



**Современная лабораторная диагностика сепсиса:
С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин**

**Вельков В.В.,
АО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область, 2022**

Сепсис (данные по США)

- **Распространен:**
751 000 случаев каждый год
- **Смертельно опасен:**
500 смертей каждый день
(одна каждые 3 минуты)
- **Очень дорог:**
Стоимость каждого случая:
\$22 000 - \$57 700
- **Растет**
на 1,5% ежегодно

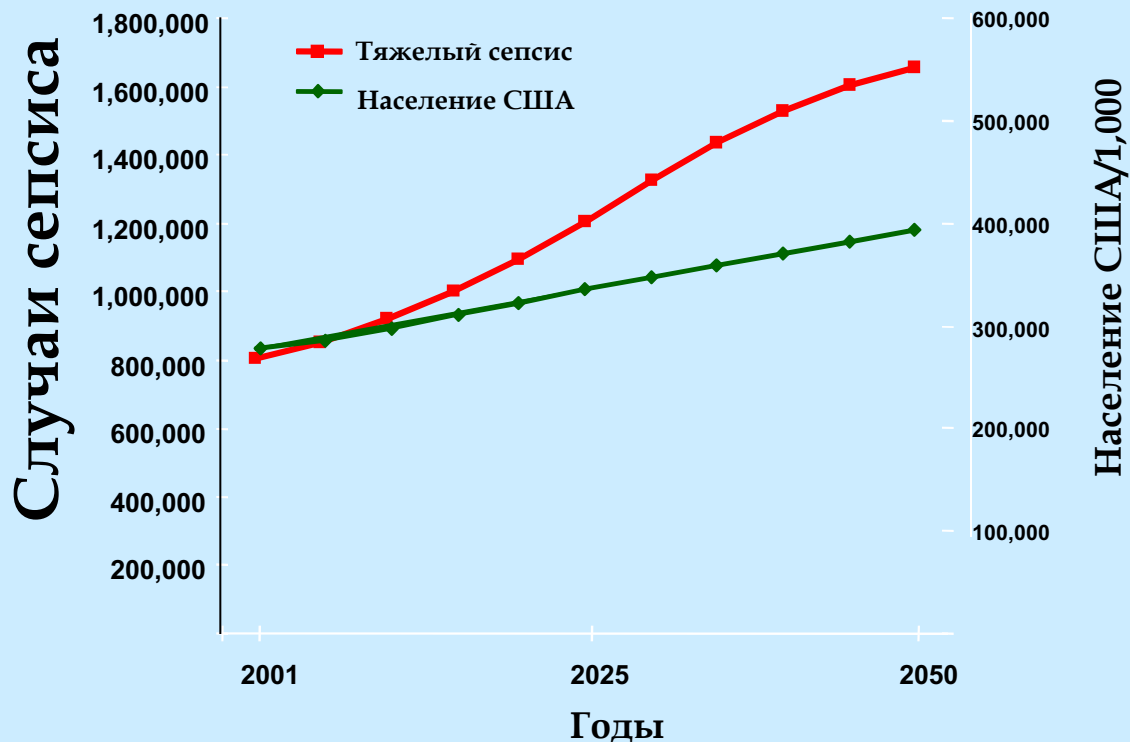
Сепсис: все возрастающий вызов здравоохранению

Sepsis: A Growing Healthcare Challenge

Сегодня

**>750 000 случаев
тяжелого сепсиса в год**
Летальность 20 - 40%
Стоимость для здравоохранения
18 млрд. \$ в год
20 - 25% затрат в ОРИТ

В будущем



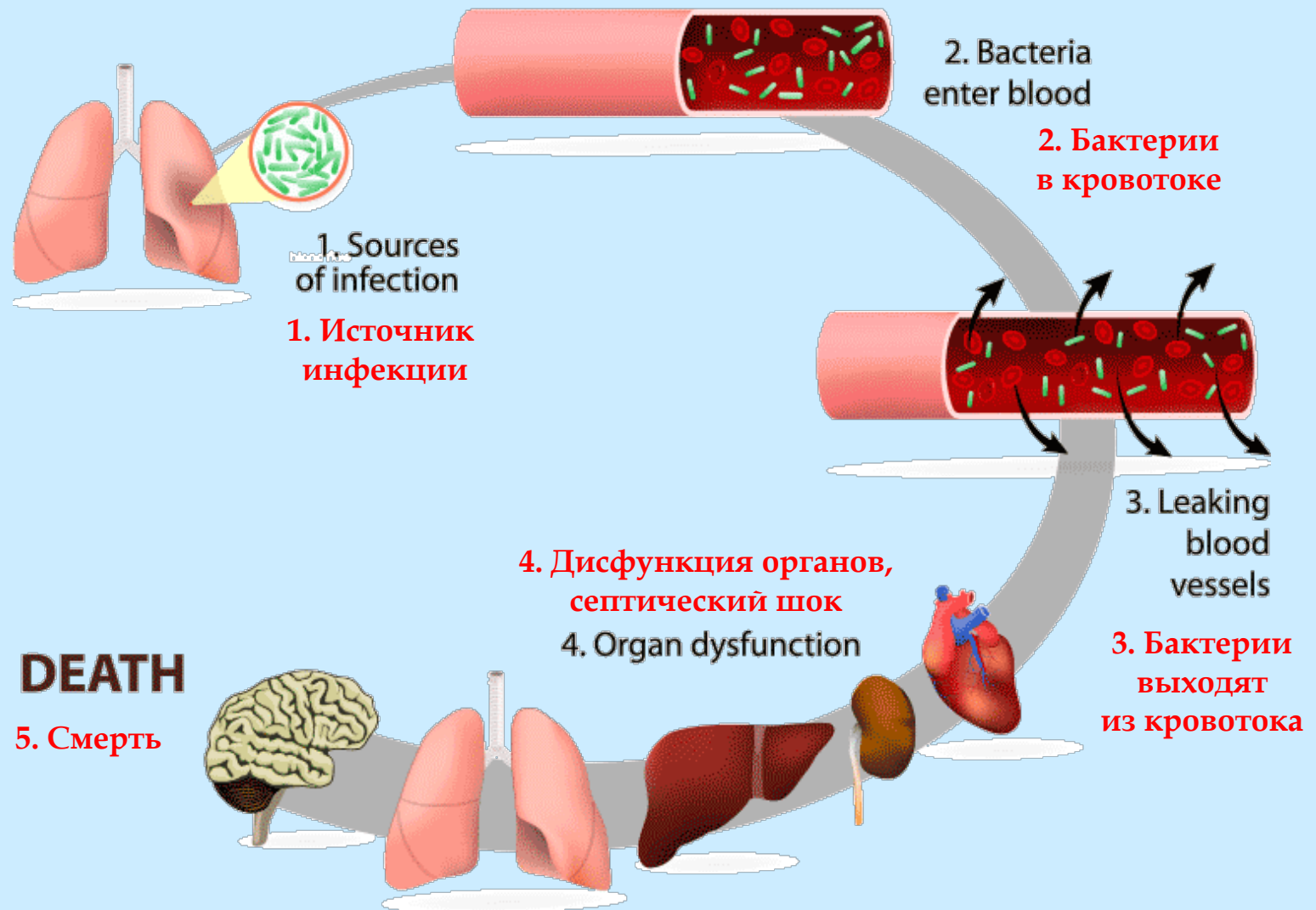
Каждый час задержки антибиотикотерапии при септическом шоке повышает смертность на 7,6 %



Если диагноз и антибиотикотерапия вовремя...



