

В.В. Вельков

ПРЕСЕПСИН – ЭФФЕКТИВНЫЙ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА И МОНИТОРИНГА СИСТЕМНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Закрытое акционерное общество «Диакон», Московская область, г. Пущино.

Сепсис является сложной и актуальной проблемой современной медицины всего мира. Ранняя диагностика сепсиса позволяет вовремя поставить диагноз, правильно оценить состояние пациента, начать своевременное лечение. Биомаркеры имеют большое значение в ранней диагностике сепсиса, указывая на наличие или отсутствие этого грозного инфекционного осложнения. В обзоре обсуждается диагностический потенциал нового маркера сепсиса – пресеписина (ПСП). При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров, надежно отражает реальную динамику его тяжести, быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические признаки сепсиса и уровни прокальцитонина (ПКТ) нормализуются. При хирургической патологии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается. Обзор результатов международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП – это эффективный маркер для ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

Ключевые слова: пресеписин (ПСП), системная инфекция, сепсис, диагностика, маркеры, прокальцитонин (ПКТ).

Цитировать: Вельков В.В. Пресеписин – эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций // Здоровье. Медицинская экология. Наука. 2016. № 1(64). С. 4–21. URL: <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>

Эпидемиология сепсиса

Сепсис (синдром системного воспалительного ответа, ССВО) является одним из наиболее распространенных причин гибели стационарных пациентов. Диагностика ССВО является актуальной и важной проблемой для здравоохранения всех стран. В США сепсис и септический шок диагностируются в 10 раз чаще, чем миокардиальная ишемия или эмболия легких, его уровень находится в том же диапазоне, что и инфаркт миокарда [1]. Количество госпитализаций по поводу сепсиса в расчете на 100 000 человек возросло со 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414280, в 2003 – 711763 (рост на 71%). Общие затраты на лечение сепсиса в 2003 г. – \$15,4 млрд., в 2007 – \$24,3 млрд. (рост на 57%) [3]. Прогноз до 2020 г. – ежегодное повышение на 1,5% [4].

В ходе эпидемиологического многоцентрового когортного исследования, охватившего в странах Европы, Израиле и Канаде установлено, что на пациентов с ССВО приходится 17,4% случаев интенсивной терапии [4, 5]. Эпидемиологические исследования, проведенные в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS) показали, что частота этого синдрома в развитых индустриальных странах составляет 50–100 случаев на 100000 населения [4].

Частота тяжелого ССВО в отделениях реанимации и интенсивной терапии повсеместно составляет около 18%, а септического шока – 3–4% [4]. Показатель заболеваемости в настоящее время не имеет тенденции к уменьшению, и заболеваемость госпитальными инфекциями увеличивается еже-

годно на 3–9%. При этом летальность достигает при тяжелом сепсисе 19–40%, а при септическом шоке – 70% [5, 6]. Хирургический сепсис составляет 30% от всех его случаев [7] и является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [8, 9]. Развитие септического шока при плановых хирургических вмешательствах смертность достигает 30%, а при неотложных – с 39% [9].

Анализ статистики педиатрического и неонатального сепсиса (дети в возрасте от 0 до 19 лет) в семи американских штатах за 5 лет количество случаев тяжелого педиатрического сепсиса повысилось от 45 до 81%, а количество случаев тяжелого сепсиса у новорожденных возросло с 4,5 до 9,7 случаев на 1000 родов [10].

Лабораторная диагностика сепсиса: проблемы и вызовы

Традиционно широко применяемые биомаркеры сепсиса – это цитокины, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ). Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение при развитии как системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях, демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-10 и ИЛ-6, уровни которых достигают пика через 2–4 часа [13–15]. После этого начинает повышаться уровень ПКТ, который достигает максимума через 8–12 часов и затем, если воспаление «стерильное», снижается, а если развивается системное инфекционное – повышается, и далее, в зависимости от динамики развития сепсиса, повышается или снижается [16].

После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления, как «стерильного», так и инфекционного – СРБ, который достигает пика через 12–24 часов [17, 18]. Именно ПКТ до последнего времени считался наиболее специфическим маркером сепсиса. Однако, к проблемам, связанным с использованием ПКТ, относятся:

1) большая «серая зона» неопределенности, в которой уровни ПКТ составляют (нг/мл):

а) при ССВО без инфекции – ниже 1,0;

б) при локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений – 0,3–1,5;

в) при тяжелых вирусных инфекциях – 0,5–2,0 (во всех этих случаях диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя, рекомендуется повторить измерение через 6–24 часов);

2) неспецифическое по отношению к инфекции повышение в течение 24–48 часов при состояниях, связанных с массовым повреждением тканей: хирургия, ожоги, травмы;

3) неспецифическое по отношению к инфекции повышение у новорожденных в первые 48 часов жизни;

4) большое время полужизни ПКТ (25–30 часов) затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса.

Список состояний, связанных с «неинфекционным» повышением ПКТ, приведен в обзорах [18–23]. Название одного из недавних обзоров, посвященных ПКТ можно приблизительно перевести на русский так: «Эффективность прокальцитонина как маркера при терапии сепсиса: убить дракона или сражаться с ветряными мельницами» [24]. В этом обзоре проанализированы результаты исследований, опубликованных в 1996–2011 гг. и посвященных эффективности ПКТ для диагностики и мониторинга и сепсиса. Авторы делают следующие выводы: должны быть установлены (remains to be established) диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом [24].

Несмотря на то, что высокие уровни ПКТ свидетельствуют о системной бактериальной инфекции (в отличие от вирусной, грибковой или воспалительной этиологии сепсиса), сывороточные уровни ПКТ не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью [20, 24].

Таким образом, в настоящее время сывороточные уровни ПКТ, применяемые для оценки эффективности антибиотикотерапии и формулировки решения о целесообразности повышения (снижения) ее интенсивности, имеют только исследовательское применение [20, 21, 24].

Тем не менее, сывороточные концентрации ПКТ имеют значение: а) для мониторинга клинических последствий медицинской и хирургической терапии сепсиса; б) для наблюдения развития ССВО у ожоговых пациентов и пациентов ОИТ; в) могут играть роль для снижения интенсивности антибиотикотерапии [20, 21, 23, 24].

В целом отмечается, что основная проблема, связанная с использованием ПКТ – его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, когда может происходить его «неинфекционное» повышение. Следовательно, ПКТ имеет пониженное диагностическое значение именно тогда, когда это значение имеет наивысшую цену [24].

Пресепсин – новый эффективный диагностический биологический маркер сепсиса

Пресепсин (ПСП) – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока. Впервые он был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония [25]. Дальнейшие международные многоцентровые исследования показали, что:

1) механизм повышения уровней ПСП принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ;

2) при индукции системных воспалений повышение ПСП происходит раньше и быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.

Таким образом, уровни ПСП а) отражает реальную динамику сепсиса; б) прогнозирует исходы и в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), тем не менее, в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы [26–32].

Механизм образования пресепсина

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 – мембранный гликопротеин с м.м. 55 Кда. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток, являясь рецептором, который реагирует на сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с нею воспалительный процесс [33, 34].

При бактериальном воспалении mCD14 связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них – липополисахарид (LPS, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки); б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибков [34–37]. Рецептор mCD14 может самостоятельно связываться с LPS и включать сигнал активации макрофагов, однако специальный липополисахаридсвязывающий белок (LBP – lipopolysaccharide binding protein) повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. In vivo при низком

уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасть) LBP заблаговременно «усиливает» сигнал для активации воспалительного ответа [38]. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий LBP специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий – липотехойевыми кислотами, пептидогликанами [36, 39]; б) микобактерий – липопротеинами, липоманнанами [34]; в) микоплазм – липопептидами [40]; г) спирохет – гликолипидами и липопротеинами [35] и д) – грибов [37].

Индукция образования ПСП. Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом LBP-ЛПС, активируется и передает сигнал корецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране, и относящемуся к так называемым toll-подобным рецепторам (Toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет [37]. После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым sCD14. Функционально sCD14 индуцирует воспаление в эндотелиальных и других клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины [37]. Полагается, что циркулирующий sCD14 – маркер ответа моноцитов на действие LPS; повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока [41].

Образование ПСП. Следующий этап воспалительного процесса – активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые расщепляют циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (субтипа) sCD14-ST, который позднее был назван пресепсином [25, 32, 42] (рис. 1).

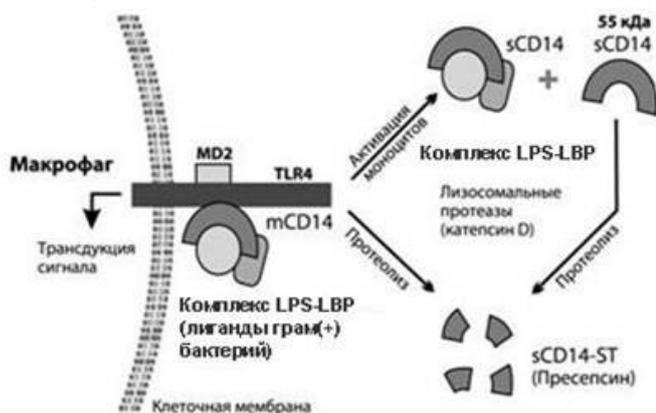


Рис. 1. Схема образования пресепсина [по 32]

Таким образом, образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. Хотя для активации mCD14 *in vivo* требуется присутствие LPS (и, очевидно, лигандов других микроорганизмов), инъекция лабораторным животным стерильных препаратов LPS к синтезу ПСП не приводит. А инфекция, индуцированная с помощью перевязки и пункции

слепой кишки, резко повышает уровни ПСП. Это свидетельствует о том, что активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП недостаточна, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий [42].

Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибы, но не вирусы

Специальные исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных [43].

Так, в многоцентровом исследовании пациентов ($n = 207$), поступивших с подозрением на сепсис было обнаружено, что значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,908, для ПКТ – 0,905 и для ИЛ-6 – 0,825. Оптимальный пограничный уровень для выявления сепсиса для ПСП составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность – 87,8%.

