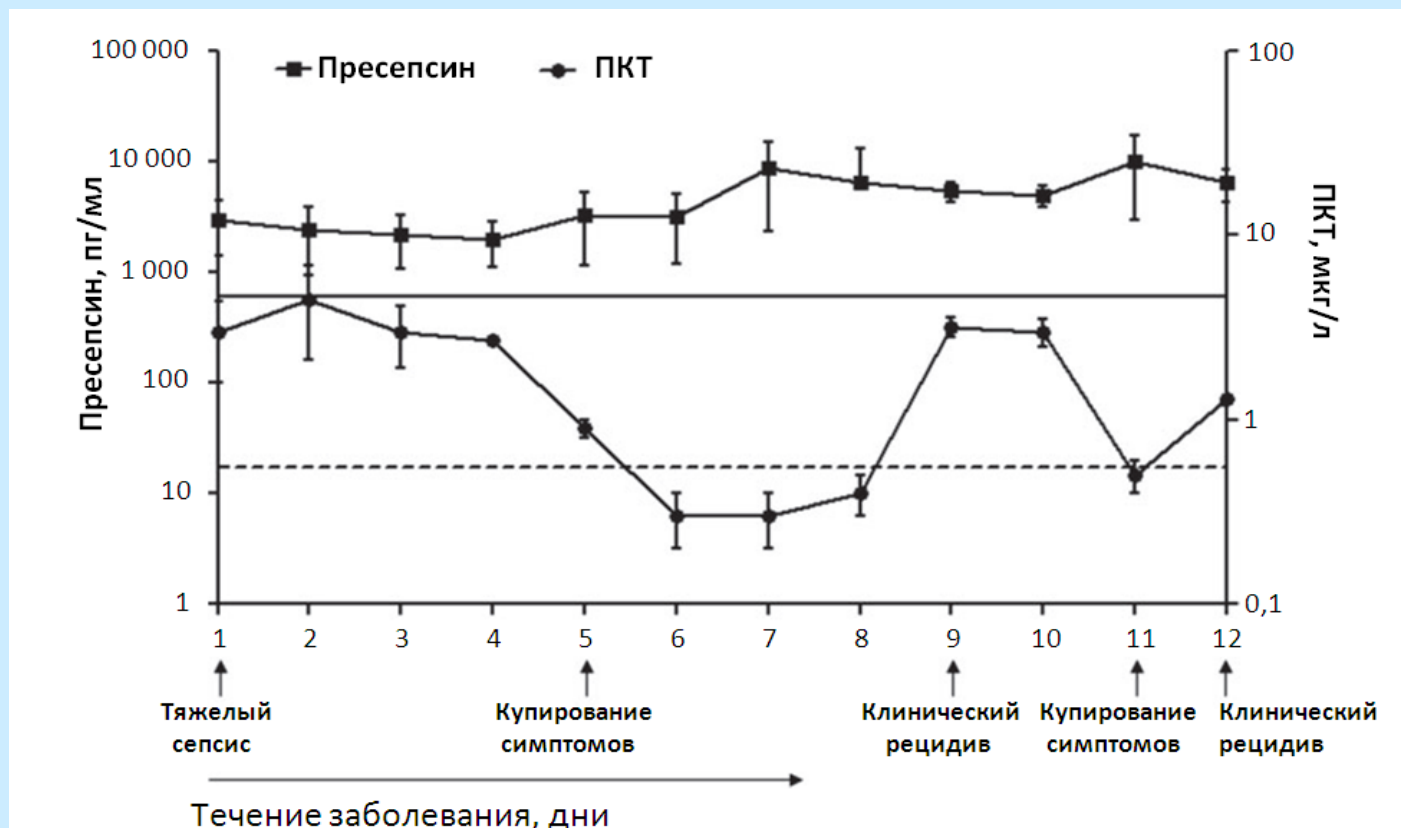
Только уровни ПСП отражают реальную динамику тяжести сепсиса и коррелирует со значениями SOFA

Takahashi G et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. Eur J Anaesthesiol. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]

Динамика ПСП, ПКТ и СРБ у выживших и невыживших: повышение ПСП связано с повышением риска коагулопатии



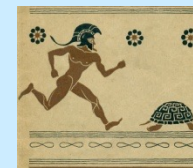
При купировании клинических симптомов сепсиса динамика пресепсина (в отличие от динамики прокальцитонина) прогнозирует рецидив сепсиса



Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study.[Clin Chem Lab Med 2014;

**«Максимальные уровни пресепсина
могут подать клиницисту сигнал тревоги,
чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию
и тщательно проводил мониторинг
состояния здоровья септического пациента
*даже после исчезновения клинических симптомов
и возвращения уровней ПКТ к норме»***

Когда параллельно измеренные уровни ПСП и ПКТ могут не совпадать



ПСП высокий, ПКТ – низкий. При развитии сепсиса ПСП начинает повышаться через-30-60 мин после появления в кровотоке бактерий и/или грибов, ПКТ – через 6-12 ч после появления только бактерий.

ПСП – низкий, ПКТ высокий. В течение 2-3 дней после «стерильных» хирургии, травм и ожогов ПКТ повышается при отсутствии инфекции, ПСП – только при развитии инфекции.

ПСП снижается, ПКТ – высокий. При мониторинге антибиотикотерапии, если она эффективна – ПСП снижается в течение часов, ПКТ – в течение суток.

ПСП высокий, ПКТ низкий. На относительно поздних стадиях сепсиса ПКТ и СРБ могут снижаться вне зависимости от его тяжести, ПСП адекватно отражает тяжесть сепсиса и коррелирует с баллами по шкалам qSOFA, SOFA и APACHE II.

**ПСП в диагностике и мониторинге
септических осложнений
онкологических заболеваний**

Диагностическое значение ПСП у онкогематологических септических пациентов с лейкопенией

27 онкогематологических пациентов

с лейкопенией (лейкоциты $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)

15 – септический шок, 12 – без инфекций.

Уровни ПСП (пг/мл, дни)

У выживших и невыживших:

1-ый день – достоверно не различались

2-ой – 2208 против 4790,

3-ий – 2085 против 4920,

7-ой – 993 против 7972.

Уровни ПСП коррелировали с

- уровнями ИЛ-6, СРБ,

- баллами по SOFA и APACHE II,

не коррелировали с ПКТ

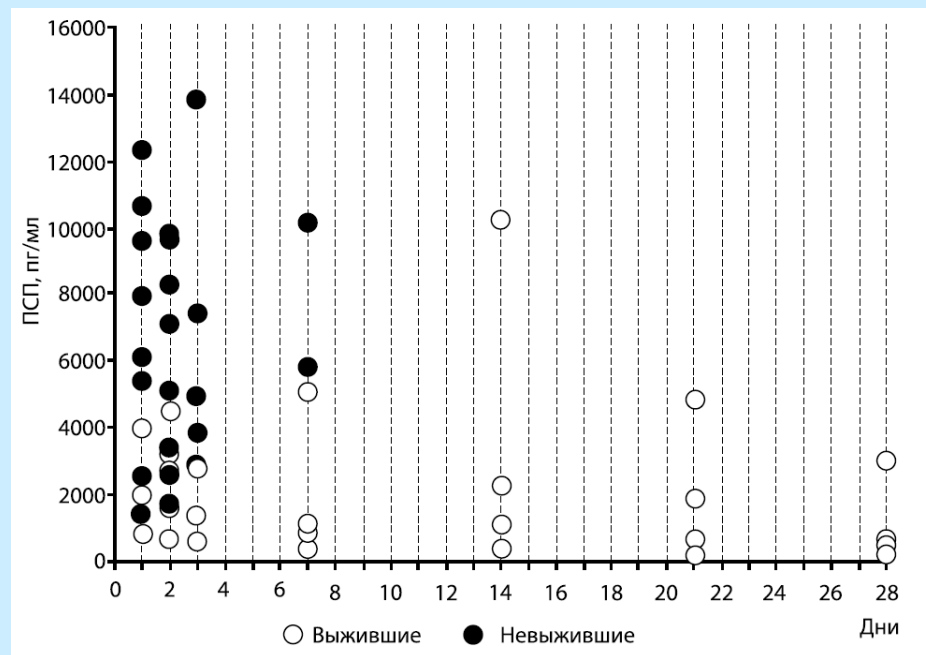
и количеством лейкоцитов.