Sepsis

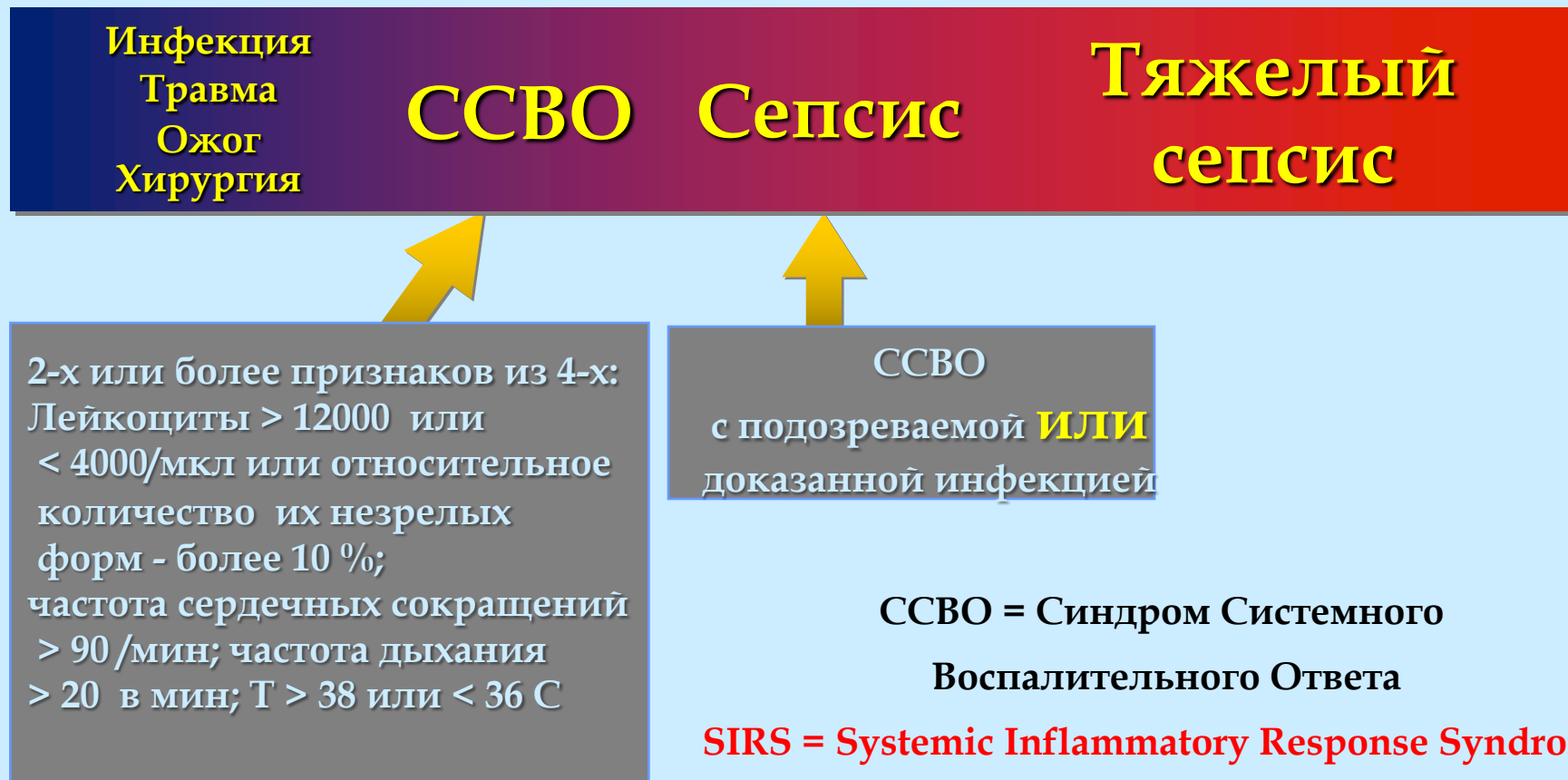


Развитие сепсиса: от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)



Синдром системного воспалительного ответа - ССВО

(ССВО – традиционный диагностический признак сепсиса)



ССВО, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок (традиционная концепция)



Сепсис с ≥ 1 признаком
органной недостаточности:

- Сердечно-сосудистая
(рефрактерная гипотензия)
ренальная
респираторная
печеночная
гематологическая
ЦНС
Метаболический ацидоз

Шок

**Отбор проб для микробиологического анализа
после** начала антибиотикотерапии снижает количество
выявляемых положительных гемокультур в ~ 2 раза

559 пациентов, анализ гемокультур в начальной фазе сепсиса
% положительных гемокультур

Пробы взяты

До начала антибиотикотерапии

50.6% (78/154)

После начала, %, n

27.7% (112/405)

% выявленных патогенов, %, n

Грамположительных

28.3% (111/392)

11.9% (116/972);

Грамотрицательных

16.3% (64/392)

9.3% (90/972);

Scheer CS, et al., Impact of antibiotic administration on blood culture positivity
at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study.
Clin Microbiol Infect. 2018 Jun 4.

REDEFINING SEPSIS

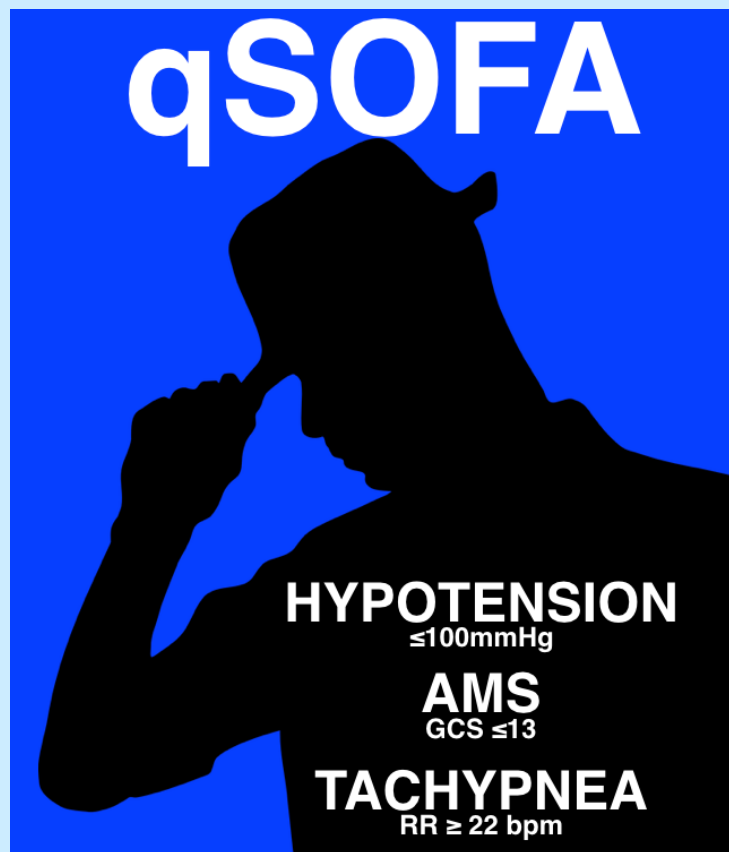
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA. 2016;315(8):801-810*

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

“Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.”

**«Сепсис - это жизнеугрожающая органная
дисфункция, вызванная нарушением регуляции
ответа организма на инфекцию».**

Сепсис – 3: qSOFA



**Подозреваемая инфекция
+ ≥2 признаков из трех:**

1. Гипотензия, систолическое давление ≤ 100 мм рт.ст.,
2. Нарушенный ментальный статус: по шкале Glasgow Coma Scale < 15
3. Тахипноэ, частота дыхания ≥ 22 /мин

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al., The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Только сепсис и септический шок.

Тяжелый сепсис больше не считается.

Severe sepsis is no more. Sepsis" and "septic shock" only

Поскольку согласно критериям СЕПСИС-3 «Сепсис - это жизнеугрожающая органный дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию» критерий «тяжелый сепсис» является излишним.

Клинические критерии септического шока:

- потребность в вазопрессорах для поддержки среднего артериального давления 65 мм рт.ст. или выше;
- сывороточный лактат выше 2 ммоль/л (>18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Лактат, наряду с наличием рефрактерной гипотензии, является частью критериев септического шока.

Наличие гипотензии, рефрактерной к коррекции волемических нарушений и лактат > 2 ммоль/л, являются лучшими предикторами летальных исходов, чем любой из этих маркеров по отдельности.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al.,

The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).

JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Для чего нужны биомаркеры сепсиса?

**Для диагностики:
чтобы отличить сепсис
от «стерильного» ССВО**

- большинство поступивших пациентов имеют ССВО без сепсиса;
- до 40% пациентов ОРИТ с исходным диагнозом «сепсис» в действительности не имеют инфекции;
- 1 из 8 пациентов имеет тяжелый сепсис без признаков ССВО (ССВО отрицательные)

Churpek et al.
Am J Respir Crit Care Med 2015 Oct 15;192(8): 958-964

**Для мониторинга и
прогнозирования эффективности
антибиотикотерапии**

Рекомендации 2016 Surviving Sepsis Campaign guidelines требуют применения антибиотика широкого спектра в течение 1 часа для всех поступивших с подозреваемым сепсисом.

Американское общество инфекционных заболеваний **не** одобрило этой рекомендации.