При этом ПСП не дискриминировал между грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Чувствительность гемокультур составляла 35,4%, а чувствительность ПСП – 91,4%, см. табл. 1. Авторы сделали вывод, что *пресепсин применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур* [44].

В таблице указан процент совпадения случаев повышения биомаркера с положительными гемокультурами [44].

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании при наблюдении пациентов ($n = 43$), среди которых 19 имели грамотрицательные инфекции, 20 – грамположительные и 4 – грибковые [45]. Как следует из табл. 2, уровни ПСП повышались при бактериальном и грибковом сепсисе. При этом совпадение повышенных уровней ПСП с данными гемокультур было значительно выше такового для ПКТ (табл. 2). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены на рис. 2.

Зависимость уровня и скорости повышения пресепсина от тяжести системной инфекции

В специальном исследовании было установлено, что средний уровень ПСП (пг/мл) у здоровых индивидов ($n = 128$) составлял 190 пг/мл. При наблюдении пациентов ($n = 41$), поступивших с наличием, по крайней мере, двух критериев ССВО, были установлены следующие уровни ПСП (пг/мл):

Норма: $294,2 \pm 121,4$; ССВО: $333,5 \pm 130,6$; локальная инфекция: $721,0 \pm 611,3$; сепсис: $817,9 \pm 572,7$; тяжёлый сепсис: $1992,9 \pm 1509,2$ [46] (рис. 3).

Таблица 1

Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции

Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0,5 нг/мл		IL-6, 100 пг/мл	
	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во
Грамположительная	95,5	21/22	95,5	21/22	100	22/22
Грамотрицательная	77,8	28/36	86,1	31/36	88,9	32/36
Смешанная, грам +/-	94,7	18/19	94,7	18/19	89,5	17/19
Смешанная, бактериально-грибковая	100	1/1	100	1/1	100	1/1
Неизвестная этиология	89,2	33/37	75,7	28/37	67,6	25/37
ВСЕГО	87,8	101/115	86,1	99/115	84,3	97/115
	Грамположительная флора			Грамотрицательная флора		
Уровни ПСП, пг/мл	2 881 ± 4374			2 641 ± 3709		
Чувствительность ПСП, %	95,5			77,8		

Таблица 2

Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

Тип инфекции	ПСП, >600 пг/мл		ПКТ, >0,5 нг/мл	
	%	кол-во	%	кол-во
Грамотрицательная	100	19/19	68,4	13/19
Грамположительная	95,0	19/20	50,0	10/20
Грибковая	100	4/4	50,0	2/4
Всего	97,6	42/43	58,1	25/43

Примечание: % совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами.

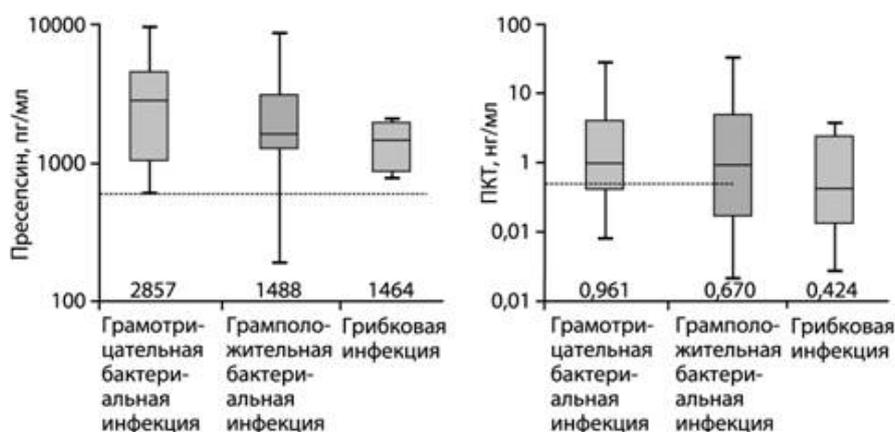


Рис. 2. Специфичность степени повышения ПСП при разных типах инфекции [45]

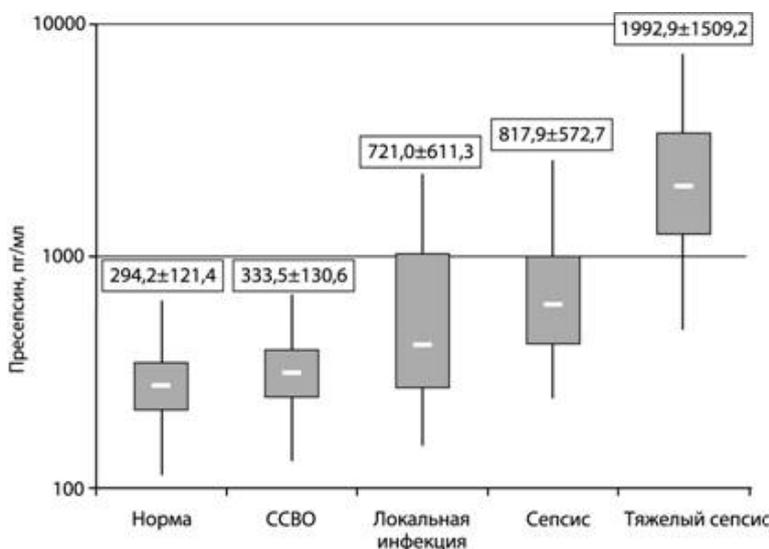


Рис. 3. Уровни ПСП в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46]

Пациенты с локальными инфекциями имели уровень ПСП, достоверно повышенный по сравнению с пациентами, не имевшими инфекций. При сравнении с другими маркерами оказалось, что значения AUC ROC для ПСП составили 0,845, для ПКТ – 0,652, для СРБ – 0,815 и для ИЛ-6 – 0,672 [46].

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании [44] были получены следующие результаты:

- в отсутствии инфекции (n = 70) медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли 312;
- при локальной инфекции (n = 77) – 1168;
- при системной инфекции (n = 38) – 1579.

При пограничном уровне ПСП, составлявшем 600 пг/мл чувствительность для выявления сепсиса

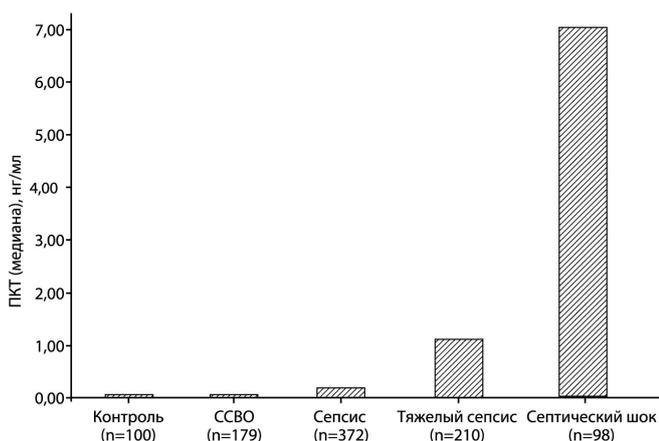


Рис. 4. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47]

Из приведенных результатов следует, что повышение уровней ПСП в большей степени, чем повышение уровней ПКТ связано с повышением степени тяжести системной инфекции. Повышение ПКТ имело место преимущественно при тяжелом сепсисе и при септическом шоке.

Для диагностики сепсиса

• При пограничном уровне ПСП 317 пг/мл чувствительность составляла 70,8%, специфичность – 85,8%, положительное предиктивное значение – 92,3%, отрицательное – 51,5%.

• При пограничном уровне ПКТ 0,25 нг/мл чувствительность составляла 60,0%, специфичность – 77,7%, положительное предиктивное значение – 92,8%, отрицательное – 28,4%. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,820, для ПКТ – 0,724.

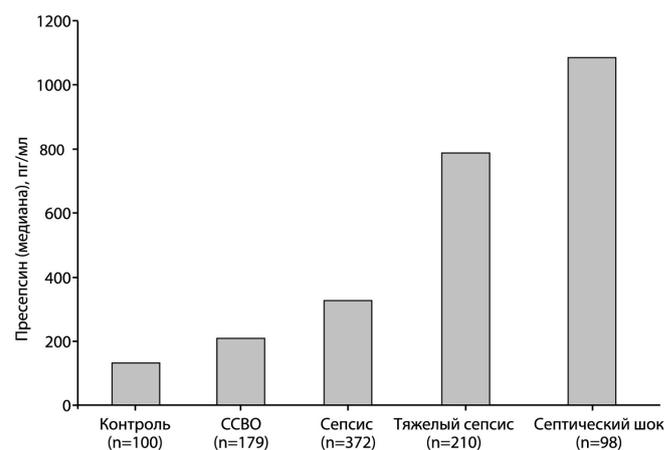
Для диагностики тяжелого сепсиса

• При пограничном уровне ПСП 449 пг/мл чувствительность составляла 82,4%, специфичность – 72,4%, положительное предиктивное значение – 71,3%, отрицательное – 83,2%.

• При пограничном уровне ПКТ 1,435 нг/мл, чувствительность составляла 52,0%, специфичность – 79,8%, положительное предиктивное значение – 69,6%, отрицательное – 65,1%. Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,840, для ПКТ – 0,741.

составляла 87,8%, специфичность – 81,4%, положительное предиктивное значение – 88,6%, отрицательное предиктивное значение – 80,3%. Сделан вывод: «пограничный уровень ПСП, составляющий 600 пг/мл – оптимальный для выявления системной инфекции» [44].

Весьма показательны результаты недавнего многоцентрового исследования [47], включавшего наблюдение пациентов (n = 858), поступивших в ОНТ с признаками ССВО (контрольная группа, n = 100). Медианные уровни ПСП (пг/мл) и ПКТ (нг/мл) составляли: контроль – 130 и 0,05; ССВО – 215 и 0,05; сепсис – 325 и 0,17; тяжелый сепсис – 787 и 1,09; септический шок – 1084 и 6,99, соответственно, см. рис. 4.