«Несмотря на лейкопению, плазменные

уровни ПСП могут применяться для

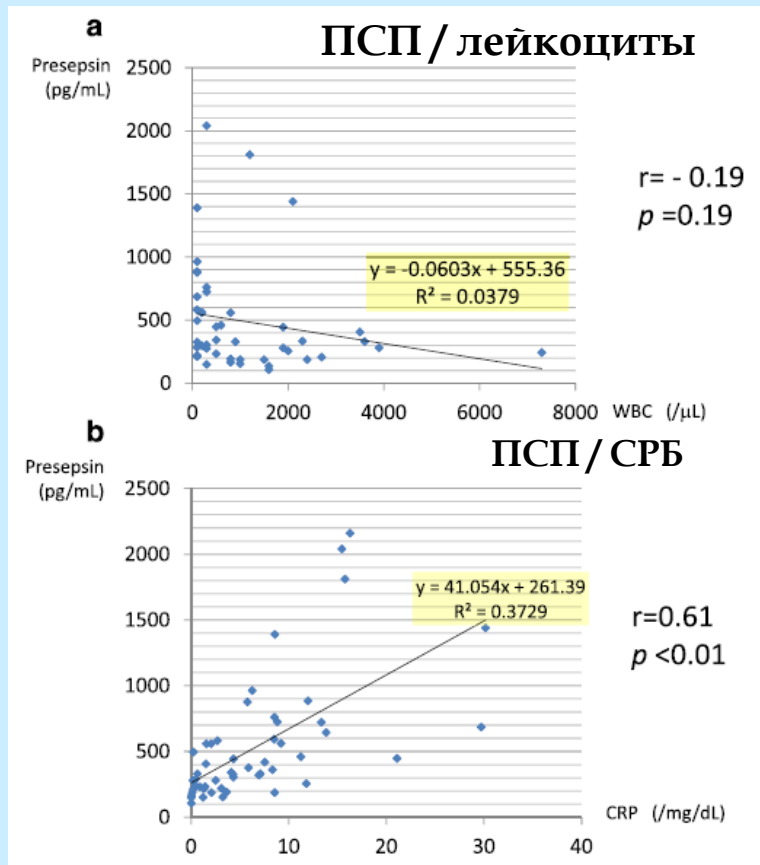
оценки тяжести септического

шока и дисфункции органов"

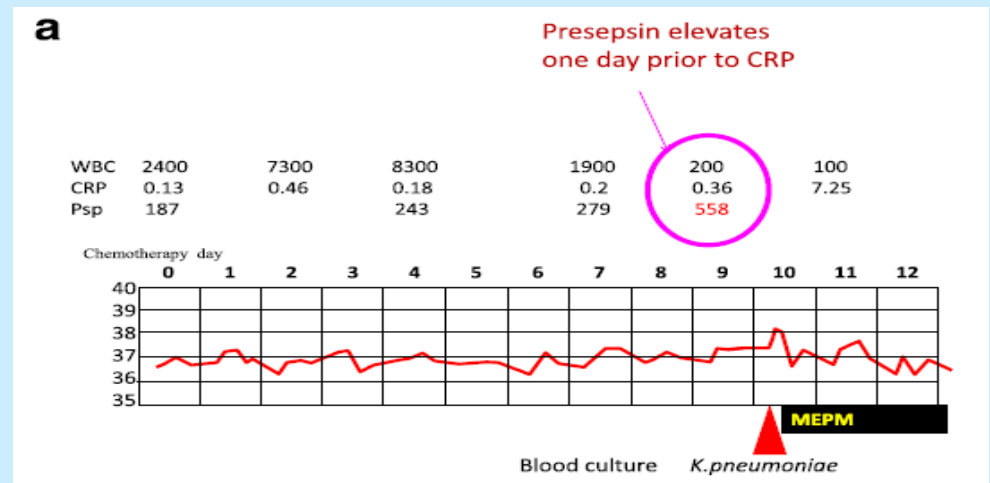


Makarova P, Galstyan G, Krechetova A et al. USEFULNESS OF PRESEPSIN (PSP) FOR ASSESSMENT OF SEPSIS IN LEUKOPENIC PATIENTS (PTS). 27th ANNUAL CONGRESS ESICM LIVES – BARCELONA, SPAIN – 27 SEPTEMBER–1 OCTOBER 2014. Abstract 0054

ПСП - ранний диагностический маркер тяжелой фебрильной нейтропении у онкогематологических пациентов



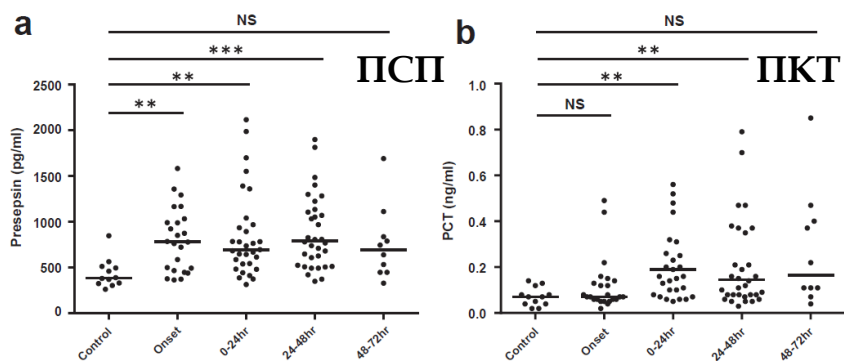
Показательный клинический случай.
ПСП повышается на день раньше, чем CRP



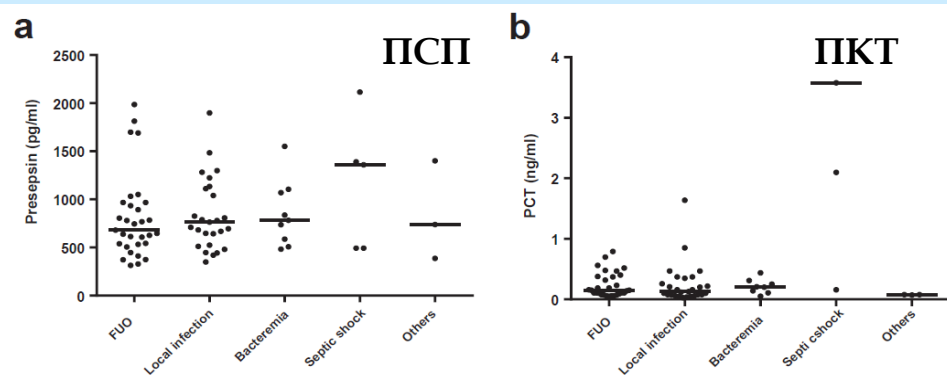
«ПСП надежный маркер ФН даже
при массивной химиотерапии и очень
низком количестве лейкоцитов»

Диагностическое значение ПСП у пациентов с гематологическими нарушениями и фебрильной нейтропенией

Динамика ПСП и ПКТ при развитии фебрильной нейтропении



Уровни ПСП и ПКТ при: лихорадке неясного генеза, локальной инфекции, bacteriemia, септическом шоке



Контроль - перед химиотерапией

Острый лейкоз, миелодиспластический синдром, злокачественная лимфома, другие.
Лечение: химиотерапия, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, трансплантациям собственных гемопоэтических стволовых клеток.

При фебрильной нейтропении ПСП может быть более ранним и чувствительным индикатором бактериальной инфекции, чем ПКТ

Koh H et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. J Infect Chemother (2016) Jul;22(7):466-71. ,

ПСП – маркер бактериальной инфекции у онкогематологических фебрильных пациентов

60 педиатрических пациентов:

острая лимфобластная лейкемия – 36; острая миелоидная лейкемия - 12;

неходжкинская лимфома - 10; Болезнь Ходжкина – 2.