IDSA Sepsis Task Force. Clinical Infectious Diseases, Volume 66, Issue 10, 2 May 2018, Pages 1631-1635



С-реактивный белок в диагностике воспалений

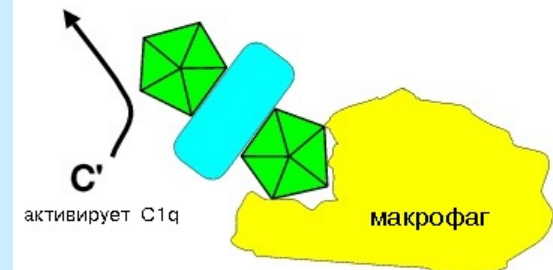
Патофизиологическое значение СРБ – маркер активации неспецифического иммунитета, связанной **или не** связанной с инфекциями

СРБ «узнает» связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, «измененных макромолекул», токсинов, частиц поврежденных и некротизированных тканей

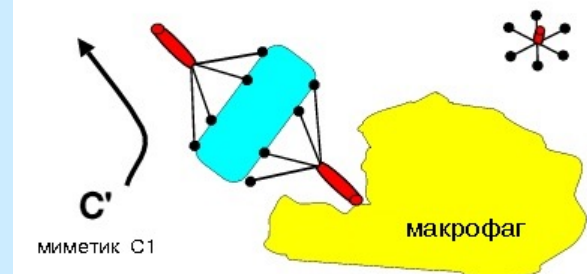
Комплекс «СРБ – чужеродный агент» активируют комплемент по классическому пути, стимулирует процессы фагоцитоза для удаления вредных соединений.

СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

С-реактивный белок распознает только фосфолипиды бактериальной клеточной стенки



Манноза-связывающий белок распознает только маннозные мостики бактерий



СРБ: что узнает, как возрастает, с какими симптомами связан

Что узнает:

**Компоненты
бактериальной стенки**

Оболочку вирусов

**Частицы поврежденной
ткани (травмы, ожоги,
хирургия, ИМ, солидные
опухоли, др. факторы
Не инфекционной природы)**

Окисленный X-ЛПНП

Как возрастает и с чем связан:

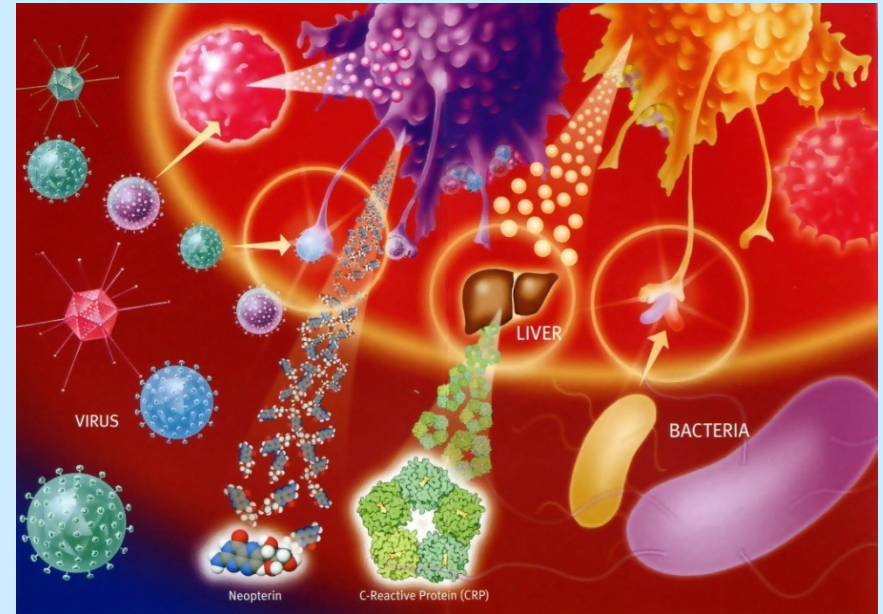
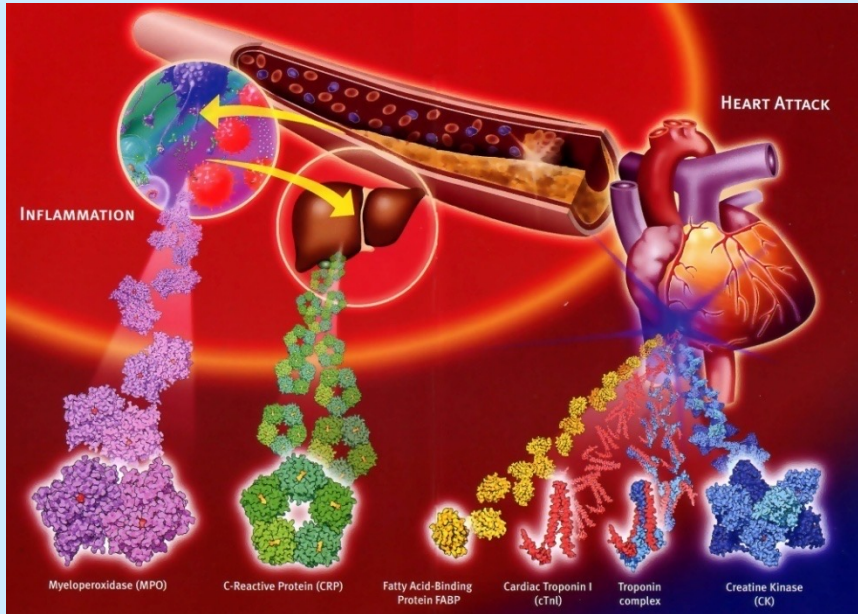
**Воспаление, связанное
с бактериальной инфекцией
сепсис, септический шок (12 -1000)**

**Воспаление, связанное с вирусной
инфекцией (10-20)**

**Синдром системного
воспалительного ответа
ССВО (50 - 500...)**

**Вялотекущее воспаление
в эндотелии (1 - 10)**

Два диапазона уровней СРБ



hsCRP - high sensitive

Высокочувствительный

0,05 – 10,0 мг/л

Вялотекущее воспаление

Норма: взрослые – до 1,0 мг/л

дети 0,5 мг/л

Островоспалительный
Острая фаза воспаления
Более 10,0 мг/л

Островоспалительный диапазон концентраций СРБ

10 – 1000 мг/л.

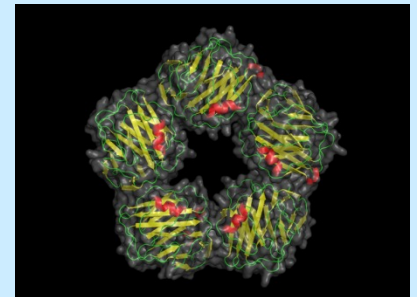
Через 6-8 ч после начала воспаления
концентрация СРБ резко повышается
и столь же резко (через 6-8 ч)
снижается после его окончания.

Мониторинг динамики СРБ -

Через 6-8 часов после лечебного воздействия
можно получить ответ о его эффективности.