Для диагностики септического шока

• При пограничном уровне ПСП 550 пг/мл чувствительность – 85,7%, специфичность – 63,6%, положительное предиктивное значение – 28,5%, отрицательное – 96,3%.

• При пограничном уровне ПКТ 4,415 нг/мл, чувствительность – 54,1%, специфичность – 81,1%, положительное предиктивное значение – 34,2%, отрицательное – 90,7%.

Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,790, для ПКТ – 0,768, но отличия между этими показателями были статистически недостоверны.

Таким образом, «на ранних стадиях развития системной инфекции ПСП – это наиболее чувствительный и специфичный маркер сепсиса, отражающий его динамику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исходы» [47].

ПСП при поступлении в ОНТ

Следующий вопрос: насколько надежно первое измерение ПСП при поступлении с подозрением на сепсис, нужно ли ждать второго?

В предварительном исследовании (n = 146) было показано, что для выявления сепсиса в день поступления в ОНТ с признаками ССВО значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,878, для ПКТ – 0,668 и для APACHE II – 0,815 [50].

Для стратификации пациентов, поступающих в ОНТ, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП (пг/мл):

- < 200 – очень низкий риск развития сепсиса;
- 200–300 – низкий риск развития сепсиса;
- 300–500 – умеренный риск развития сепсиса;
- 500–1000 – сепсис;
- \geq 1000 – тяжелый сепсис, септический шок [50].

В многоцентровом исследовании [51] было показано, что при поступлении в ОНТ ($n = 93$) пограничные уровни ПСП (пг/мл, медиана) и ПКТ (нг/мл, медиана) составляли:

- при острых симптомах ССВО: ПСП – 517; ПКТ – 1,0;
- при сепсисе: ПСП – 875, ПКТ – 9,0;
- при тяжелом сепсисе и септическом шоке: ПСП – 1460; ПКТ – 19,0.

Весьма существенно, что у пациентов с установленным диагнозом инфекции уровень ПСП был максимальным при поступлении (T_0) по сравнению с таковым через 24 ч (T_1) и 72 часа (T_2), тогда как максимальный уровень ПКТ наблюдался через 24 ч (T_1).

При этом пограничное значение ПСП для выявления сепсиса составляло 600 пг/мл; чувствительность – 78,95%, специфичность – 61,9%; для ПКТ – 0,18 нг/мл, чувствительность – 89,47%, специфичность – 75,90% [51].

В другом исследовании [52] также наблюдали пациентов ($n = 226$), поступивших в ОНТ с признаками ССВО. Измерения проводились сразу при поступлении. У 37 пациентов гемокультуры впоследствии были положительными.

При этом диагностические характеристики ПСП и ПКТ составляли:

- ПСП, пограничный уровень – 729 пг/мл, чувствительность – 81,1%, специфичность – 63,0%: положительное предиктивное значение – 30,0% отрицательное – 94,4%, AUC ROC – 0,750;
- ПКТ, пограничный уровень – 0,45 нг/мл, чувствительность – 75,7%, специфичность – 64,0%, положительное предиктивное значение – 29,2%, отрицательное – 93,1%, AUC ROC – 0,785 [52].

При наблюдении пациентов ($n = 68$), поступивших в ОРИТ с клиническими признаками сепсиса, для выявления сепсиса значения AUC ROC составляли для ПСП – 0,775, для ПКТ 0,712 [53].

Пациенты, поступающие в ОНТ, представляют, как правило, весьма клинически гетерогенную группу больных, имеющих различные острые патологии и осложнения как инфекционного, так и не инфекционного характера. Каковы уровни ПСП у критических пациентов, поступающих в ОНТ и не имеющих острых инфекционных заболеваний?

При исследовании пациентов ($n = 144$), поступивших в 117 различных ОНТ и не имевших острых инфекционных патологий, было установлено, что

уровни ПСП при этом составляли: у мужчин (пг/мл, медиана) – 443 (343–563) и у женщин 430 (337–561) [54]. У пациентов старше 70 лет уровни ПСП были повышены по сравнению с более молодыми пациентами и составляли (пг/мл, медиана) 470 (380–602 против 300 (201–457)). Также уровни ПСП были слегка повышены у пациентов со сниженной СКФ [54].

Прогностическое значение ПСП

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 пациента был сепсис, при этом скончалось 3 пациента (7,3%); у 18 – тяжелый сепсис, скончалось 8 пациентов (44,4%); у 10 – септический шок, умерло 8 пациентов (80%). Общая 30-дневная смертность составляла 27,5%. Уровни ПСП с высокой достоверностью дискриминировали пациентов как с благоприятными и неблагоприятными исходами, так и с исходами различной тяжести (помещение в ОИТ, ИВЛ, диализ).

Значения AUC ROC составляли:

- для прогнозирования смертности: для APACHE II – 0,835; для ПСП – 0,833; для ПКТ – 0,568;
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: для APACHE II – 0,923; для ПСП – 0,796; для ПКТ – 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдение пациентов ($n = 106$), поступивших в ОНТ с признаками ССВО было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-дневную выживаемость, в то время как уровни ПКТ такой прогностической способностью не обладали [51]. Так, при поступлении исходный средний уровень ПСП, составлявший 4232,4 пг/мл, был связан со смертностью, а 3451,2 пг/мл – с выживанием. Уровни ПКТ, измеренные в первый и на второй день прогностической ценностью не обладали [51].

В другом многоцентровом исследовании пациентов, поступивших в ОИТ с сепсисом и септическим шоком ($n = 100$) показано [55]:

- уровень ПСП (пг/мл, медиана), составлявший в первый день 2269 (1171–4300) был связан с 28 дневной смертностью, а уровень 1184 (875–2113) – с выживанием.
- уровень ПКТ (нг/мл, медиана), составлявший в первый день 18,5 (3,4–45,2) прогностическими характеристиками не обладал.

Прогностическая эффективность (AUC ROC) для ПСП составляла: в первый день – 0,69; во второй – 0,70; на седьмой день – 0,74, таковая для ПКТ – 0,56; 0,55 и 0,64, соответственно. Прогностическая эффективность шкалы SOFA в указанные дни составляла 0,69; 0,65 и 0,75, соответственно [55].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов ($n = 858$), поступивших в ОНТ

с признаками ССВО, были получены и данные, касающиеся прогностических характеристик ПСП [47].

Для прогноза развития тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,840, для ПКТ – 0,741;
- для показателей MEDS + ПСП против MEDS – 0,875 против 0,818;
- для показателей APACHE II + ПСП против APACHE II – 0,858 против 0,744.

Для прогноза развития септического шока значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,790, для ПКТ – 0,768;
- для показателей MEDS – 0,924;
- для показателей APACHE II – 0,868.

Комбинации MEDS + ПСП и APACHE II + ПСП прогностических значений для тяжелого сепсиса не улучшали.

Для прогноза 28-дневной смертности септических пациентов значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,658; для ПКТ – 0,679; для показателей MEDS – 0,719; для APACHE II – 0,722; для MEDS + ПСП – 0,731; для APACHE II + ПСП – 0,734 [47].

В редакционной статье майского номера журнала *Clinical Biochemistry* за 2014 г. отмечается, что «у пациентов с сепсисом исходные уровни пресепсина предсказывают исходы; для других биомаркеров, включая прокальцитонин, такая характеристика до сих пор не показана» [29].

ПСП в мониторинге терапии сепсиса

Определяющее значение для оперативности мониторинга сепсиса имеет время полужизни маркера. Если это время большое, концентрация маркера будет отражать не текущую тяжесть сепсиса, а ту, которая была в прошлом. При внутривенной инъекции препарата ПСП лабораторным животным и регистрации его появления в моче было установлено, что время его полужизни в циркуляции составляет от 30 мин до 1 ч (рис. 6) [56]. Напомним, что время полужизни ПКТ – 25–30 ч.

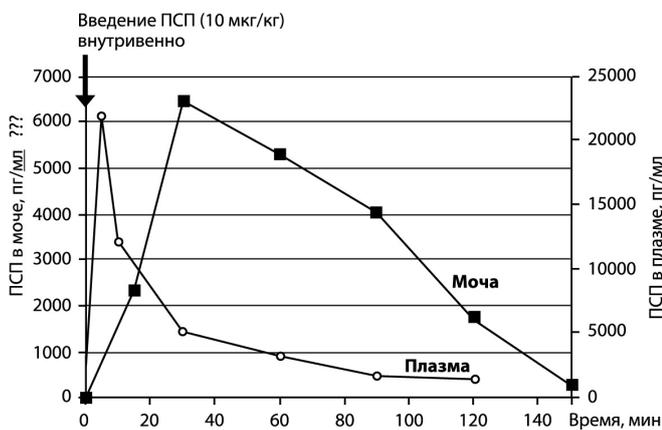


Рис. 6. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56]

Насколько точно и быстро уровни ПСП изменяются при терапии сепсиса? В многоцентровом и проспективном исследовании пациенты (n = 103), поступившие в ОНТ, были разделены на группы (сепсис, тяжелый сепсис и септический шок) [44]. Затем на основе показателей шкал SOFA и APACHE II все пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ измерялись в 1-, 3-, 5- и 7-й дни. Действительно, оказалось, что у пациентов с благоприятным прогнозом на 3- и 7-й дни после поступления все указанные маркеры понижались (рис. 7).