В эпизодах ФН измерение ПСП, ПКТ и СРБ

Для выявления бактериемии

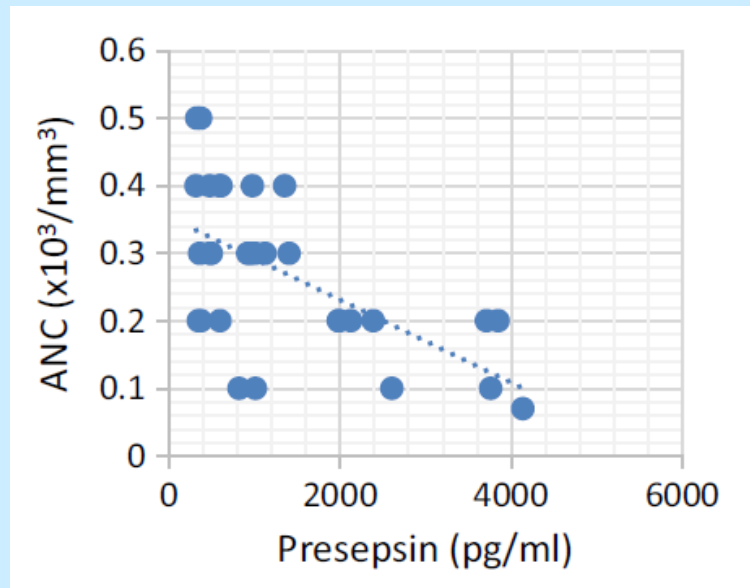
	cut-off	AUC ROC	чувствит. %	специф. %
ПСП, пг/мл	≥ 1014	0,95	100	85,7
CRP мг/л	≥ 105	0,75	77,8	66,7
ПКТ нг/мл	≥ 2,86	0,92	100	81%

Для выявления бактериемии и клинически доказанной инфекции

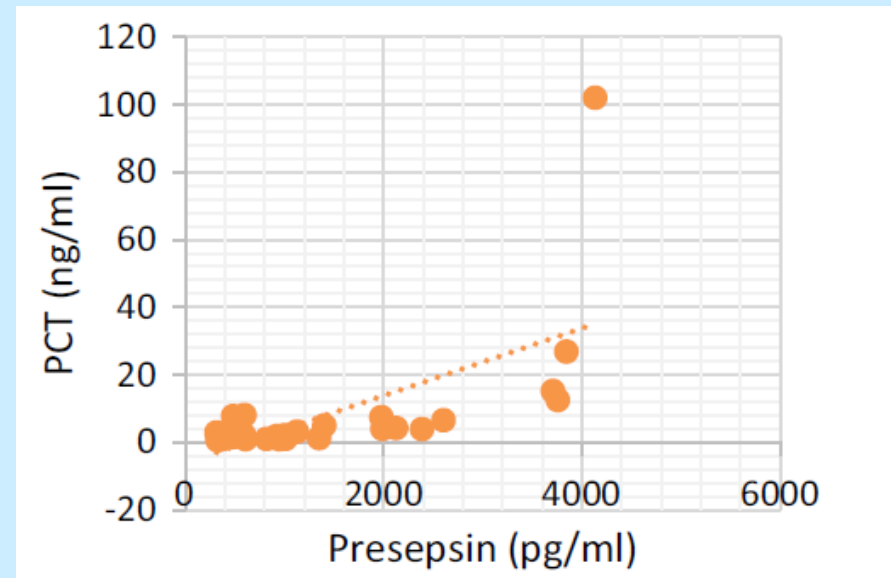
	cut-off	AUC ROC	чувствит. %	специф. %
ПСП	≥ 951	0,996	93,8	100
СРБ	≥ 41,2	0,88	100	64,3
ПКТ	≥ 2,86	0,797	68,8	85,7

ПСП – маркер бактериальной инфекции у онкогематологических фебрильных пациентов

ПСП и количество лейкоцитов



ПСП и ПКТ



«ПСП повышен у нейтропенических пациентов с бактериальной инфекцией и может использоваться для дискриминации между инфекционной и не инфекционной лихорадкой у пациентов со злокачественными гематологическим патологиями»

ПСП – ранний маркер развития инфекций у онкогематологических пациентов с фебрильной нейтропенией

**59 пациентов,
малигнантная лимфома (n=24);
острая миелоидная лейкемия (n=20);
миелопролиферативная неоплазма (n=5);
острая лимфобластная лейкемия (n=3),
др. (n=7);**

**13 пациентов – реципиенты аллогенных гематопозитических
клеток, 2 пациента – реципиенты собственных
гематопозитических клеток.**

**99 эпизодов ФН, 41 случай инфекционных осложнений
(пневмония, n=23).**

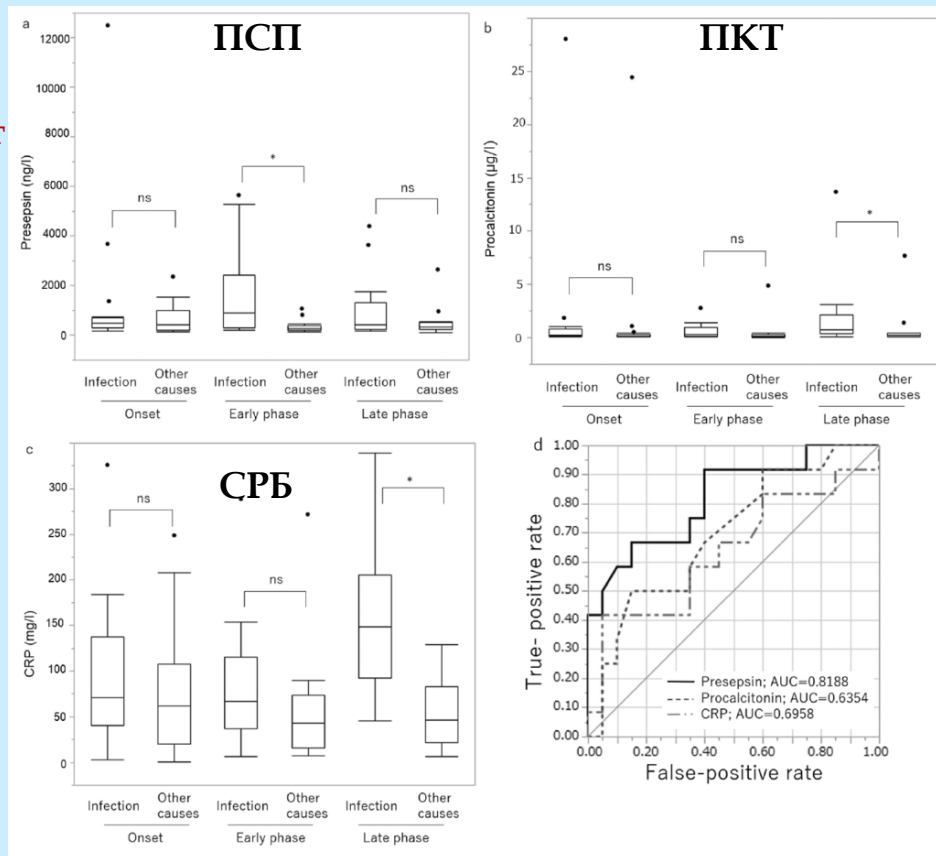
Измерение ПСП, ПКТ и СРБ.