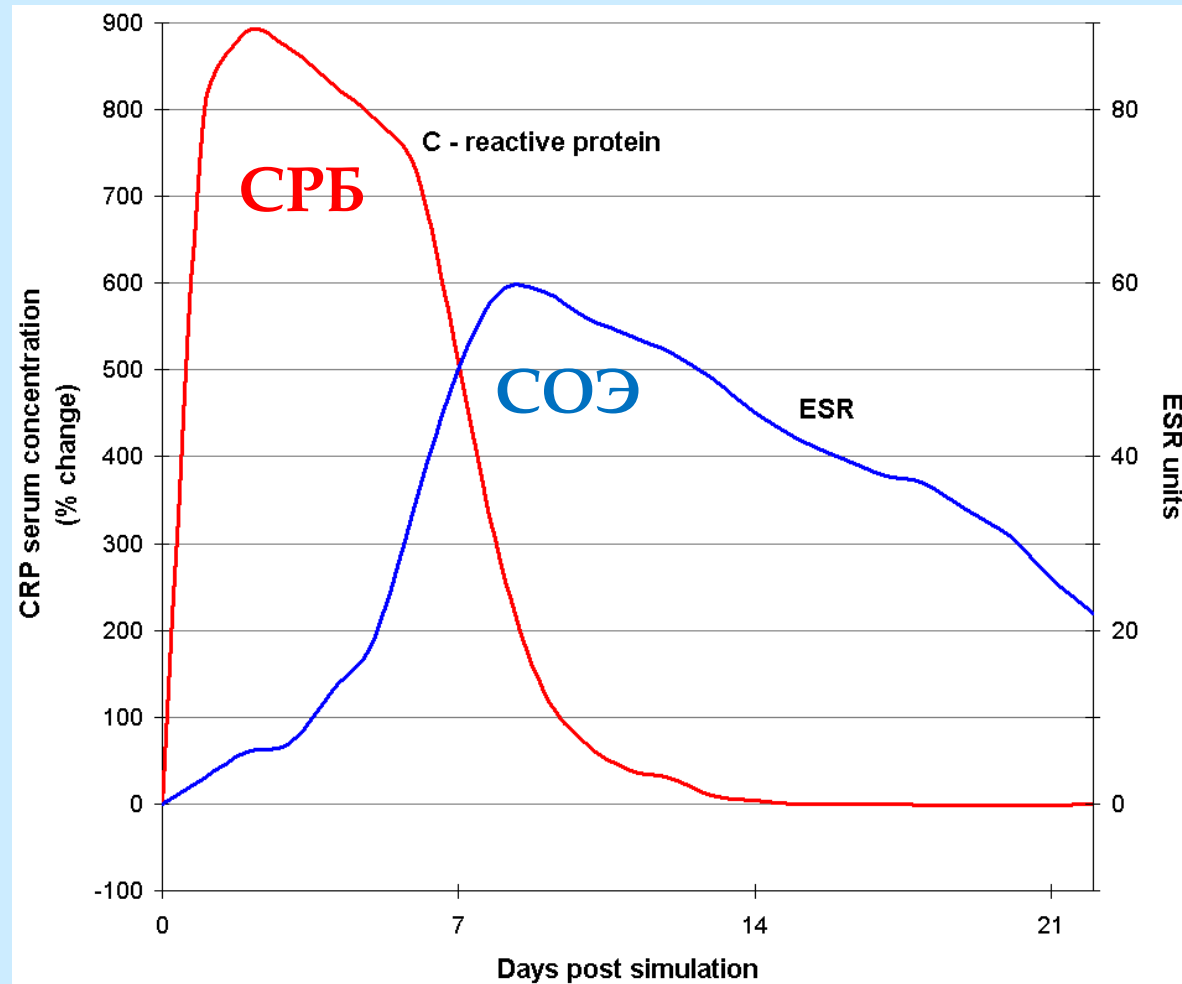
В *чрезвычайных* случаях мониторинг СРБ
применяют для выбора наиболее
эффективного антимикробного средства

Микробиологическое определение чувствительности
микрофлоры к антибиотикам - 2 – 3 суток



Динамика СРБ и СОЭ

СРБ
(% повышения)



Дни после начала воспаления

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах

Резко повышаются через 8-12 ч после начала воспаления
и снижаются после его окончания

До 10 – 30 мг/л при

- при вирусных инфекциях, метастазировании опухолей, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях,

До 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) при:

- бактериальных инфекциях,
- обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и повреждении тканей (хирургия, ОИМ, травмы).

До 300 мг/л и более при

- ожогах,
- тяжелых генерализованных инфекциях,
- сепсисе

**Можно ли диагностировать сепсис
с помощью СРБ и других белков острой фазы?**

Нет.

- **Повышение уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений маркеров ОФ,**
- **(СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) происходит не только при инфекциях,**
- **но и при некрозах тканей (ожоги, травмы, панкреатит, ОИМ) и при**
- **некоторых злокачественных опухолях**

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л):

Инфекции

Бактериальные (высокие при инфекции грам-отрицательных бацилл)	> 50-100
Грибковые	> 100
Тяжелые вирусные (SARS - тяжелый острый респираторный синдром, необходима ИВЛ)	> 100
<i>Аллергические осложнения инфекций</i>	
Острая ревматоидная лихорадка	< 150
Узловатая эритема (<i>Erythema nodosum</i>) при идиопатических причинах	< 100
при вторичных причинах, таких как туберкулез, воспалительные заболевания кишечника	
пост-стрептококковая инфекция и саркоидоз	> 100

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л): «Стерильные» воспаления

Острый панкреатит (без некроза) 50-150 в 1-ый день, пик на 3-й день

Кардиохирургия с АИК 50-170, пик на 3-й день

Системная красная волчанка > 100-150

Реакция трансплантат против хозяина < 60
(при присоединении инфекции гораздо выше)

Анти-нейтрофильные антитела,
связанные с системным васкулитом (ANCA associated systemic vasculitis)
< 20 в активной фазе, < 5 при ремиссии

Болезнь Крона < 50
> 50 предсказывает хирургию в течение месяца

Ревматоидный артрит < 100,
> 25 обычно связан с разрушением суставов

Анкилозирующий спондилит > 10

Передозировка препаратов (напр., серотониновый синдром) >150

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л):

Некроз

ИМ < 20 при кардиогенном шоке > 50

Ишемический инсульт < 25

Пульмонарная эмболия > 5

при массивной пульмонарной эмболии > 50

Опухолевая эмболия < 50

Некротизированный панкреатит > 150

повышение в течение 48 ч после начала симптомов

Травмы

Ожоги > 20-90 при инфекции выше

Множественные травмы > 150 в течение недели

Злокачественные опухоли

Лимфома 10-100 при лимфоме В-клеток – выше,

если при химиотерапии СРБ не снижается – плохой прогноз

Лейкоз < 100

Карцинома (напр., рак легких) < 100

Саркома (напр., гистiocитoма) < 50

Клиническое значение измерения СРБ для критических пациентов

Указание на вероятную инфекцию в кровотоке.

Указание на необходимость микробиологического
или ПЦР тестирования инфекций
и целесообразность эмпирического назначения антибиотиков

Подозрение на сепсис у пациентов с травмами
при СРБ >200 мг/л в течение 3-х дней после травмы

*Маркер для стратификации риска перед выпиской из ОИТ,
при СРБ >100 мг/л при выписке из ОИТ – повышенный риск
повторного помещения в ОИТ или внезапной смерти*

Ограничения СРБ как маркера критических состояний

Неспецифичность по отношению к «инфекционному ССВО», сепсису и септическому шоку.

Относительно длинный период полу-жизни (19 ч)
и медленное повышение и снижение

Не позволяет дифференцировать:

- бактериальные и тяжелые вирусные инфекции и
- грам-положительные и грам-отрицательные инфекции

Снижается при высоких дозах кортикостероидов

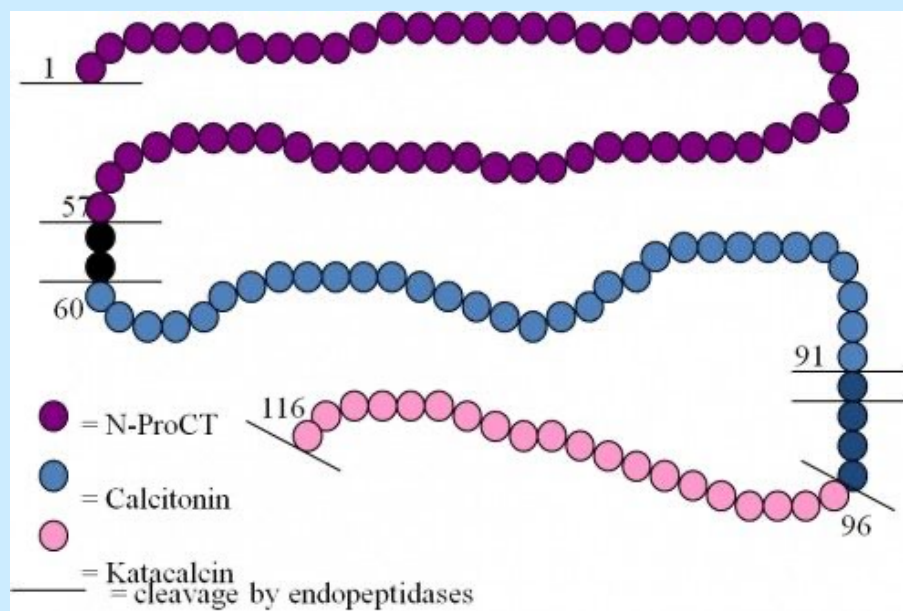
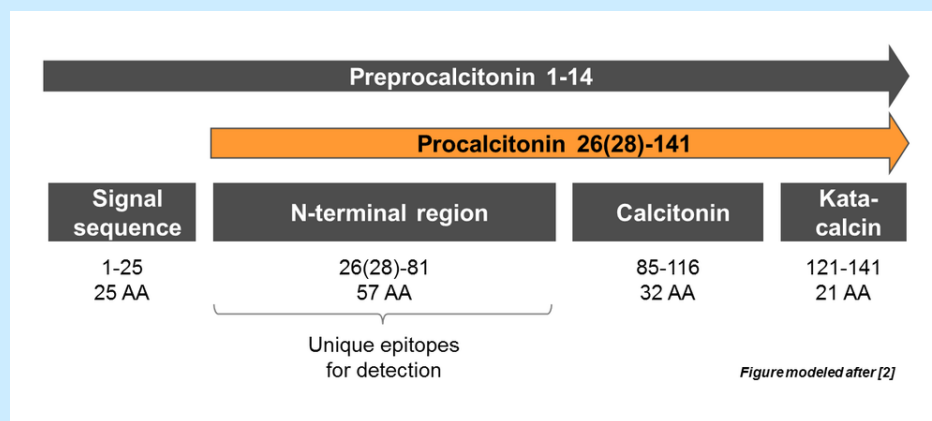
Повышается при терапии ИЛ-2 и трансфузии гранулоцитами донора

Прокальцитонин (ПКТ)

В норме синтезируется
в щитовидной железе

Стадии синтеза

1. **Препро**кальцитонин – предшественник прокальцитонина
2. **Про**кальцитонин -- предшественник кальцитонина
3. Кальцитонин – пептидный гормон, имеет гипокальциемическое действие



ПКТ при инфекциях

При инфекциях ПКТ вырабатывается

вне щитовидной железы в различных органах:

в печени, почках, адипоцитах, мышцах...