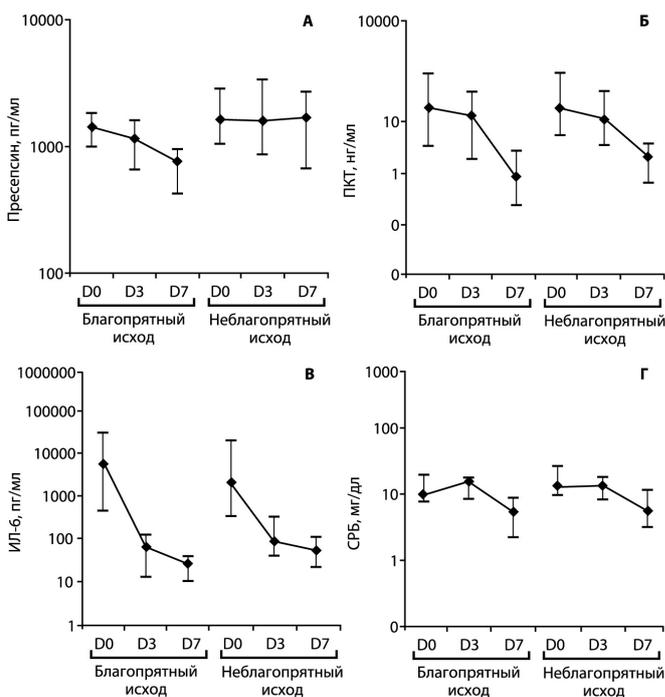


Рис. 7. Кинетика уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течением сепсиса согласно шкале SOFA. А – ПСП, Б – ПКТ, В – ИЛ-6, Г – СРБ, измерения при поступлении, на 3-й и 7-й дни [44]

Однако в группе с неблагоприятным прогнозом также произошло понижение уровней ПКТ, ИЛ-6 и СРБ, но не ПСП. При этом длительность антибиотикотерапии в группе с неблагоприятным прогнозом была выше, а 28-дневная смертность – выше.

Согласно SOFA медианные значения уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ при мониторинге сепсиса при благоприятном прогнозе (7,0 баллов) и при неблагоприятном (9,0 баллов) составляли:

- ПКТ (нг/мл, медиана), благоприятный прогноз – 27,3, неблагоприятный – 16,2 (снижение на 40%);
- ИЛ-6 (пг/мл), благоприятный прогноз – 1972, неблагоприятный – 1555 (снижение на 8%);
- СРБ (мг/л), благоприятный прогноз – 137,0, неблагоприятный – 121,0 (снижение на 12%);
- ПСП (пг/мл, медиана), прогноз благоприятный – 1512, неблагоприятный – 1539 (повышение на 2%).

Как указывалось, поскольку ПСП индуцируется при фагоцитозе бактерий независимо от ЛПС и цитокинов, механизм продукции ПСП отличается от та-

ковых для ИЛ-6, ПКТ и СРБ. Авторы полагают, что «ПСП может в большей степени отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа» [44].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и 50 невыживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1-, 2- и 7-й день после поступления в ОИТ. Исходы регистрировались через 28 и 90 дней.

В день поступления

- уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли у выживших – 1184 (875–2113), у невыживших – 2269 (1171–4300) и достоверно различались,
- уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли у выживших – 10,8 (2,7–41,9), у невыживших – 18,5 (3,4–45,2) и достоверно не различались.

Также показательна кинетика ПСП и ПКТ у выживших и невыживших пациентов. У выживших ПСП снижался, у невыживших не снижался. ПКТ снижался и у тех, и у других (рис. 8). 28-дневную смертность прогнозировали только уровни ПСП, но не ПКТ.

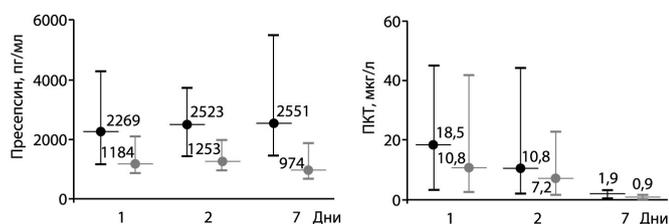


Рис. 8. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока

Условные обозначения: черные круги – невыжившие пациенты, серые – выжившие [55]

Следующий вопрос: обладают ли биомаркеры сепсиса способностью прогнозировать его рецидивы после исчезновения клинических симптомов тяжелого воспаления?

Весьма принципиальными оказались результаты мониторинга ПСП и ПКТ у 9 пациентов, которые проходили терапию по поводу нозокомиальных инфекций, и у которых наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом (рис. 9) [57].

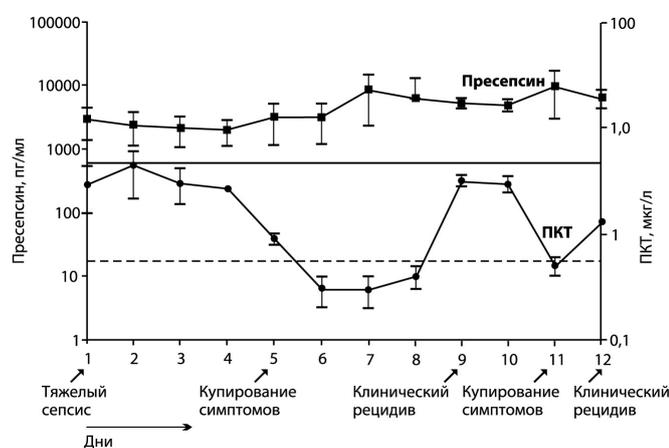


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57]

У 7 (77,8%) пациентов, у которых при поступлении был диагностирован тяжелый сепсис, на начальной стадии инфекции уровень ПСП составлял > 1000 пг/мл и оставался все время высоким, несмотря на антибиотикотерапию, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровней ПКТ (рис. 9).

Еще раз подчеркнем, что у пациентов, у которых имел место рецидив сепсиса, уровни ПСП оставались высокими (> 1000 пг/мл), а уровни ПКТ при ремиссии снижались и затем при рецидиве сепсиса снова повышались. Существенно, что у 9 пациентов с рецидивом сепсиса и высоким ПСП в период клинической ремиссии в пробах ректального содержимого в больших количествах обнаруживалась мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

В целом авторы полагают, что «это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз. Максимальные уровни пресепсина могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме» [57].

ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ

Пациенты ОИТ и ОИТ весьма часто находятся на искусственной вентиляции легких.

Наблюдались пациенты (n = 120), поступившие в ОИТ с острыми патологиями и нуждавшиеся в ИВЛ [58]. В течение наблюдения умерло 38 (31,7%) пациентов, у 16 (13,3%) развился сепсис, 9 пациентов с сепсисом погибли. Измерения ПСП проводили сразу после интубации, перед включением ИВЛ, после экстубации и перед выпиской из ОИТ. Кинетика ПСП у выживших и невыживших пациентов представлена на рис. 11. Медианные значения ПСП (пг/мл) для дифференциации между септическими и асептическими пациентами составляли 1098 (886–1263) и 3185 (1734–3904), соответственно. Оптимальный пограничный уровень для выявления развития сепсиса при ИВЛ – 1965 пг/мл, чувствительность – 85,7%, специфичность – 84,0%. Медианные значения ПСП в течение ИВЛ показаны на рис. 10. При отсутствии развития сепсиса ПСП оставался ниже 1600 пг/мл [58].

Эффективность ПСП для ранней диагностики хирургического сепсиса

Предоперационные уровни ПСП. Наблюдались 60 пациентов, поступивших в ОИТ с признаками ССВО и с показаниями для неотложной абдоминальной хирургии. Предоперационные средние уровни ПСП (пг/мл) у пациентов и контрольной группы

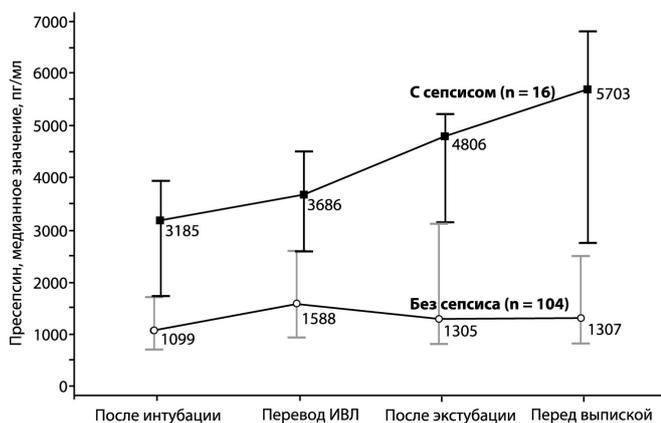


Рис. 10. Кинетика ПСП при ИВЛ [58]

составляли: контроль – $258,7 \pm 92,5$; при ССВО – $430 \pm 141,3$; при сепсисе – $1357 \pm 887,4$; при тяжелом сепсисе – $1810,3 \pm 778,0$. Показатели по шкале APACHE II: при ССВО – 0–10; при сепсисе – 11–20 и при тяжелом сепсисе – > 21. При этом уровни ПКТ (нг/мл) составляли: в норме $0,195 \pm 0,119$; при ССВО – $0,334 \pm 0,104$, при сепсисе – $4,479 \pm 6,999$.

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для ПСП (пг/мл) – 630, чувствительность – 100%, специфичность – 98%, AUC ROC – 0,999; для ПКТ (нг/мл) – 0,494, чувствительность – 87%, специфичность – 97%, AUC ROC – 0,956 [59].

Послеоперационные уровни ПСП. Наблюдались 70 пациентов, из них 35 перенесли кадаверную трансплантацию, 35 – абдоминальную хирургию. Средние уровни ПСП (пг/мл) у 50 пациентов с подтвержденными впоследствии положительными гемокультурами составляли $3957,45$ (225–20000).

У пациентов после трансплантации уровни ПСП составляли $3034,43 \pm 2280,79$. При этом в момент взятия крови для определения ПСП у 70% этих пациентов не было признаков инфекции, наличие которой было подтверждено гемокультурами через $69 \pm 2,5$ ч после поступления и взятия крови. Согласованность между высокими значениями ПСП и положительными гемокультурами составляла 100%.

У 15 пациентов, перенесших абдоминальную хирургию, уровни ПСП были нормальными (345 пг/мл), что через $67 \pm 1,8$ ч было подтверждено отрицательными гемокультурами.

У 20 абдоминальных пациентов уровни ПСП составляли $2363 \pm 7988,47$, при этом у четверти этих пациентов в момент измерения ПСП симптомов инфекции не было. Совпадение между высоким ПСП и положительными гемокультурами было 100%.