Динамика уровней ПСП, ПКТ и СРБ при развитии инфекций у пациентов с фебрильной нейтропенией

	6 ч	7-12 ч	13-18 ч	19-23 ч	> 24 ч
ПСП (нг/л)	485	816	997	615	346
ПКТ (нг/мл)	2,1	3,7	2,5	6,6	9,4
СРБ (мг/л)	71,0	65,4	106,5	191,9	127,8

По сравнению с ПКТ и СРБ только ПСП имеет достоверную дискриминационную способность на ранней фазе развития инфекции»

«...only presepsin has the significant Discriminatory power in early phase of infection compared to PCT and CRP»



Начало
ФН 1-18 ч > 18 ч

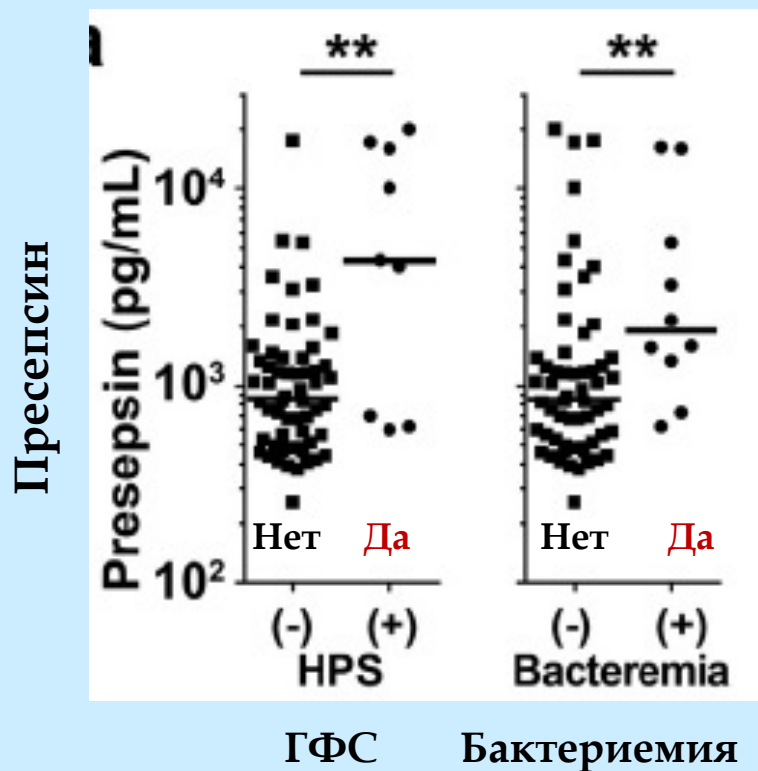
ПСП – мощный биомаркер для выявления инфекционных заболеваний на ранней фазе их развития независимо от количества нейтрофилов»...

«presepsin is the most powerful biomarker to detect infectious disease in early phase, irrespective of neutrophil count».

**ПСП – ранний маркер развития bacteriemia
после аллогенной трансплантации
гематопoэтических клеток**

Пресепсин:

маркер развития гемофагоцитарного синдрома и bacteriemia после Аллогенной Трансплантации Гематopoэтических Клеток



После АТГК – высокий риск тяжелых инфекций и Гамофагоцитарного Синдрома

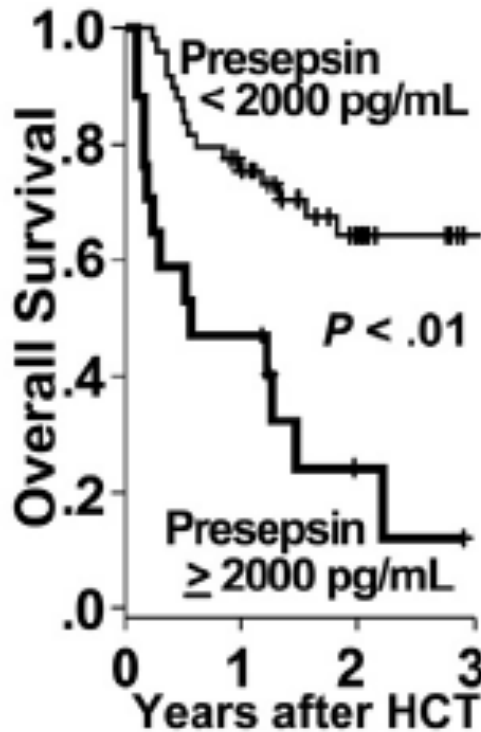
Через 28 дней после АТГК
у всех пациентов ПСП
~ 2786 (256 – 19932) пг/мл,

ПСП повышен
очень сильно - при ГФС
сильно - при bacteriemia

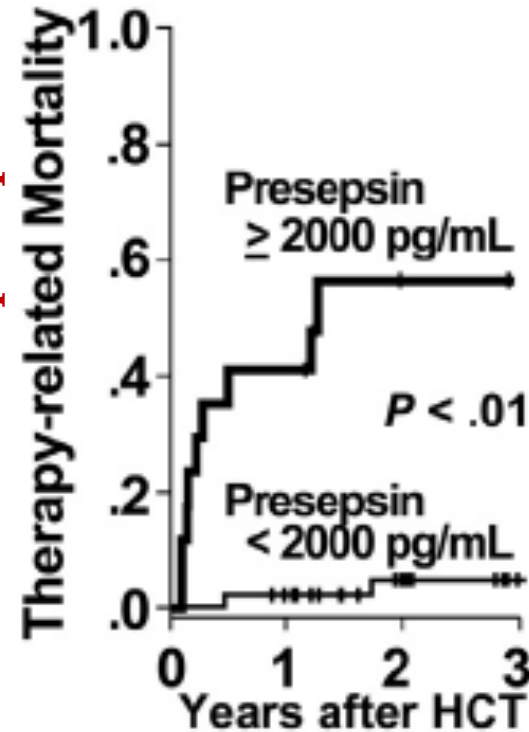
ПСП: маркер для прогнозирования эффективности терапии после аллогенной трансплантации гемопоэтических клеток

ПСП < 2000 или > 2000

Общая выживаемость



Летальность при терапии



Годы после трансплантации

Arai Y et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of Presepsin.
J Infect Chemother. 2015 Available online 6 May

ПСП – ранний маркер грамотрицательной бактериемии после трансплантации гематопозитических стволовых клеток (ТГСК)

53 пациента.

(acute myeloid leukemia (23.1%), Hodgkin's lymphoma (11.5%), multiple myeloma (17.3%), Non Hodgkin's lymphoma (48.1%).

СРБ, ПКТ и ПСП измерялись через 4 ч после наступления фебрильной нейтропении после ТКСК.

Диагностические параметры биомаркеров

	СРБ	ПКТ	ПСП
<i>Пограничный уровень</i>	165 мг/л	1,5 нг/мл	218 пг/мл
Чувствительность, (%)	40	62	75
Специфичность, (%)	91	88	100

«ПСП (пограничный уровень - 218 пг/мл) может быть рекомендован как дополнительный тест для пациентов после ТГСК с подозреваемой грамотрицательной бактериемией».

Stoma I et al., Diagnostic value of sepsis biomarkers in hematopoietic stem cell transplant recipients in a condition of high prevalence of gram-negative pathogens.

Hematol Oncol Stem Cell Ther. 2017 Mar;10(1):15-21.

ПСП – ранний прогностический маркер инфекционных осложнений при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях

Клиническая онкогематология. 2017;10(1):113–9

ОНКО
КЛИНИЧЕСКАЯ
ГЕМАТОЛОГИЯ

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях

В.О. Саржевский, Ю.Н. Дубинина, В.Я. Мельниченко

ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203

РЕФЕРАТ

Цель. Определение диагностической и прогностической ценности С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и пресепсина (ПСП) у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии и аутоТГСК.

Методы. В исследование включено 28 пациентов (20 женщин и 8 мужчин; 12 — лимфома Ходжкина, 6 — неходжкинские лимфомы, 10 — множественная миелома). Медиана возраста пациентов составила 40 лет (диапазон 23–66 лет). Кондиционирование проводилось по схемам CBV, BEAM, мепфалан — 200 мг/м². ПСП, ПКТ и СРБ определяли в день госпитализации (ДГ), Д+1, Д+3, Д+7 и непосредственно в день выписки из стационара (ДВ). В зависимости от наличия инфекционных осложнений больные были разделены на две группы: 1-я — без инфекционных осложнений ($n = 12$); 2-я — с инфекционными осложнениями ($n = 16$). Во 2-й группе у 15 больных имели место нейтропеническая лихорадка (НЛ) или синдром системной воспалительной реакции, а у 1 больной развился сепсис.