и разными типами клеток.

При воспалении, вызванном бактериями,

ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 ч.

При этом:

- а) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами,
- б) такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-6 и ФНО-альфа,
- в) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения цитокинов.

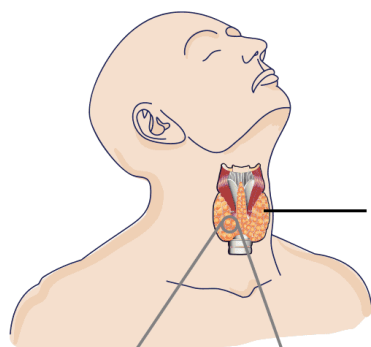
При инфекции

Образование ПКТ

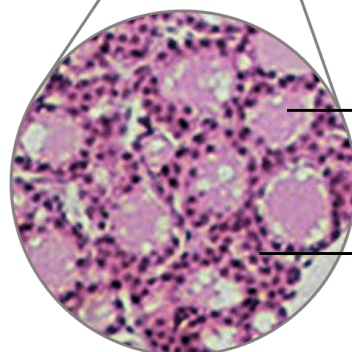
В норме

Tissue	(pro)Calcitonin mRNA expression in healthy individuals
--------	--

Thyroid
White Blood Cells
Perit. Makrophage
Spleen
Lung
Liver
Kidney
Adrenal
Brain
Spine
Pancreas
Stomach
Small intestine
Colon
Heart
Muscle
Skin
Visceral Fat
Testes



Thyroid



Thyrocytes

→ Thyroxin

C-Cells

→ Calcitonin

Tissue	mRNA expression in sepsis
--------	---------------------------

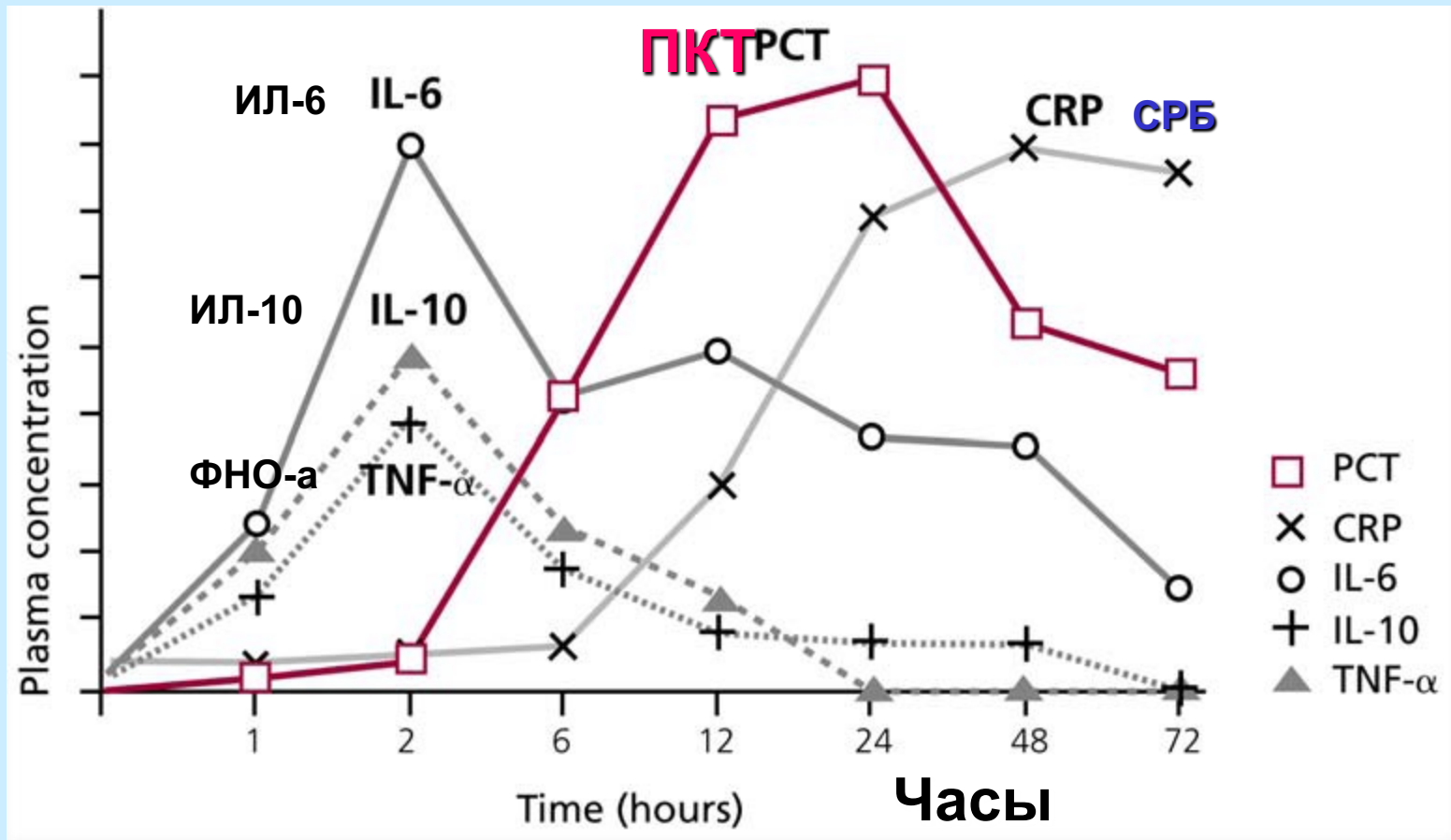
Thyroid
White Blood Cells
Perit. Makrophage
Spleen
Lung
Liver
Kidney
Adrenal
Brain
Spine
Pancreas
Stomach
Small intestine
Colon
Heart
Muscle
Skin
Visceral Fat
Testes



Патофизиологическое значение ПКТ (?): повышение концентрации ПКТ *утяжеляет* инфекцию

- Предполагалось, что при инфекции синтез ПКТ направлен на нормализацию нарушенных функции организма.
- Неожиданно оказалось: **повышение уровней ПКТ, идущее параллельно с активацией ОФ, связано с утяжелением воспаления.**
- Введение ПКТ здоровым хомякам не приводило к негативным последствиям, но
- **введение ПКТ животным с уже имеющимся сепсисом повышало смертность в 2 раза.**
- Иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфической антисыворотки повышала выживаемость таких животных.

Динамика маркеров сепсиса



Диагностические уровни прокальцитонина (ПКТ, нг/мл)

Норма. Нижняя граница измерения ~ 0,05;

В норме уровни ПКТ достоверно не определяются.

Серая зона

ССВО без инфекции < 1,0.

*Локальных бактериальные инфекции
без системных проявлений* 0,3 – 1,5

*Тяжелые вирусные инфекции, воспаление
неинфекционного происхождения* 0,5 - 2,0

Диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя.

Повторить измерения через 6 - 24 часов.