Авторы сделали вывод, что «ПСП – это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия кров, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса. Значения ПСП перед хирургией, после

хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса. ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтверждаемой гемокультурами» [60].

Показательны исследования, проведенные в Институт хирургии им. А.В.Вишневского (Москва). При наблюдении пациентов ($n = 50$) с хирургическими инфекционными осложнениями было показано, что у пациентов на ранних стадиях развития инфекции и со средним уровнем ПСП (пг/мл) – $1544,92 \pm 1478,15$ был более высокий риск неблагоприятного прогноза, по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом, имевшими уровни ПСП $590,75 \pm 541,74$.

У впоследствии умерших пациентов уровень ПСП был повышен до $3827,5 \pm 6042,44$ с эпизодами подъема до 20000 и выше (!). Наиболее высокие уровни ПСП обнаруживались у пациентов с сепсисом, оперированных по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости. У пациентов с благоприятным исходом отмечено снижение и нормализация уровня ПСП.

Пациенты с ССВО ($n = 11$) при поступлении в ОИТ имели уровни ПСП от 400 до 4516 (при альвеококкозе – 10207). При неблагоприятном исходе ($n = 8$) средние значения ПСП составили $2000,20 \pm 1566,42$. При благоприятном исходе все маркеры в динамике имели тенденцию к снижению. Отмечается, что при остеомиелите с неблагоприятным исходом ($n = 2$) все маркеры имели наиболее высокие уровни – ПСП – 1574 и 4516; СРБ (мг/л) – 184 и 229.

В группе с локальными раневыми процессами ($n = 18$) различных нозологий уровни ПСП составляли $361,48 \pm 305,71$. Авторы полагают, что «при хирургии ПСП является наиболее информативным лабораторным показателем ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести и прогнозирования неблагоприятных исходов» [61].

ПСП при кардиохирургии. В исследовании, проведенном в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева (Москва), при наблюдении пациентов ($n = 51$), оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, определялась прогностическая ценность ПСП и ПКТ в отношении развития инфекционных осложнений. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки инфекции. Исходные уровни ПСП и ПКТ у пациентов с будущими инфекционными осложнениями и без таковых и у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались. При этом у 6 из 51 исследованных показателей исходный уровень ПСП (пг/мл) превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519–602) с максимальным значением 1597 пг/мл. При этом инфекционные осложнения развились у 3-х пациентов, умер 1.

В целом, инфекционные осложнения развились у 19 (37%) пациентов, госпитальная летальность составила 7 (13,7%), причем все случаи неблагоприятного исхода были у пациентов с инфекцией. Статистически значимые различия по уровням ПСП и тяжести пациентов по шкале APACHE II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, согласно повышению ПСП, в *первые* послеоперационные сутки, а согласно повышению ПКТ – во *вторые*. Пограничные предиктивные значения септических осложнений составляли:

- для ПСП (702 пг/мл) в *первые* послеоперационные сутки: AUC ROC – 0,75, чувствительность – 72%, специфичность – 66%;
- для ПКТ (3,3 нг/мл) на *вторые* сутки: чувствительность – 0,82, специфичность – 0,79;
- для APACHE II (8,5): AUC ROC – 0,84, чувствительность – 78%, специфичность – 74%.

Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде был связан с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятной была персистенции супранормальных концентраций ПСП, при которой инфекционные осложнения развились более чем у половины пациентов. Также повышенный уровень ПСП, вне зависимости от характера его последующей динамики, был связан с увеличением риска неблагоприятного исхода [62].

В НИИ кардиологии г. Томск, при обследовании 42 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургическое вмешательство и имевших признаков развития инфекционного ССВО, были выделены 1-ая группа (n = 23) – с неосложненным течением ССВО, 2-ая группа (n = 12) с осложненным течением ССВО, 3-я группа (n = 7) – с сепсисом. На 3–5 сутки после операции у пациентов 1 группы ПСП (пг/мл) составил $407,6 \pm 175,3$; пг/мл, у 2-й группы – $1412,9 \pm 445,4$, у пациентов с сепсисом – $2853,2 \pm 703,3$. При эффективной антимикробной терапии отмечено снижение ПСП, но не СРБ [63].

В НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского (Москва) проводилось наблюдение пациентов (n = 17) с нестабильной стенокардией, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК, длительность $90,5 \pm 15,4$ мин). До операции у всех пациентов отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105–185). Сразу после ИК уровни ПСП повысились до 330,5 (279,3–603,5). Через 24 ч уровень ПСП снизился до 262 (190,5–393). Уровень СРБ (мг/л, средние значения) после ИК достоверно не отличался от исходного и составлял: до операции – 4,02 (2,41–7,06); после – 3,08 (1,94–9,27). Через 24 ч СРБ повысился до 105,5 (94,63–128). У одного пациента на 6-е сутки после операции было отмечено нагноение подкожно-жировой клетчатки в области

послеоперационной раны (из раневого отделяемого выделен энтерококк ~102), что сопровождалось почти 3-кратным повышением как уровня ПСП (с 262 до 676), так и уровня СРБ (с 50,2 до 172). Примечательно, что у данного больного непосредственно после ИК было выявлено более чем 10-кратное повышение ПСП (с 88,5 до 905), нехарактерное для остальных 16 пациентов. Авторы заключили, что «при оперативном лечении больных с ИБС в условиях ИК наблюдается значительное повышение в крови уровня ПСП (в среднем от 1,5 до 4,5 раз)» [64]. Отметим, что как хирургическое вмешательство само по себе, так и ИК – мощные индукторы ССВО. После кардиохирургии как с ИК, так и без такового, происходит транзиторное повышение ПКТ в диапазоне от 0,5 до 7 нг/мл; через 24 ч при отсутствии инфекционных осложнений уровни ПКТ нормализуются [65]. Полагается, что по этой причине пограничный уровень ПКТ для присоединения инфекции после кардиохирургии должен составлять 5 нг/мл [66].

Таким образом, ПСП является эффективным и ранним маркером хирургического сепсиса.

ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом

Следующая проблема: у 20–40% септических пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [68]. Смертность от сепсиса составляет 30–50%, от сепсиса, осложненного ДВС – 63% [69].

При наблюдении септических пациентов (n = 82), поступивших в ОНТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, D-Димер, тромбомодулин), значения которых сопоставляли с риском развития ДВС [70]. Оказалось, что предиктивными характеристиками по отношению к риску развития ДВС и степени его тяжести обладала комбинация ПСП (пг/мл) и протеин С (маркер коагуляции). Пограничные уровни обоих маркеров составляли:

- для сепсиса без ДВС – ПСП – 647, протеин С – 47%;
- для сепсиса с ДВС – ПСП – 899, протеин С – 55%, чувствительность – 80,7%, специфичность – 87,5%, положительное предиктивное значение – 90,7%, отрицательное – 75,0%, значения AUC ROC для диагностики сепсиса – 0,913, для диагностики ДВС – 0,880. Предложены следующие критерии оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС:
 - тяжелый: ПСП > 900, протеин С < 45%;
 - слабый (mild): ПСП < 650, протеин С > 45% или $650 < \text{ПСП} < 900$, протеин С > 55%;
 - умеренный: уровни ПСП и протеина С в диапазоне между тяжелым и слабым.

Авторы полагают, что «предложенные диагностические критерии являются очень простыми,

удобными в применении и могут использоваться в ОИТ как point-of-care тестирование. Система оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС, полезна для применения в отделениях критических пациентов для проведения ранней терапии ДВС, индуцированного сепсисом» [70].

ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией

Как указывалось, ПСП образуется путем специфического протеолиза рецептора макрофагов CD14. Может ли ПСП быть маркером сепсиса у пациентов, находящихся в состоянии агранулоцитоза, у которых сепсис развивается в 30% случаев?

При наблюдении педиатрических онкологических пациентов ($n = 37$) с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) было обнаружено, что у пациентов с сепсисом (положительные гемокультуры) по сравнению с пациентами с лихорадкой неясного генеза (отрицательные гемокультуры) уровни ПКТ (нг/мл, медиана) были повышены (0,83 против 0,27), однако уровни ПСП (пг/мл, медиана) достоверно не различались (401 против 356) [71].

Принципиально другие данные были получены в Гематологическом научном центре (Москва) при наблюдении взрослых онкогематологических пациентов ($n = 27$) с лейкопенией (лейкоциты $< 0,5 \cdot 10^9/\text{л}$) [72]. Из них 15 пациентов были с септическим шоком и 12 – без инфекционных осложнений. Показано, что у пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ были повышены.

Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В первый день развития септического шока уровни ПСП (пг/мл) у выживших и невыживших пациентов не различались. Однако, на 2-, 3- и 7-й день у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у невыживших и составляли

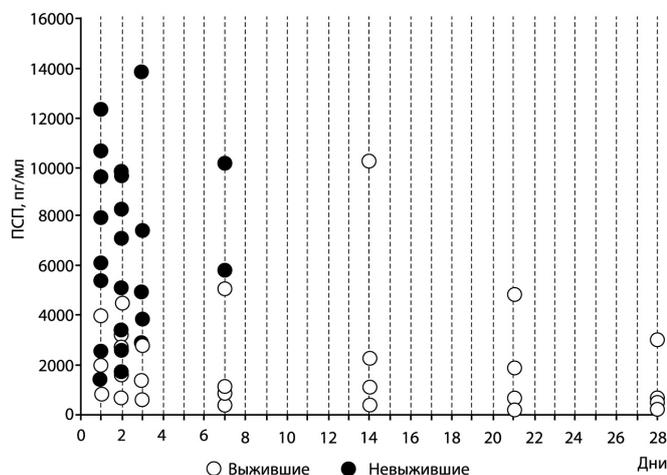


Рис. 13. Кинетика ПСП у выживших и невыживших септических пациентов с лейкопенией [72]

(пг/мл, медиана) на 2-й день – 2208 против 4790, на 3-й – 2085 против 4920 и на 7-й день – 993 против 7972 (рис. 13). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитромбина III в плазме, длительностью ХПа зависимого фибринолиза и с показателями по шкалам SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

Авторы полагают, что «несмотря на лейкопению, плазменные уровни ПСП могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов» [72].