Результаты. Медиана (диапазон) времени возникновения НЛ составила 5,5 дни. Медиана СРБ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 2,25 (0,6–20,4) и 14,85 (3,7–50) мг/л соответственно ($p = 0,001$), а во 2-й — 3,2 (0,2–53) и 19,7 (5,1–152,2) мг/л ($p = 0,025$). Сравнение показателей СРБ по дням исследования между 1-й и 2-й группой не выявило значимых отличий ни в одной из точек анализа. Отмечалось значимое повышение ПКТ после выполнения аутоТГСК как в 1-й, так и во 2-й группе. Медиана (диапазон) ПКТ в ДГ и ДВ в 1-й группе составила 0,023 (0,02–0,112) и 0,07 (0,02–0,356) нг/мл соответственно ($p = 0,04$), во 2-й группе — 0,039 (0,02–0,158) и 0,106 (0,045–3,67) нг/мл ($p = 0,001$). Сравнение показателей ПКТ по дням исследования между 1-й и 2-й группой также не выявило значимых отличий. В ДГ медиана (диапазон) уровня

Clinical oncohematology. 2017;10(1):113–9

ONCO
clinical
HEMATOLOGY

COMPLICATIONS OF ANTITUMOR TREATMENT

Diagnostic and Prognostic Value of Biochemical Markers of Infectious Complications of High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphoproliferative Diseases

VO Sarzhevskii, YuN Dubinina, VYa Mel'nichenko

NI Pirogov National Medical and Surgical Center under the Ministry of Health of the Russian Federation, 70 Nizhnaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

ABSTRACT

Aim. To evaluate diagnostic and prognostic value of C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT) and presepsin (PSP) in patients with malignant lymphoproliferative disorders after a high-dose chemotherapy and auto-HSCT.

Methods. 28 patients were included in the study (20 women and 8 men; 12 of them with Hodgkin's lymphoma, 6 with non-Hodgkin's lymphomas, and 10 with multiple myeloma). The median age was 40 years (23–66 years). The conditioning regimens were CBV, BEAM or melphalan 200 mg/m². PSP, PCT and CRP levels were evaluated on the day of admission (DA), D+1, D+3, D+7 and on the day of discharge (DD). Depending on the presence of infectious complications, the patients were divided into 2 groups: group 1 — patients without complications ($n = 12$); group 2 — patients with complications ($n = 16$). In group 2 there were 15 patients with febrile neutropenia (FN) and 1 with sepsis.

Results. The median (range) of FN development was 5.5 days. Median CRP level on the DA and the DD in group 1 was 2.25 mg/l (0.6–20.4) and 14.85 mg/l (3.7–50), respectively ($p = 0.001$), while in group 2 it was 3.2 mg/l (0.2–53) and 19.7 mg/l (5.1–152.2), respectively ($p = 0.025$). However, CRP did not significantly differ between groups 1 and 2 at any point of analysis. The study also demonstrated a significant increase in the PCT levels in both groups after allo-HSCT. Median PCT level on the DA and the DD in group 1 was 0.023 ng/ml (0.02–0.112) and 0.07 ng/ml (0.02–0.356), respectively ($p = 0.04$), and in group 2 — 0.039 ng/ml (0.02–0.158) and 0.106 ng/ml (0.045–3.67), respectively ($p = 0.001$). Comparison of PCT levels on study days demonstrated no significant difference between groups. On the DA the median PSP level in group 1 was 166.5 pg/ml (77.2–476), on the DD it was 199 pg/ml (90–298) ($p = 0.78$). Median PSP levels in group 2 on the DA (129 pg/ml, range 84.2–501) and also on the DD (288.5 pg/ml, range 83.4–1345) were significantly different ($p = 0.03$). In the comparative analysis of PSP for groups

Определение диагностической и прогностической ценности СРБ, ПКТ и ПСП у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями после высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых (аутоТГСК)

28 пациентов;

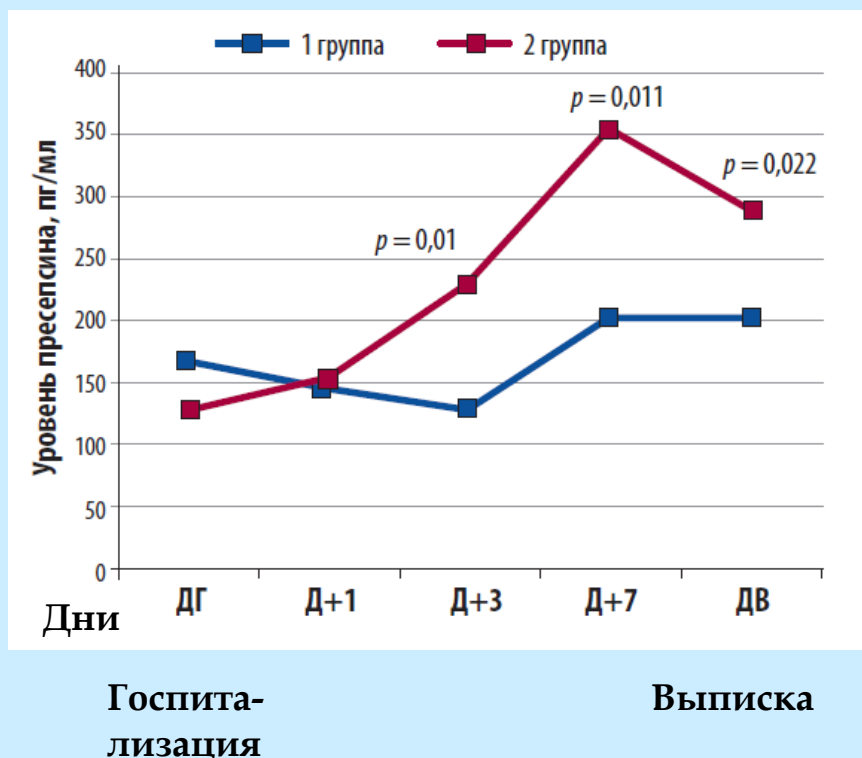
12 — лимфома Ходжкина,

6 — неходжкинские лимфомы,

10 — множественная миелома

Саржевский В О и сотр. Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях Клиническая онкогематология. 2017;10(1):113–9

Динамика уровня пресепсина у больных 1-й и 2-й групп при проведении трансплантации



1 - без инфекционных осложнений (n = 12);
2- с инфекционными осложнениями (n = 16).

«ПСП может служить наиболее чувствительным маркером инфекционных осложнений у больных со злокачественными лимфопролиферативными заболеваниями, которым выполнена аутоТГСК».

Саржевский В О и сотр. Диагностическое и прогностическое значение биохимических маркеров инфекционных осложнений высокодозной химиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при злокачественных лимфопролиферативных заболеваниях Клиническая онкогематология. 2017;10(1):113-9



DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1468

Е.Г. Головня, А.И. Салтанов, А.В. Сотников, В.Н. Байкова

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях

В статье изложен клинический случай примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости у 8-летнего ребенка. Представлены данные лабораторных исследований и интенсивной терапии.

Ключевые слова: дети, сепсис, пресепсин, прокальцитонин, интенсивная терапия.

(Для цитирования): Головня Е.Г., Салтанов А.И., Сотников А.В., Байкова В.Н. Использование пресепсина (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях. Онкопедиатрия. 2015; 2 (4): 409–413. DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1468

ВВЕДЕНИЕ

Лечение больных злокачественными новообразованиями относится к разряду сложных проблем. Системное воздействие злокачественной опухоли на организм и проведение комбинированных и комплексных методов специального лечения сопряжены с развитием осложнений, нередко определяющих неблагоприятный прогноз заболевания. Некоторые из них — острая эндотоксемия, сепсис, септический шок — представляют собой типовой патологический процесс как структурно-функциональный ответ организма на токсическую агрессию эндогенной и экзогенной природы. Каждый год в мире регистрируется до 18 млн случаев осложнений, связанных с заражением крови. Сепсис, тяжелый сепсис и септический шок являются основной причиной гибели пациентов — до 30–50% больных [1].

В современной практике для диагностики острого инфекционного процесса используется ряд специфических тестов. При этом бактериологический посев крови зачастую дает отрицательные результаты, к тому же его выполнение занимает длительное время [2]. Наиболее широко

используемым маркером инфекционного поражения в настоящее время является прокальцитонин. Концентрация прокальцитонина может также повышаться при массивной гибели клеток (тяжелая травма, хирургическое вмешательство, массивные ожоги) [3, 4]. В такие периоды надежно подтвердить или исключить сепсис с помощью прокальцитонина невозможно. На ранних стадиях развития системной инфекции прокальцитонин повышается незначительно, а при развитии сепсиса изменения показателя происходят со значительной задержкой [5]. В 2004 г. был открыт новый биомаркер пресепсин (ПСР) — растворимый субтип молекулы CD14 (sCD14-ST), и его ценность уже продемонстрирована в диагностике сепсиса [6].