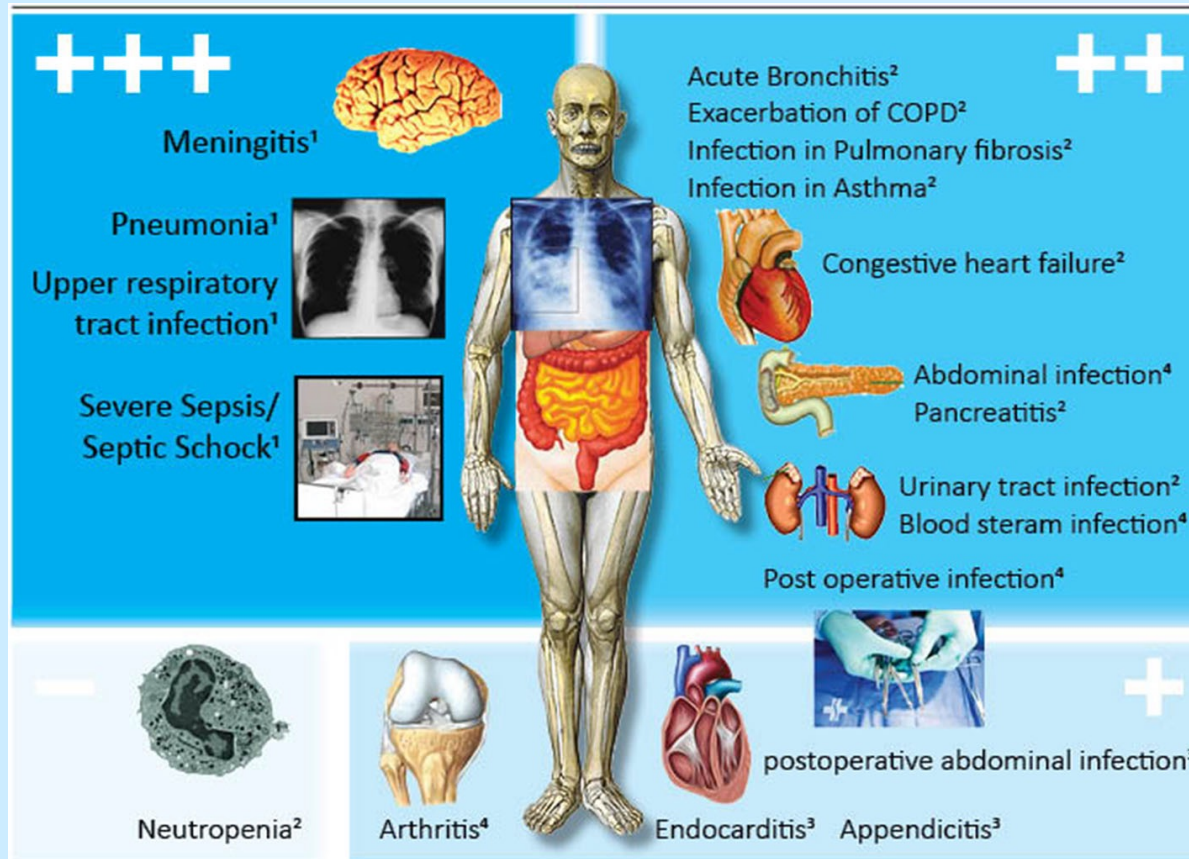
Большая вероятность прогрессирующего сепсиса 2,0 - 10,0

Тяжелый сепсис, септический шок > 10,0

Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ

- Умеренно повышенные уровни 0,5-2 нг/мл указывают на возможность сепсиса с малым риском его прогрессирования в тяжелый сепсис.
- **Высокие уровни 2-10 нг/мл указывают на большую вероятность сепсиса, имеющего высокий риск прогрессирования в тяжелый сепсис;**
- **Очень высокие уровни > 10 нг/мл почти всегда вызваны исключительно тяжелым сепсисом или септическим шоком.**

Эффективность ПКТ при мониторинге терапии сепсиса и тяжелых инфекций



Достоверность
+++ высокая
++ хорошая
+ умеренная
- отсутствует

Sager R et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited.
BMC Medicine (2017) 15:15

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- *А. Связанные с инфекциями*
- сепсис с подтвержденной или не подтвержденной бактериальной инфекцией
- состояния, связанные с сепсисом, такие, как панкреатиты,
- явные системные инфекции, которые могут иметь место при пневмонии или пиелонефрите,
- явные системные вирусемии, тяжелая малярия

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512-1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- ***Б. Несвязанные с инфекциями.***
- **Ожоги,**
- **Травмы**
- **Хирургические вмешательства**
- **Солнечный удар (тепловой удар).**

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512-1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- **В. Связанные с пульмонарными заболеваниями.**
- аспирационные или ингаляционные пневмонии,
- синдром респираторного заболевания взрослых (adult respiratory disease syndrome ARDS)
- легочная нейроэндокринная гиперплазия, имеющая место при хроническом обструктивном заболевании легких
- хронические бронхиты, связанные с курением

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512-1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- *Г. Связанные со злокачественными опухолями*
- медулярный тироидный рак,
- мелкоклеточный рак легких,
- немелкоклеточный рак легких (вероятно из-за примеси мелких малигнанных клеток и/или из-за гиперплазии легочных нейроэндокринных клеток, связанной с курением),
- карциноидная опухоль,
- другие нейроэндокринные опухоли (феохромоцитома, опухоль клеток островков панкреатической железы),
- другие, по-видимому, не нейроэндокринные злокачественные образования, такие как рак молочных желез.

Ограничения ПКТ как маркера сепсиса

Повышения, не связанные с системными бактериальными инфекциями:

1. У новорожденных в течение первых 48 ч жизни
(физиологическое повышение ПКТ)

2. В первые дни после:

- обширной травмы;
- обширного хирургического вмешательства;
- тяжелых ожогов;
- введения препаратов, стимулирующих образование провоспалительных цитокинов

3. У пациентов:

- с длительным кардиогенным шоком;
- с тяжелыми нарушениями перфузии органов;
- с приступами малярии,,

Низкий ПКТ не исключает автоматически наличия бактериальной инфекции, так как может быть связан с ее ранними стадиями



Procalcitonin: a new biomarker for the clear indications of

- Systemic bacterial infections
- Severe Sepsis
- Septic Shock

http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/vidas-brahms-pct-procalcitonin-brochure-1.pdf

Проблемы, связанные с прокальцитонином

- **«Ложно положительный ПКТ».** Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток: при тяжелых травмах или при хирургическом вмешательстве. После травмы и хирургии уровень ПКТ быстро повышается, а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дня, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе только ПКТ весьма проблематично
- **«Ложно отрицательный ПКТ».** На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, уровни ПКТ низкие, или повышены незначительно и находятся в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса “on-line”.

Пресепсин



Новый маркер сепсиса, тяжелых инфекций и инфекционных осложнений различных патологий. Концентрация ПСП отражает интенсивность фагоцитоза инфицирующих бактерий и грибов. Быстро повышается после начала инфекции. Уровни при поступлении прогнозируют органную недостаточность и исходы. При мониторинге – быстрое изменение концентрации, отражающее эффективность терапии.

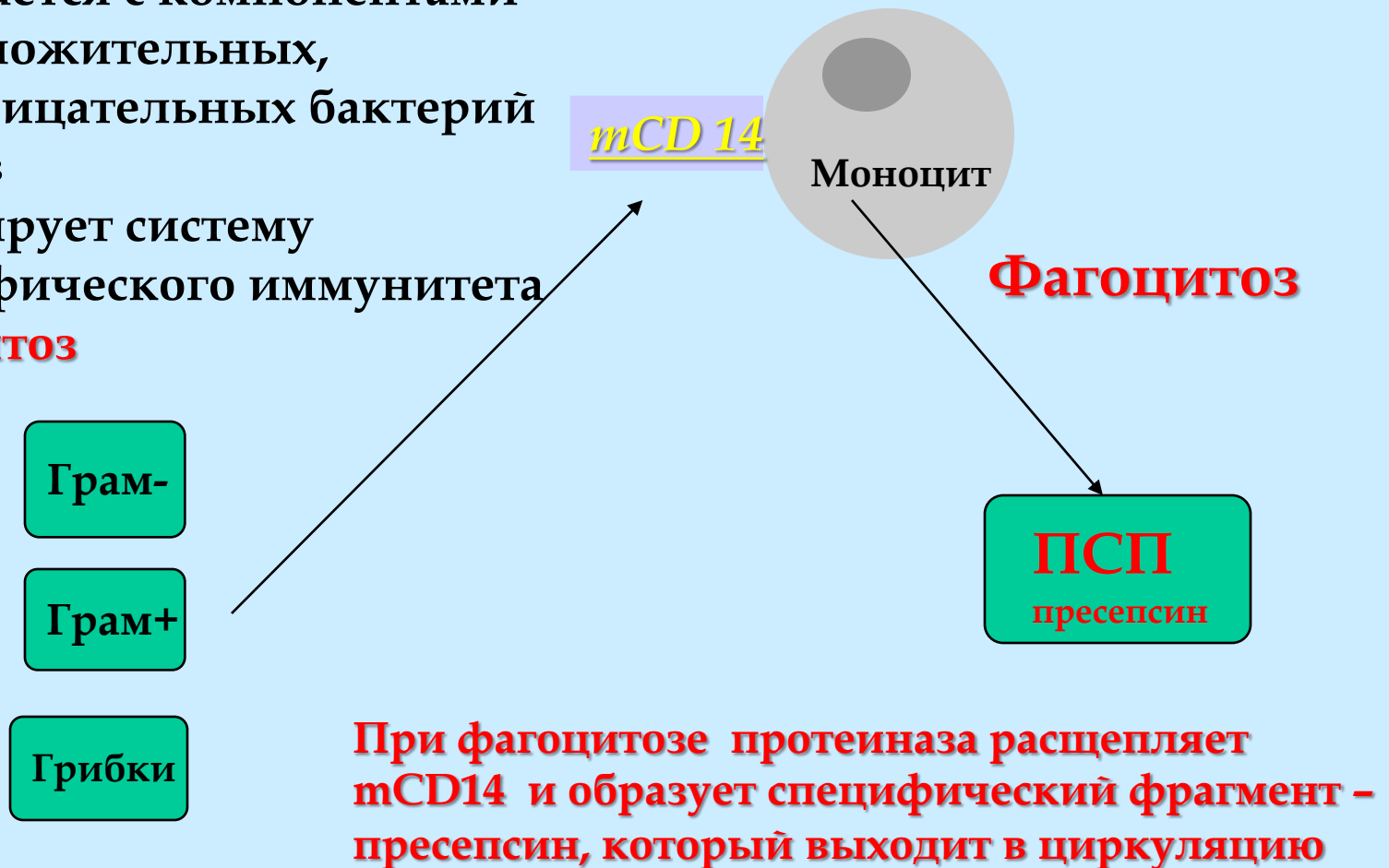
Полностью автоматизированное количественное определение в цельной крови, в плазме, в ликворе, в плевральной жидкости; иммунохемилюминисценция, время анализа – 15 минут.