ПСП – маркер инфекционного ревматоидного артрита

Весьма показательны результаты исследований по выяснению диагностической роли ПСП при развитии тяжелых инфекционных осложнений, связанных с заболеваниями различной этиологии.

В исследование были включены пациенты ($n = 25$) с ревматоидным артритом (РА), осложненным бактериальной инфекцией, 34 пациента с тяжелым РА и 34 здоровых индивида. Пациенты с РА, у которых были выявлены патоген, были обозначены как iРА (infection); пациенты с тяжелым РА, но без инфекции, как fРА (flare – гореть ярким пламенем).

Уровни ПСП (пг/мл) составляли при iРА – $2088,4 \pm 4243,7$; при fРА – $319,3 \pm 321,8$ пг/мл; в контроле – $136,0 \pm 57,0$. При iРА ПСП коррелировал с уровнем СРБ, при fРА – не коррелировал. Существенно, что при терапии iРА уровни ПСП и СРБ снижались, а при терапии fРА снижался СРБ, но не уровни ПСП.

Диагностическая эффективность ПСП для диагностики инфекционного РА согласно значениям AUC ROC, составляла 0,817, что указывало «на эффективность измерения уровней ПСП для диагностики инфекционного ревматоидного артрита» [73].

ПСП в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени

Наблюдались пациенты ($n = 25$) с циррозом печени, измерения проводили для выявления бактериальной инфекции при поступлении и для мониторинга терапии через 48, 96 и 144 часов и через 15 дней. У 16 пациентов уровни ПСП (пг/мл, среднее значение) составили 1854 ± 1744 . Через $72 \pm 4,8$ часов микробиологические тесты подтвердили наличие инфекций у всех 16 пациентов. При мониторинге у 5 (31%) пациентов через 24 и 48 часов ПСП оставался неизменными, эти пациенты не реагировали на эмпирическую антибиотикотерапию, после получения результатов антибиотикограммы терапия была изменена. Авторы полагают, что «измерение уровней ПСП имеет 100% специфичность по отношению к гемокультурам и может применяться для выявления инфекционных осложнений цирроза печени и мониторинга его терапии» [74].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – наиболее частое и опасное осложнение у пациентов с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С. Наблюдались пациенты (n = 30) с хроническим гепатитом, имевшие асциты, из них 10 (группа I) имели стерильные асциты, 20 (группа II) – СБП. Концентрации ПСП (пг/мл, средние значения) составляли при стерильном асците $148,6 \pm 34,9$; при СБП – $3473,0 \pm 1911,6$; медиана – 4621,5. У пациентов с СБП также измеряли ПСП через 10 дней после начала антибактериальной терапии, при этом уровни ПСП оказались сниженными и составляли средний – $673,4 \pm 245,0$, медиана – $3473 \pm 1911,6$. Смертность в группе с СБП составила 20% (4 случая из 20), у невыживших уровни ПСП составляли средний – 4631, медиана – 3915.

По мнению авторов «ПСП может быть полезным маркером для ранней диагностики спонтанного перитонита у пациентов с циррозом, так как ПСП имеет 100% специфичность для выявления спонтанных перитонитов и у таких пациентов достоверно коррелирует с исходами» [75].

ПСП – маркер гнойно-септических осложнений остро́го панкреатита

В предварительное исследование были включены пациенты (n = 18) с панкреонекрозом. С момента заболевания у всех пациентов измерялись уровни ПСП и ПКТ. У 14 пациентов ПКТ повышался, начиная со 2–5-го дня заболевания. У 8 из этих пациентов было повышение ПСП, именно у этих пациентов в последствие были диагностированы гнойно-септические осложнения – абсцесс поджелудочной железы (n = 2), флегмона поджелудочной железы (n = 2), забрюшинная флегмона (n = 1), пневмония (n = 4). Клинические признаки этих осложнений проявлялись на $1,8 \pm 0,3$ дня позже, чем повышение ПСП. У 6 пациентов с повышенным ПКТ и нормальным ПСП отмечались признаки ССВО и интоксикации (APACHE II > 24), но без гнойно-септических осложнений. Полагается, что «ПСП – более чувствительный маркер гнойно-септических осложнений панкреонекроза, чем ПКТ, ПСП повышается раньше клинических проявлений гнойно-септических осложнений» [76].

Диагностическая роль ПСП при сепсисе, ассоциированном с острым повреждением почек

Сепсис – наиболее частая причина развития ОПП. Более того, накапливаются данные, что у пациентов, находящихся в ОИТ по поводу исходно асептического ОПП, с высокой частотой развивается сепсис. Крайне существенно, что между тяжестью исходного сепсиса и тяжестью последующего ОПП и, наоборот, между тяжестью исходного ОПП и тяжестью последующего сепсиса существует прямая зависимость. Чем тяжелее исходный сепсис, тем более высокий риск развития тяжелого ОПП и наоборот [77–79].

Имеет ли ПСП клинические значения для выявления сепсиса при ренальной дисфункции? Не будет ли ПСП в таких клинических ситуациях повышаться в основном за счет снижения почечного клиренса, а не за счет системной инфекции?

При наблюдении пациентов (n = 144), поступивших ОИТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было связано со слегка повышенным ПСП (пг/мл) до 470, при СКФ ≥ 60 мл/1,73 м² уровень ПСП составлял 386 пг/мл [80].

В другом исследовании в течение 1 года наблюдались септические пациенты (n = 20), перенесшие сердечно-сосудистую хирургию и находившиеся на гемодиализе, контроль (n = 10, здоровые индивиды). Уровни ПСП (пг/мл) у пациентов с сепсисом составляли 4368 ± 3088 против $694,1 \pm 239,1$ в контроле. При этом уровни ПСП и ПКТ (нг/мл) после гемодиализа не изменялись. Разницы в уровнях ПСП и ПКТ между выжившими и невыжившими не наблюдалось ПСП – $4184,1 \pm 3039,5$ против $4593,5 \pm 3316,2$; ПКТ – $9,66 \pm 17,55$ против $14,93 \pm 20,54$ [81].

Интересными оказались результаты наблюдения пациентов (n = 254), поступивших в ОИТ с подозрением на сепсис и с другими заболеваниями, в частности, с острым повреждением почек (ОПП). Оказалось, что при поступлении уровни ПСП (пг/мл, медиана) и значения AUC ROC составляли:

- без сепсиса и без ОПП (n = 78) ПСП – 406 (6–4374);
- сепсис без ОПП (n = 37) – 1065 (86–9960). AUC ROC – 0,789;
- ОПП без сепсиса (n = 14) – 1607 (454–8516);
- сепсис и ОПП (n = 27) – 1523 (293–16764), AUC ROC – 0,593.

Был сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает диагностическую точность ПСП для диагностики сепсиса [82].

Затем, в продолжение предыдущего исследования наблюдались пациенты (n = 629), поступившие в ОИТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены две группы – с ОПП и без ОПП. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса для ПСП и ПКТ составляли без ОПП – 0,883 и 0,870, соответственно; с ОПП – 0,669 и 0,804. Однако после нормирования (деления) значений AUC ROC у группы ОПП + сепсис на уровни креатинина, значения AUC ROC стали составлять 0,828 и 0,852, соответственно. Авторы полагают, что «оптимальными пограничными уровнями ПСП и ПКТ для диагностики сепсиса у пациентов с острой ренальной недостаточностью являются для ПСП – 409 пг/мл/креатинин, чувствительность – 66,0%, специфичность – 91,7% и для ПКТ – 1,5 нг/мл/креатинин (чувствительность – 63,5% и специфичность – 95,8%), соответственно [83].

Существенно, что проблемы диагностики сепсиса при ОПП существуют и у ПКТ. Недавно проведенный мета-анализ (201 исследование, n = 803,

255 эпизодов бактериальной инфекции) показал, что суммарная чувствительность ПКТ для выявления сепсиса при тяжелой ренальной дисфункции составляет 73% (54–86%), а для СРБ – 78% (52–83%), а суммарная специфичность для ПКТ – 88% (79–83%) и для СРБ – 84% (52–86%). Полагается, что «для диагностики системной инфекции у пациентов с повреждением почек ПКТ и СРБ имеют низкую чувствительность, но приемлемую специфичность. Учитывая низкое отрицательное предиктивное значение этих маркеров, их пригодность для исключения сепсиса при ОПП остается под вопросом» [84].

Более того, для диагностики сепсиса при ренальной дисфункции нужны также как и при хирургии, более высокие пограничные уровни. Так, при наблюдении пациентов ($n = 276$), перенесших плановую кардиохирургию, у 67 была выявлена инфекция, а у 75 (27%) – ренальная дисфункция. У пациентов с инфекцией ПКТ был повышен, но еще больше повышен он был при инфекции и ренальной дисфункции одновременно. Для пациентов только с инфекцией пограничный уровень ПКТ (нг/мл) составлял 0,80; при инфекции и ренальной дисфункции – 2,57 [85].

В недавнем мета-анализе регистров ($n = 1331$) было установлено, что пограничные уровни ПКТ для выявления сепсиса повышаются со снижением СКФ. Так, средние значения ПКТ (нг/мл) для выявления сепсиса (положительные гемокультуры) составляли:

- при СКФ ≥ 60 мл/мин ($n = 836$) – $1,7 \pm 6,8$, пограничный уровень – 0,37;
- при СКФ $30 < 60$ ($n = 481$) – $6,6 \pm 17,5$, пограничный уровень – 1,06;
- при СКФ < 30 ($n = 497$) – $12,6 \pm 25,9$, пограничный уровень – 2,50 [86].

Таким образом, учитывая, что у пациентов ОНТ и ОИТ весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо принимать в расчет количественные показатели этих нарушений. К сожалению, четких и согласованных рекомендаций как это делать, пока нет. Исследования диагностической полезности ПСП для оценки риска развития сепсиса при ренальной дисфункции имеют практическое и научное значение, которое трудно переоценить.

ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации

Развитие ренальной дисфункции – одна из причин необходимости применения методов экстракорпоральной очистки для гемокоррекции у септических пациентов.

Эффективность продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) сильно зависит от своевременной диагностики сепсиса и, в частности, от своевременности показаний к ее началу. Некоторые маркеры сепсиса имеют теоретическую возмож-

ность удаления из сосудистого русла через мембрану гемофильтра. В связи с этим на самых ранних этапах интенсивной терапии могут возникнуть затруднения с интерпретацией результата мониторинга течения сепсиса. LPS играет важнейшую роль в патогенезе сепсиса и полиорганной недостаточности, что требует разработки специфических и неспецифических методов его удаления из сосудистого русла, снижения его эндогенной продукции и транслокации эндотоксина. Показания к применению LPS-сорбции базируются на высоких значениях липополисахарида при эффективности хирургической санации очага или очагов инфекции.

При исследовании, проведенном в Областной клинической больнице им. Н.А.Семашко (г. Нижний Новгород) у 11 пациентов с абдоминальным сепсисом при проведении LPS-сорбции измерялись уровни ПСП [87]. Обнаружено, что у всех пациентов высокие уровни ПСП коррелировали с высокими значениями ЛПС грамотрицательных бактерий и с уровнями СРБ; у двух пациентов уровни ПКТ были менее 2 нг/мл. После LPS-сорбции уровни ПСП снизились с 2149 до 970 пг/мл, LPS – с 318 пг/мл до 117 пг/мл. Однако уровни ПКТ и СРБ за время LPS-сорбции не изменились. У 2-х больных в связи с сохраняющейся активностью очага инфекции повторный рост LPS сопровождался нарастанием ПСП, что определило показания для продолжения селективной детоксицирующей терапии. Существенно, что снижение уровней ПСП и LPS сопровождалось коррекцией гемодинамических, дыхательных и почечных дисфункций со снижением потребности в инотропной стимуляции, инфузионной терапии, ростом дыхательного коэффициента и диуреза. Авторы полагают, что «контроль пресепсина во время селективной LPS-сорбции дополнительно обосновывает детоксицирующую тактику и позволяет контролировать ее эффективность» [87].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном этой же группой авторов, в первые послеоперационные сутки у 21-го больного с абдоминальным сепсисом различной этиологии были получены аналогичные результаты [88]. Исходно у всех пациентов были выявлены высокие уровни ПСП, что определяло высокую вероятность летального исхода. В течение первых 12 часов интенсивной терапии при проведении ПВВГФ средние уровни ПСП достоверно снизились. При этом в фильтрате уровень ПСП составлял примерно 10% от его концентрации в крови, притекающей к гемофильтру. Авторы полагают, что «одним из патофизиологических механизмов регресса пресепсинемии при ранней ПВВГФ является восстановление транскапиллярного обмена и соответственно снижение активности транслокационных процессов» [88].

ПСП при пульмонарных инфекционных патологиях

Наблюдались пациенты (n = 359), поступившие в ОНТ с внебольничной пневмонией (ВБП), тяжесть которой наряду с другими показателями оценивали по шкале оценки тяжести внебольничной пневмонии CURB65. У 214 пациентов была диагностирована тяжелая ВБП – ТВБП.

При ТВБА и ВБА уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: 689,0 (395,5–1225,5) против 400,0 (231,5–691,5).

При этом у невыживших и выживших (наблюдение 28 дней) уровни ПСП составляли:

- при ВБП – 588,0 (333,0–891,0) против 361,0 (218,0–589,0);
- при ТВБП – 781,0 (437,0–1427,0) против 520,0 (352,0–1014,5).

Высокие баллы по шкале CURB65 были независимым предиктором острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а высокий ПСП – независимым предиктором ДВС. Комбинация CURB65 + ПСП была более сильным предиктором 28-дневной смертности, ТВБП и развития ДВС, чем CURB65 и уровни ПСП по отдельности. Более того, ПСП был более сильным предиктором ДВС, чем CURB65 и количество лейкоцитов. Авторы полагают, что «ПСП – более ценный маркер для предсказания тяжести и исходов у пациентов ОНТ с ВБП, а комбинация ПСП и CURB65 значительно повышает указанные предиктивные характеристики» [89].

Особого упоминания заслуживает клинический случай наблюдения пациента с муковисцидозом на стадии обострения хронического обструктивного слизисто-гнойного бронхита [90].

Больной Л., 21 год. Диагноз – муковисцидоз, смешанная форма (с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы). Диагноз подтвержден генетически. Находился на постоянной ферментной, противовоспалительной, ингаляционной терапии. При поступлении: хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Интермиттирующая колонизация. Септическое состояние. Гемокультуры отрицательные. В мокроте – условно-патогенная полирезистентная микрофлора. Исходная терапия: аминокaproновая кислота, амоксициклав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, раствор Рингера, урсосан. С учетом выраженной инфекционно-воспалительной картины были проведены измерения в крови ПСП и СРБ.

Учитывая значительно повышенные уровни ПСП, срочно проведена замена амоксициклава на тиенам. Результаты мониторинга эффективности терапии с помощью ПСП представлены на рис. 14 [90].

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [90].

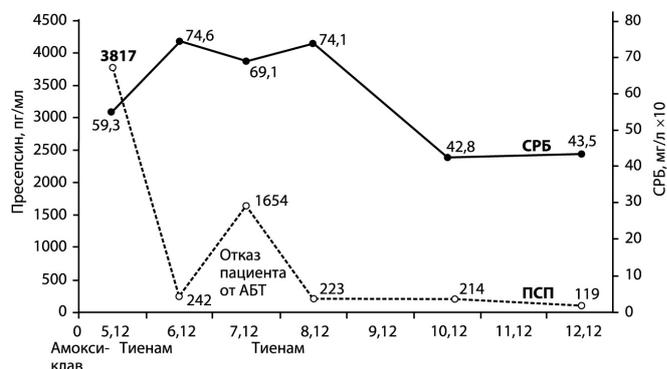


Рис. 14. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Из-за отказа пациента от антибиотикотерапии (АБТ) (06.12.2013 г. в 07 часов 30 мин) очередная доза тиенама была подана (в/в струйно) с задержкой на 4 часа – в 11 часов 30 мин. При адекватной терапии ПСП за 10,5 часа снизился с 3817 до 242 пг/мл; из-за прекращения подачи антибиотика на 4 ч в течение следующих 24 часа имело место транзиторное повышение ПСП до 1654 пг/мл [90]

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [102].

Заключение

1. ПСП – это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций.
2. Механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и его течении отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ.
3. Механизм продукции ПСП связан преимущественно с активацией фагоцитоза, детали этого механизма и роль ПСП в патогенезе системных инфекций мало изучены.
4. При развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса и независимо от их повышения или снижения.
5. ПСП со 100%-й надежностью, впоследствии подтверждаемой гемокультурами:
 - а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию и
 - б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.
6. При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров:
 - а) надежно отражает реальную динамику его тяжести;
 - б) быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии;

в) прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни ПКТ временно нормализуются.

7. При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

8. ПСП также повышается при инфекционных осложнениях таких патологий, как: пневмония, обструктивный гнойно-слизистый бронхит, при гнойно-септических осложнениях острого панкреатита, при септическом шоке при лейкопении, при ревматоидном артрите, циррозе печени, в частности, вызванном вирусом гепатита С и, вероятно, при некоторых других заболеваниях, связанных с тяжелыми инфекционными осложнениями.

9. Результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП – весьма эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

10. Предварительные результаты позволяют считать, что ПСП весьма перспективный маркер обширных инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Текущая информация для специалистов в Интернете: www.presepsintest.ru

ЛИТЕРАТУРА

- Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R., Jones S.L., Turner K.L., Bass B.L. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg.* 2010; 145(7): 695-700.
- Kumar G., Kumar N., Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest.* 2011; 140(5): 1223-31.
- Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit. Care Med.* 2012; 40(3): 754-61.
- Namas R., Zamora R., Namas R. et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J. Crit. Care.* 2012; 27(3): 314. e1-11.
- Козлов В.К. Сепсис, тяжелый сепсис, септический шок: патогенетическое обоснование диагноза, клиническая интерпретация, принципы и методология диагностики // Клинико-лабораторный консилиум. 2014. №2 (49): 20-41.
- Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J. Emerg. Med.* 2014; 15(3): 329-36.
- Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J. et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit. Care Med.* 2001; 29(7): 1303-10.
- Kotze C. Surgical sepsis and delays in social services and intervention services account for prolonged hospital length of stay in general and colorectal surgery. *Int. J. Surg.* 2013; 11(8): 620-1.
- Moore L.J., Moore F.A. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J. Intensive Care Med.* 2013; 28(2): 107-17.
- Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C. et al. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2013; 14(7): 686-93.
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. 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.
- Kumar A., Ellis P., Arabi Y. et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009; 136(5): 1237-48.
- Marshall J.C., Reinhart K. International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit. Care Med.* 2009; 37: 2290-8.
- Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit. Care.* 2010; 14: R15.
- Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock.* 2013; 40: 358-65.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit. Care Clin.* 2011; 27: 253-63.
- Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit. Care Clin.* 2011; 27: 241-51.
- Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med. Wkly.* 2005; 135: 451-60.
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1 // Клинико-лабораторный консилиум. 2008. № 6 (25). 46-52.
- Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2 // Клинико-лабораторный консилиум. 2009. № 1 (26), 34-48.
- Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *JICS.* 2013; 14(3): 226-30.
- Biller K., Fae F., Germann R. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Laboratoriums Medizin.* 2012; 35(6): 1-6.
- Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann. Lab. Med.* 2014; 34(4): 263-73.
- Sridharan P., Chamberlain R.S. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg. Infect. (Larchmt.).* 2013; 14(6): 489-511.
- Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J. Infect. Chemother.* 2005; 11(5): 234-38.
- Endo S., Takahashi G., Shozushima T. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM.* 2012; 23: 27-38.

27. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса // Клинико-лабораторный консилиум. 2012; № 2 (42). С. 56-62.
28. Agilli M., Sener I., Yesildal F. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. *J. Investig Biochem.* 2012; 1(1): 55-7.
29. Faix J.D. Presepsin – The new kid on the sepsis block. *Clin. Biochem.* 2014; 47(7–8): 503-4.
30. Pizzolato E., Ulla M., Galluzzo C. et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014, Jun 4 [Epub ahead of print].
31. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J. Emerg. Med.* 2014; 5: 16-9.
32. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. 2014; № 1. С. 9-10.
33. Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000; 30: 167-79.
34. Savedra R.Jr., Delude R.L., Ingalls R.R. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J. Immunol.* 1996; 157: 2549-54.
35. Sellati T.J., Bouis D.A., Kitchens R.L. *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.
36. Dziarski R., Tapping R.I., Tobias P.S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. *J. Biol. Chem.* 1998; 273: 8680-90.
37. Klein B.S. Role of cell surface molecules of *Blastomyces dermatidis* in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. *Semin. Respir. Infect.* 1997; 12: 198-205.
38. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J. Exp. Med.* 1994; 179: 269-76.
39. 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.
40. Hasebe A., Mu H.H., Washburn L.R. 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.
41. 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.
42. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical. Care.* 2010; 14(Suppl 2): P19.
43. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 79(6): 1605-8.
44. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J. Infect. Chemother.* 2013; 18(6): 891-7.
45. Fukui Y., Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia. *Critical. Care.* 2013; 17(Suppl 4): P58.
46. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N. 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.
47. Liu B., Chen Y.X., Yin Q. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit. Care.* 2013; 17(5): R244.
48. Kojika M., Takahashi G., Matsumoto N. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores. *Med. Postgrad.* 2010; 48: 46-50.
49. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin. 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. 2011. Poster 0333.
50. Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room. 1st Central and Eastern European Sepsis Forum SepsEast Budapest. 2012.
51. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. *Crit. Care.* 2013; 17(4): R168.
52. Romualdo L.G., Torrella P.E., González M.V. Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin. Biochem.* 2014; 47(7–8): 505-8.
53. Cebreiros-Lopez I., Noguera-Velasco J.A., Martinez-Ruiz A. Correlation of Presepsin (SCD14-ST) with PCT in critically ill patients: Diagnostics usefulness in Sepsis. *Euro Med. Lab.* 2013 – poster M097.
54. Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin. Chim. Acta.* 2014; 427: 34-6.
55. Masson S., Caironi P., Spanuth E. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial *Crit. Care.* 2014, Jan 7; 18(1): R6.
56. Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. European Patent Application EP 2 711 710 A1.
57. Sargentini V., Ceccarelli G., D'Alessandro M. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2014, May 15 [Epub ahead of print].

58. Spanuth E., Giannitsis E. Diagnosis of sepsis and monitoring of weaning from mechanical ventilation in critical ill patients by PATHFAST Presepsin. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 19–23 May 2013 – Milano, Italy, T022.
59. Vodnik T., Kaljevic G., Tadicet T. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51(10): 2053-62.
60. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study. *Transplant. Proc.* 2013; 45(7): 2750-3.
61. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. Пресепсин в диагностике гнойных осложнений у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой при критических состояниях / Материалы XV сессии МНОАР, 28 марта 2014 г. С. 16-7.
62. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсеенко С.Т. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология.* 2013. № 3. С. 30-55.
63. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подоксенов Ю.К. Использование пресепсина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца // *Лаборатория.* 2014. № 2. С. 56.
64. Полякова И.Н., Андросова М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресепсина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных условиях искусственного кровообращения / VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ» – М.: 2914.
65. Sponholz C., Sakr Y., Reinhart K., Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit. Care.* 2006; 10: R145.
66. Aouifi A., Piriou V., Blanc P. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br. J. Anaesth.* 1999; 83(4): 602-7.
67. Cakir Madenci O., Yakupoğlu S., Benzonana N. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns.* 2013; 40(4): 664-9.
68. Beale R., Reinhart K., Brunkhorst F.M. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection.* 2009; 37: 222-32.
69. Gando S., Iba T., Eguchi Y. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit. Care Med.* 2006; 34: 625-31.
70. Ishikura H., Nishida T., Murai A. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit. Care.* 2014; 18(1): R19.
71. Urbonas V., Eidukaitė A., Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine.* 2013; 62: 34-7.
72. Makarova P., Galstyan G., Krechetova A. Usefulness of presepsin (PSP) for assessment of sepsis in leukopenic patients (pts) / Abstr. 27th Annual Congress, ESICM LIVES 2014, Barcelona, Spain, 27 September–1 October 2014 // *Crit. Care.* 2014.
73. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Diagnostic value of presepsin in cirrhotic patients // *J. Hepatol.* 2013; 58, Supplement 1: S95–S96.
74. Okasha H., Elgohary A., Abd E.I., Moety A. Diagnostic and prognostic value of serum presepsin in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis: Abstracts of 24th ECCMID Congress, Barcelona, May 10–13, 2014.
75. Смирнов Г.В., Красносельский М.Я., Фролков В.В. Пресепсин – эффективный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита // *Эффективная терапия.* 2014. № 20 (1). С. 30.
76. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit. Care.* 2008; 12: R47.
77. Matejovic M., Chvojka J., Radej J. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contrib Nephrol.* 2011; 174: 78-88.
78. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 241-8.
79. Lai T.S., Wang C.Y., Pan S.C. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit. Care.* 2013; 17(5): R231.
80. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol.* 2014; 14: 88-96.
81. Maravic-Stojkovic V., Lausevic-Vuk L., Jovic M. Levels of Presepsin and Midregion-Proadrenomedullin in Septic Patients with End-Stage Renal Disease after Cardiovascular Surgery: 1-Year Follow Up Study. *J. Clin. Exp. Cardiol.* 2014; 5: 5.
82. Nakamura Y., Ishikura H., Nishida T. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in acute kidney injury patients. *Critical. Care.* 2013; 17(Suppl 2): P36.
83. Nakamura Y., Ishikura H., Ichiki R. Usefulness of presepsin and procalcitonin levels in the diagnosis of sepsis in patients with acute kidney injury. *Critical. Care.* 2014; 18(Suppl 1): P213.

84. Lu XL, Xiao Z.H., Yang M.Y. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(1): 122-9.

85. Amour J., Birenbaum A., Langeron O. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit. Care. Med.* 2008; 36: 1147-54.

86. Hattori T., Nishiyama H., Kato H. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am. J. Clin. Pathol.* 2014; 141(1): 43-51.

87. Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Серопян М.Ю. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции // *Лаборатория.* 2014. № 2. С. 69.

88. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Ниязатов А.А. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации // *Медицинский альманах.* 2013. № 3. С. 148-9.

89. Liu B., Yin Q., Chen Y.X. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir. Med.* 2014. [Epub ahead of print].

90. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н.А. и др. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнояного бронхита. Клинический случай // *Лаборатория,* 2014. № 2. С. 25.

V.V. Velkov

PRESEPSIN – EFFECTIVENESS OF THE BIOLOGICAL MARKERS FOR THE DIAGNOSIS OF SEPSIS AND MONITORING OF SYSTEMIC INFECTION

Closed Joint Stock Company DIAKON Co., Pushchino, Moscow region, Russia.

Sepsis is a complex and urgent problem of modern medicine all over the world. Early diagnosis of sepsis allows a diagnosis in time to properly assess the condition of the patient, to begin timely treatment. Biomarkers are of great importance in the early diagnosis of sepsis, indicating the presence or absence of these formidable infectious complications. The review discusses the potential of new diagnostic marker of sepsis presepsin (CAP). When monitoring sepsis cap, unlike other markers reliably reflects the actual dynamics of its severity, quickly and appropriately changed depending on the efficiency of therapy, sepsis predicts relapse after remission when clinical signs of sepsis and levels of procalcitonin (PCT) are normalized. In surgical pathology, trauma, and burns in the absence of the SRP connection does not increase infection. Review of the results of international and domestic studies suggest that the CAP – an effective marker for the early diagnosis and monitoring of systemic infections.

Keywords: presepsin (PSP), systemic infection, sepsis, diagnostics, markers, procalcitonin (PCT).

Citation: Velkov V.V. Presepsin – effectiveness of the biological markers for the diagnosis of sepsis and monitoring of systemic infection. *Health. Medical ecology. Science.* 2016; N 1(64): 4–21. URL: <https://yadi.sk/i/u7be3JxeqNSCx>

Сведения об авторе

Вельков Василий Васильевич, кандидат биологических наук, директор по науке ЗАО «ДИАКОН», 142290, г. Пушкино, Московская обл., ул. Грузовая 1А; тел.: (495)980 6339; 980 6338; тел\факс: (495) 980 6679; e-mail: vvv@diakonlab.ru

НОВЫЙ ТЕСТ ПОМОЖЕТ ДИАГНОСТИРОВАТЬ РАК ВСЕГО ЗА 10 МИНУТ

Группа ученых из Калифорнийского университета (CaliforniaStateUniversity) под руководством Дэвида Вонга (DavidWong) разработала тест для быстрой диагностики рака. Его проведение занимает всего 10 минут, а для анализа требуется лишь капля слюны пациента.

В ходе теста анализируются фрагменты опухолевой ДНК, циркулирующие в жидкостях организма. Этот подход также известен как жидкая биопсия. Авторы утверждают, что метод не только прост в применении, но и позволяет диагностировать заболевание со 100% точностью. Кроме того, он неинвазивен, а значит его проведение менее травматично для пациентов.

Испытания теста на больных с раком легкого начнутся уже в этом году, а в перспективе тест будет использоваться и в клинической практике, уверены авторы. Он поможет верно диагностировать не только опухоли легкого, но и другие формы рака. Кроме того, его можно будет использовать для выявления диабета или других заболеваний.

Исследователи объясняют, что быстрый тест для выявления онкозаболеваний позволит своевременно обнаруживать опухоли и незамедлительно начинать лечение.

Источник: By Sarah Knapton, Science Editor, Washington