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Пациент, возраст 8 лет.

Клинический диагноз: Второй рецидив примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости. Состояние после лучевой терапии, высокодозной химиотерапии с повторной гаплогенотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Стабилизация. Осложнения: острая реак-

E.G. Golovnya, A.I. Saltanov, A.V. Sotnikov, V.N. Baikova

Institute of Pediatric Oncology and Hematology of N.N. Blokhin RCRC, Moscow, Russian Federation

Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions

In current article we described a case report of primitive neuroectodermal tumor of left temporal bone in a child of 8 years. Laboratory and intensive care data is presented below.

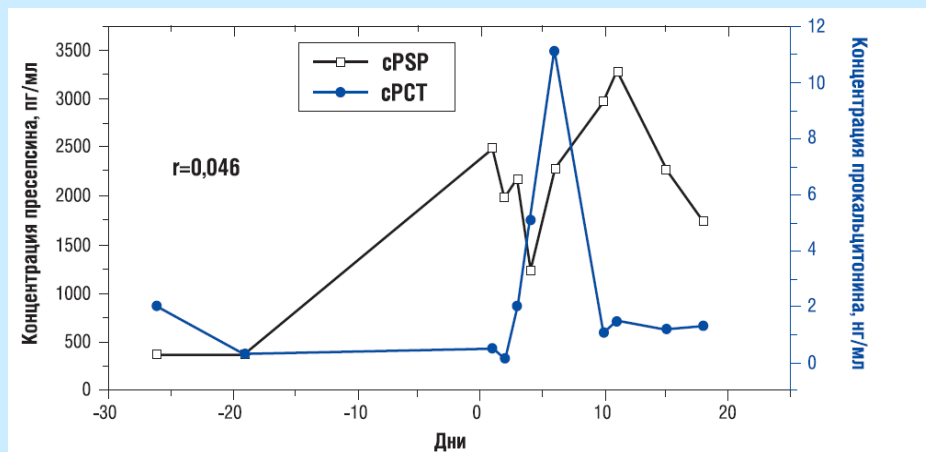
Key words: children, sepsis, presepsin, procalcitonin, intensive care.

(For citation): Golovnya E.G., Saltanov A.I., Sotnikov A.V., Baikova V.N. Use of Presepsin (Scd14-St) As A Marker of Sepsis in Critical Conditions. Onkopediatria. 2015; 2 (4): 409–413. DOI: 10.15690/onco.v2.i4.1468

Динамика ПСП при развитии сепсиса после лучевой терапии и высокодозной химиотерапии.

Пациент, возраст 8 лет. Dx. Второй рецидив примитивной нейроэктодермальной опухоли левой височной кости. Состояние после лучевой терапии, высокодозной химиотерапии с повторной гаплотрансплантацией гемопоэтических стволовых клеток. Стабилизация. Осложнения: острая реакция «трансплантат против хозяина», полиорганная недостаточность, грибковый сепсис.

Динамика ПСП и ПКТ



Динамика ПСП в течение всего времени наблюдения за пациентом



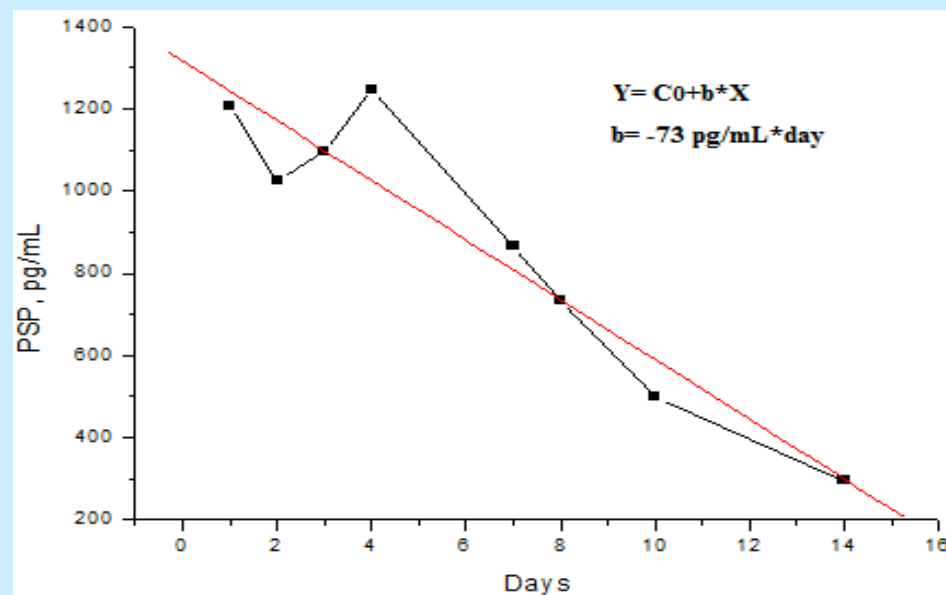
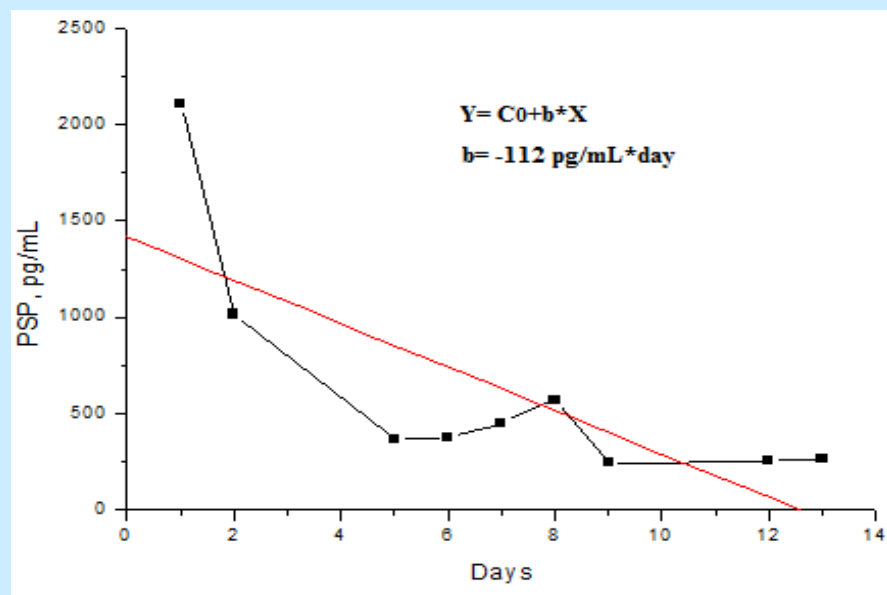
«Только уровень пресепсина в качестве маркера сепсиса своевременно отражал динамику течения инфекционного процесса и являлся наиболее ранним показателем начала септических осложнений по сравнению с прокальцитонином и бактериологическими посевами (1, 5, 13–14-е сутки, соответственно)».

Головня Е.Г. и сотр.Н. Использование пресепси на (sCD14-ST) в качестве маркера сепсиса при критических состояниях. Онкопедиатрия. 2015; 2 (4): 409–413

Динамика ПСП у онкологических пациентов с благоприятным течением сепсиса

(linear approximation assessment)

b-коэффициент (Дельта) изменения ПСП – пг/мл/день



Пациент К.

Д-з: Саркома Юинга кости голени.

**Осложнения: тяжелый сепсис,
двусторонняя пневмония,
полиорганная недостаточность.**

Пациент С.