Пресепсин: маркер активации воспалений, связанных с инфекциями

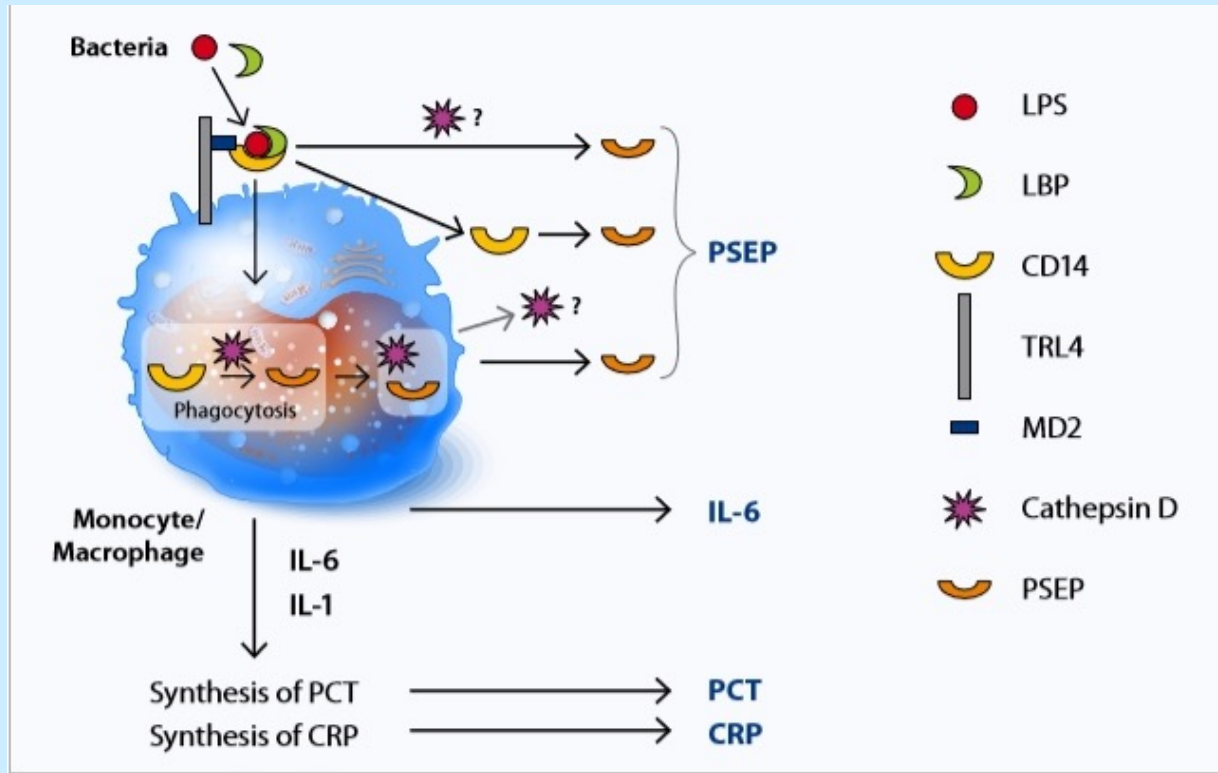
mCD14 – мембранный рецептор моноцитов

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

и активирует систему неспецифического иммунитета и фагоцитоз



ПСП- маркер реакции врожденного иммунитета на сепсис

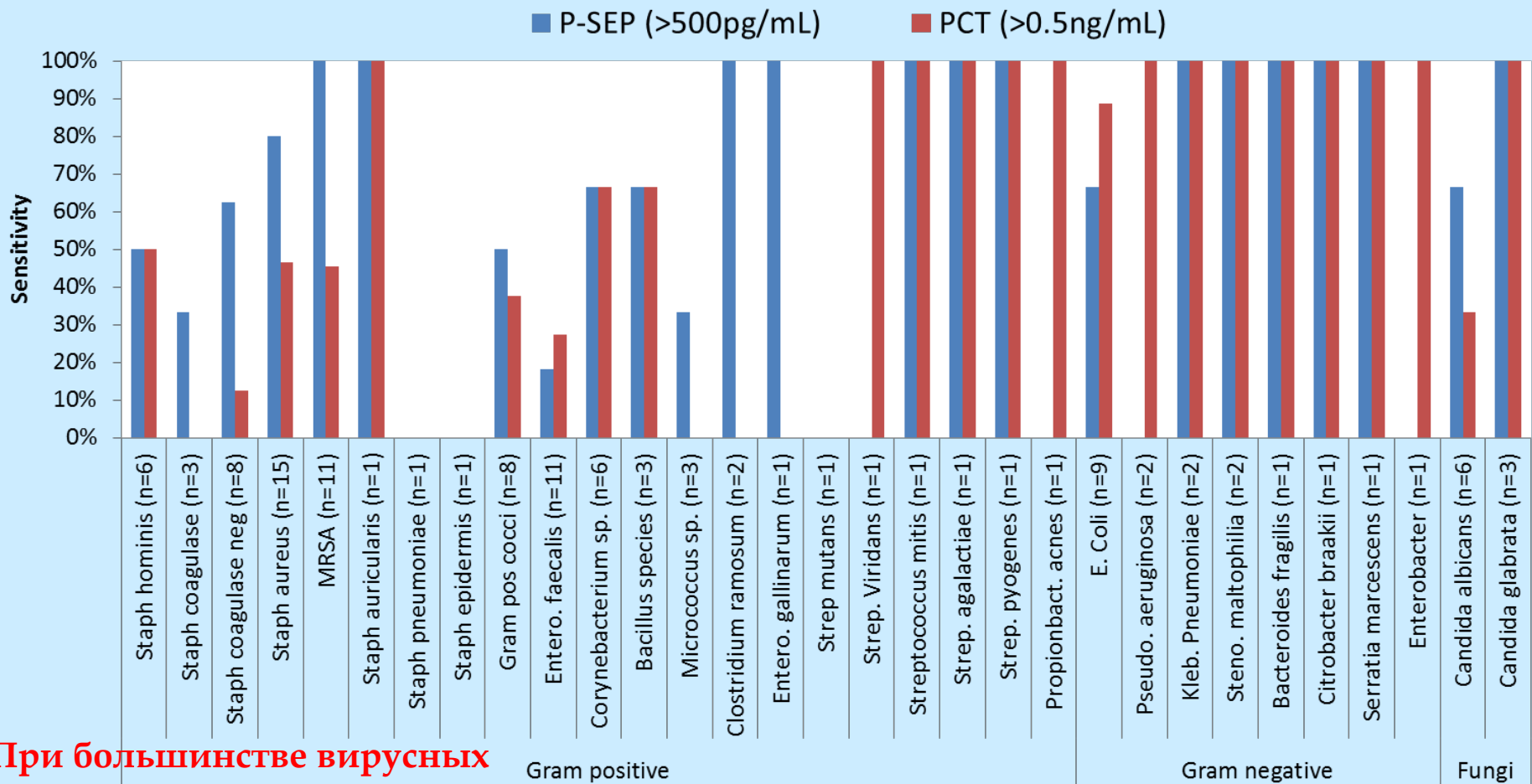


«ПСП – маркер начальной фазы системной инфекции.
Циркулирующий ПСП –
свидетель активации моноцитов-макрофагов
в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки)».