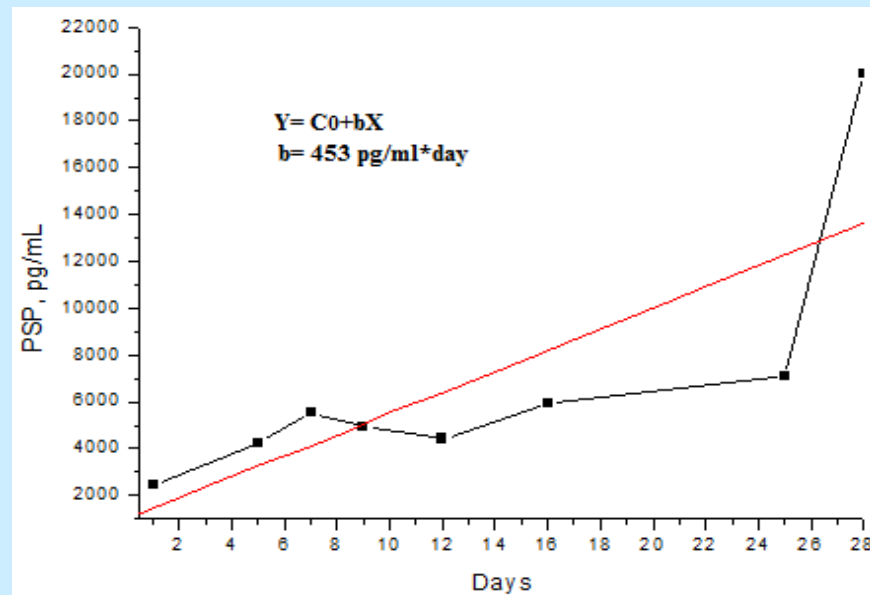
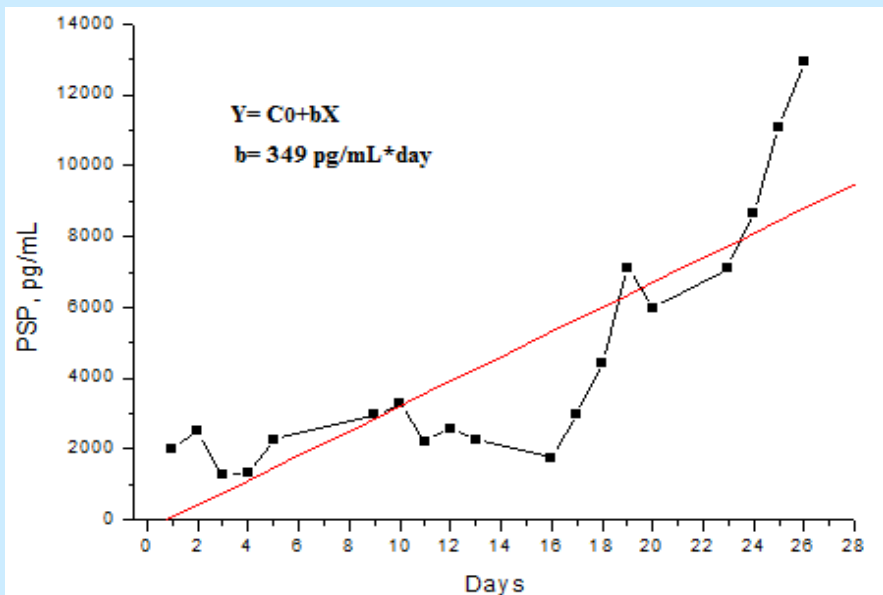
Д-з: Саркома Юинга кости голени.

Осложнения: инфекция эндопротеза.

Динамика ПСП онкологических у пациентов с неблагоприятным течением сепсиса

(linear approximation assessment)

b-коэффициент (Дельта) изменения ПСП – пг/мл/день



Пациент К.

Д-з: Примитивная нейроэктодермальная опухоль височной обл.

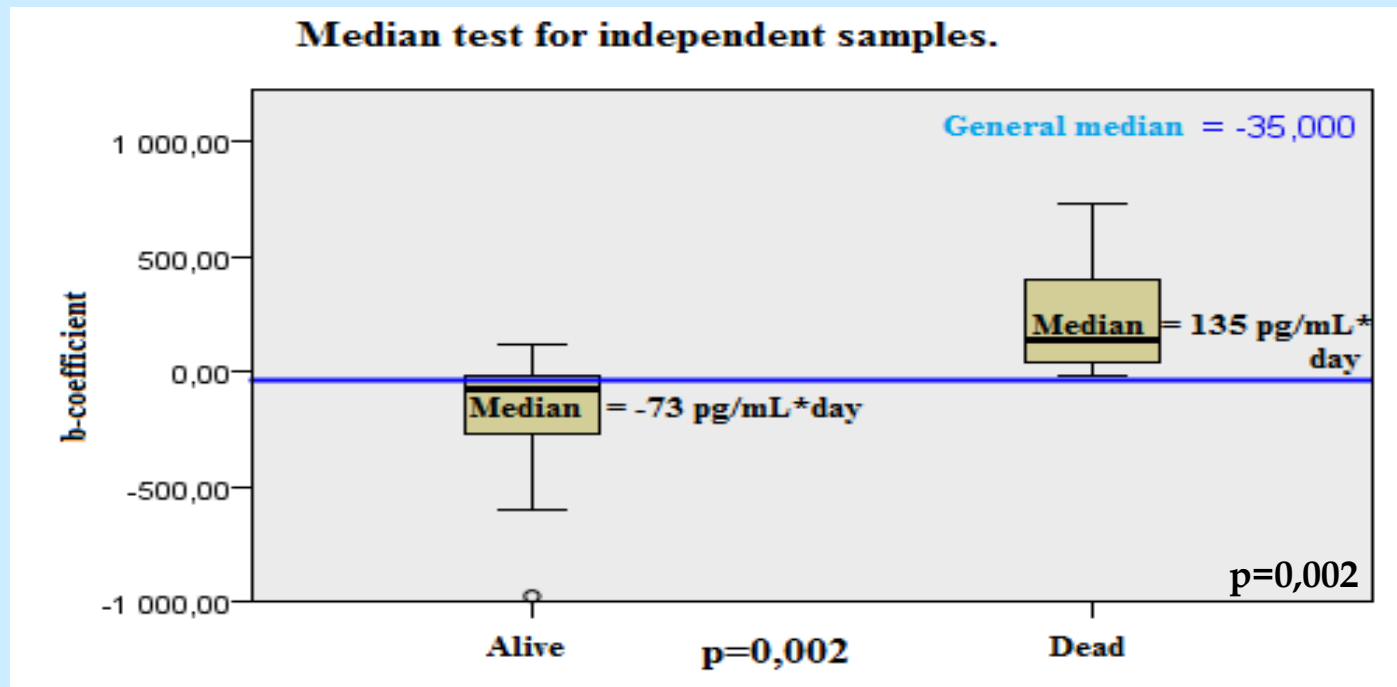
Осложнения: сепсис, септический шок (*S. haemolyticus*, грибы); остр. болезнь «трансплантат против хозяина».

Пациент С.

Д-з: Медуллобластома мостомозжечкового угла.

Осложнения: остр. болезнь «трансплантат против хозяина», ДВС-синдром, полиорганная недостаточность.

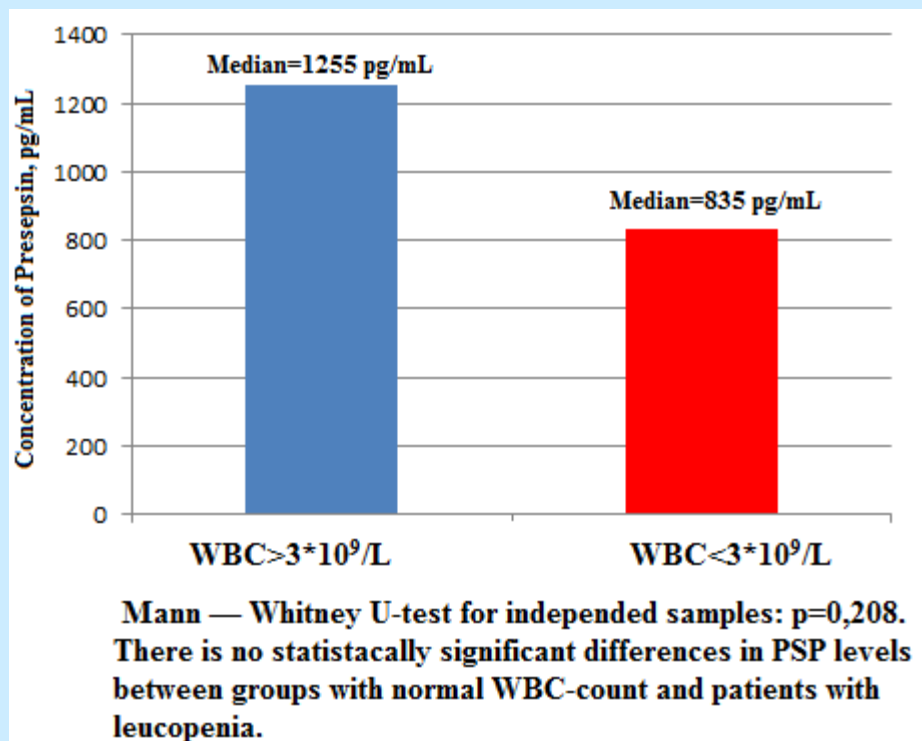
Значения Дельты ПСП прогноизируют исходы сепсиса



Выжившие
n=22;
Не выжившие;
n=8.

Для ПКТ и СРБ достоверной корреляции между значениями дельты и исходами сепсиса не обнаружено (ПКТ, $p=0,08$; СРБ, $p=0,432$)

Диагностические и прогностические значения ПСП при нормальном количестве лейкоцитов и при лейкопении СХОДНЫ



19 пациентов с нормальными
или пониженными
уровнями лейкоцитов (WBC)

24 пациентов с лейкопенией
Кол-во WBC:

Min - 0,1 x 10⁹ кл/л;

Max - 7,01 x 10⁹ кл/л.

U-Тест Манна-Уитни: p = 0,208.

Статистически значимой разницы уровней ПСП между группами пациентов с нормальными уровнями WBC и пациентов с лейкопенией не обнаружено

Головня ЕГ и др. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292-296.

Управление терапией сепсиса у онкологических пациентов с помощью мониторинга ПСП

Предварительные рекомендации

Измерение ПСП каждые 24 ч

1. Если исходный ПСП < 1000 пг/мл
и дельта $> [\text{исходный ПСП пг/мл} \times 0,4]$ в течение 2-3 дней,
или
2. Если исходный ПСП > 1000 пг/мл
и дельта $> [\text{исходный ПСП пг/мл} \times 0,2]$ в течение 3 дней

**Это неблагоприятный прогноз
и указание на необходимость изменения терапии
(смену антибиотика)**

Выводы:

У педиатрических пациентов с различными формами онкозаболеваний:
ПСП – наиболее ранний и чувствительный маркер сепсиса
(по сравнению с ПКТ и СРБ);

Средние уровни ПСП для выживших и не выживших пациентов
составляют 691 пг/мл против 4313 пг/мл соответственно ($p < 0,01$);
уровни ПКТ и СРБ у выживших и не выживших пациентов
достоверно не различаются;

Уровни ПСП достоверно не зависят от количества лейкоцитов и могут
применяться для диагностики инфекционных осложнений у
онкологических педиатрических пациентов с лейкопенией;

**Отрицательные или положительные значения дельты ПСП
(пг/мл/день) связаны с прогнозом благоприятных и неблагоприятных
исходов и могут применяться для управления терапией сепсиса.**

Головня ЕГ и др. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией.
Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296.

Диагностические уровни пресепсина у взрослых пациентов (пг/мл)

Сепсис исключен – до 300

Системная инфекция возможна – 300 - 500

Умеренный риск сепсиса (и тяжелого сепсиса) – **500 – 1000**

- **Высокий риск сепсиса, тяжелого сепсиса/септического шока более 1000**
- **Сепсис при остром повреждении почек (ОПП).**
При ОПП и отсутствии сепсиса уровни ПСП и ПКТ повышаются из-за снижения их клиренса, для таких пациентов септические диагностические уровни ПСП и ПКТ примерно в 2 раза выше, чем для пациентов без ОПП.



**ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО
ЛЕЧЕНИЯ**

**Роль биохимических маркеров
воспаления у пациентов с нейтропенией
после химиотерапии**

Ю.Н. Дубинина¹, В.О. Саржевский², В.Я. Мельниченко²

¹ Клиника амбулаторной онкологии и гематологии, ул. Молодоговардейская, д. 2, корп. 1, Москва, Российская Федерация, 121467

² ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова», Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, Российская Федерация, 105203



**ANTINEOPLASTIC THERAPY
COMPLICATIONS**

**Role of Biochemical Inflammatory
Markers in Patients with Chemotherapy-
Induced Neutropenia**

YuN Dubinina¹, VO Sarzhevskii², VYa Melnichenko²

¹ Oncology and Hematology Outpatient Clinic, 2 bld.

1 Molodogvardeiskaya str., Moscow, Russian Federation, 121467

² NI Pirogov Russian National Medical Center of Surgery, 70 Nizhnyaya Pervomaiskaya str., Moscow, Russian Federation, 105203

« ...при сравнении чувствительности ПКТ и ПСП последний оказался более чувствительным маркером в ранней диагностике бактериальных инфекций...

... ПСП может быть ранним и чувствительным маркером инфекционных осложнений у гематологических пациентов ...

... при исследовании диагностического и прогностического значения ПКТ, СРБ и ПСП у пациентов с ФН после химиотерапии показано, что ПСП был самым быстрым маркером: его концентрация значимо возрастала через 13–18 ч от начала виража...»

Пресепсин

- Пресепсин (ПСП) – циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов.
- Уровни ПСП отражают наличие фагоцитоза и его тяжесть.
- При большинстве вирусных инфекций и воспалениях, не связанных с инфекциями («стерильные» хирургия, травмы и ожоги) не повышается.
- При хирургии, открытых травмах и ожогах – *ранний* индикатор присоединения инфекции.
- *Уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса, которые должны проявиться через 48 - 72 ч (гемокультуры).*
- Диагностические чувствительность и специфичность ПСП сходны с таковыми для прокальцитонина (AUC ROC – 0,87 - 0,93).

Диагностические преимущества пресепсина

- **Быстрота повышения.** При инициации сепсиса ПСП повышается через 30 мин - 1 ч после начала системной инфекции, что быстрее, чем прокальцитонин (через 6 - 8 ч) и С-реактивный белок (через 12 - 24 ч).
- Демонстрирует раннее повышение при развитии пневмонии и тяжелых инфекционных осложнений таких патологий, как: цирроз печени, тяжелый холангит, критическая ишемия нижних конечностей, септический ДВС-синдром; инфекционный эндокардит, острый панкреонекроз, острый пиелонефрит, инфицированный ревматоидный артрит.
- **Прогностическое значение.** Уровни ПСП при поступлении прогнозируют риск благоприятных и неблагоприятных исходов, а также развитие полиорганной недостаточности.
- Другие маркеры, применяемые для диагностики сепсиса, такими характеристиками не обладают.

Диагностические преимущества пресепсина

- *Оперативный мониторинг терапии.*

Время полу-выведения ПСП из кровотока – 30 мин - 1 час (у ПКТ 25 - 30 ч). Это означает, что при мониторинге сепсиса снижение или повышение ПСП **быстро и надежно** отражают эффективность терапии (антибиотики, экстракорпоральные мероприятия), что позволяет оперативно принимать клинически обоснованные решения.

- Изменения уровней ПСП (значения дельты) надежно отражают эффективность терапии и **при отсутствии снижения служат указанием на необходимость немедленного изменения терапии (смену антибиотиков).**
- «При мониторинге ПСП прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики пациента временно нормализуются. В этих случаях неснижающиеся уровни ПСП подают клиницисту сигнал тревоги,
- **чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию даже после исчезновения клинических симптомов сепсиса и возвращения уровней прокальцитонина к норме».**

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. Clin Chem Lab Med. 2015;53(4):567-73.

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



Точное количественное измерение
Пресепсина
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж;
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

Другие измеряемые параметры:

Кардиомаркёры:

Высокочувствительный тропонин I;
высокочувствительный СРБ, КК-МБ,
Миоглобин, NTproBNP, Д-димер.

Диагностика беременности: ХГЧ

ДИАКОН



**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



www.presepsintest.ru

sale@diakonlab.ru

www.diakonlab.ru

142290, Пущино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679
117452, Москва,
Тел\факс: (495) 975-78-12