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



При большинстве вирусных инфекций не повышается

Gram positive

Грам+

Type of infection

Gram negative

Грам-

Fungi

Грибки

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

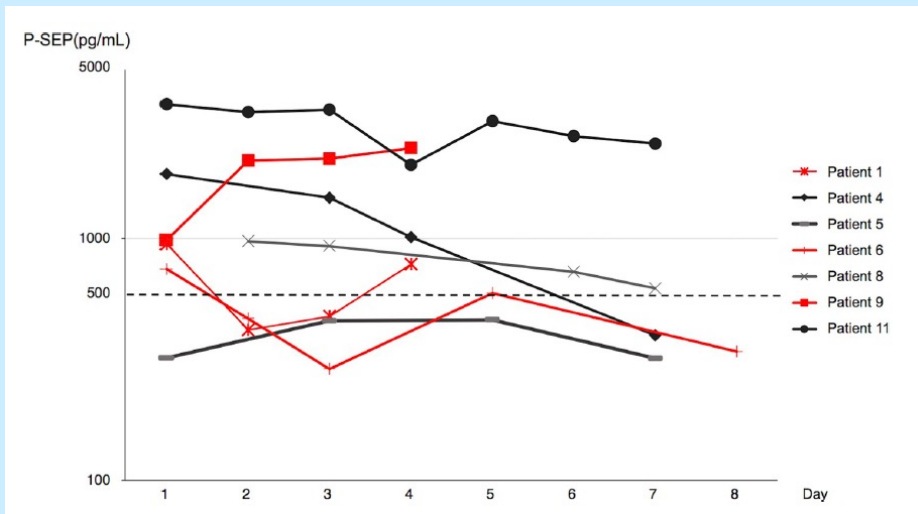
Table 1. Background characteristics of 11 patients with fungal bloodstream infection.

	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</i> , <i>C. glabrata</i>	systemic lupus erythematosus, short bowel syndrome	MCFG	survived
11	75	F	<i>C. albicans</i> , <i>E. faecium</i> *	post treatment of ventilator-associated pneumonia, chronic heart failure, chronic renal failure (on hemodialysis)	MCFG	survived

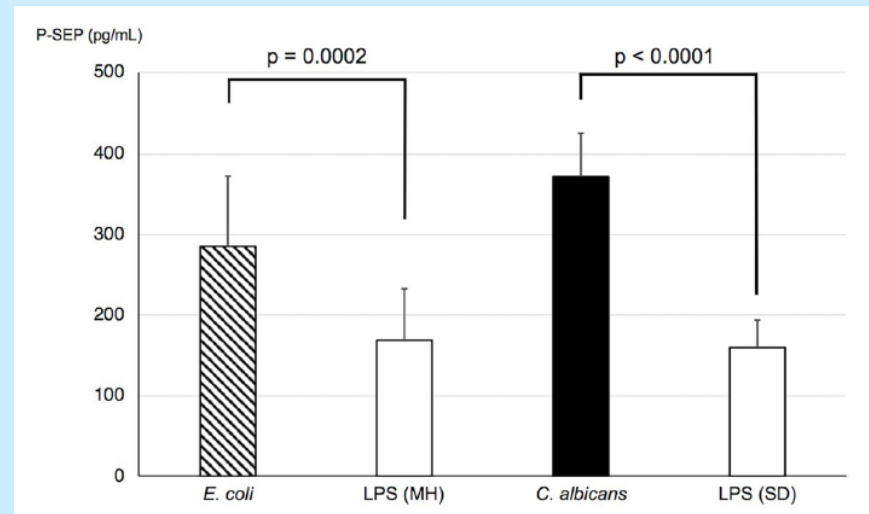
Уровни при фунгемии
 СРБ (мг/дл) 8,6 (0,2–16,6)
 ПКТ (нг/мл) 0,5 (0,1–11,5)
 ПСП (пг/мл) 975 (748–3591)

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

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



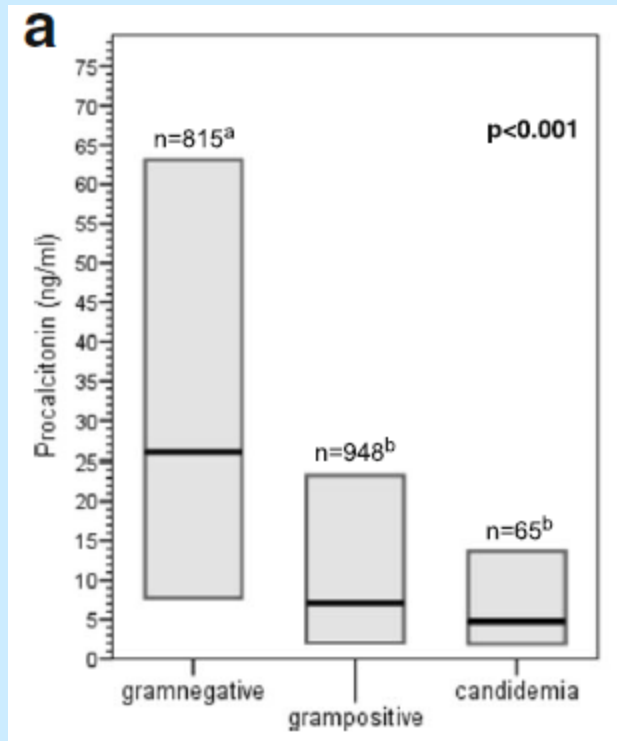
Уровни ПСП в контрольной цельной крови, инкубированной 3 ч с *C. albicans* и *E. coli*



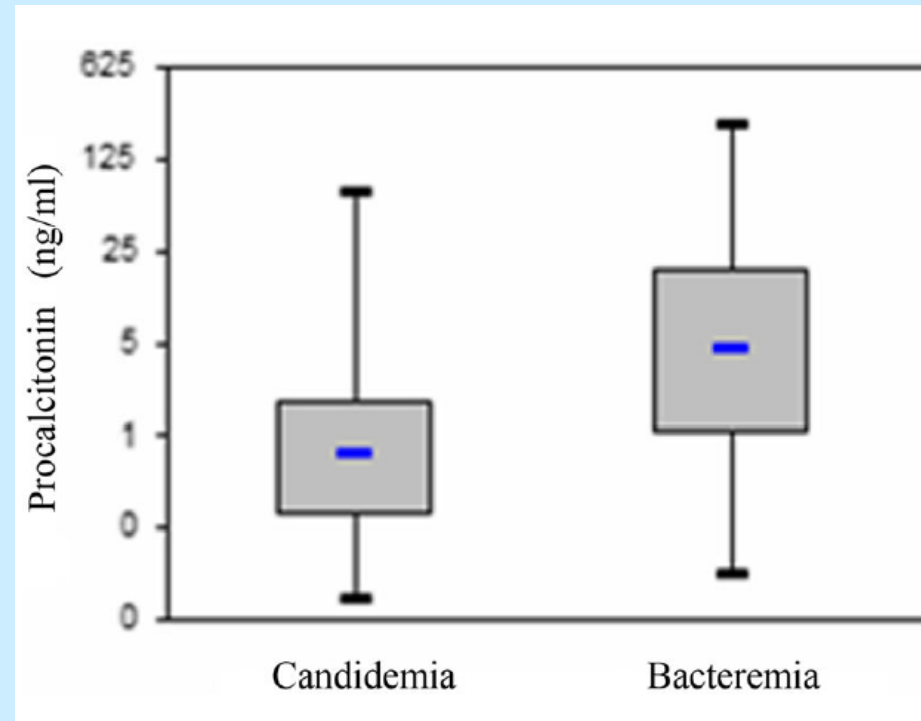
Степень повышения ПСП при фунгемии связана с тяжестью инфекции, при этом ПСП превосходит аналогичные диагностические характеристики ПКТ и СРБ и может применяться как маркер сепсиса, вторичного по отношению к грибковой инфекции.

При грибковых инфекциях ПКТ повышается незначительно

Уровни ПКТ при бактериальном и грибковом сепсисе



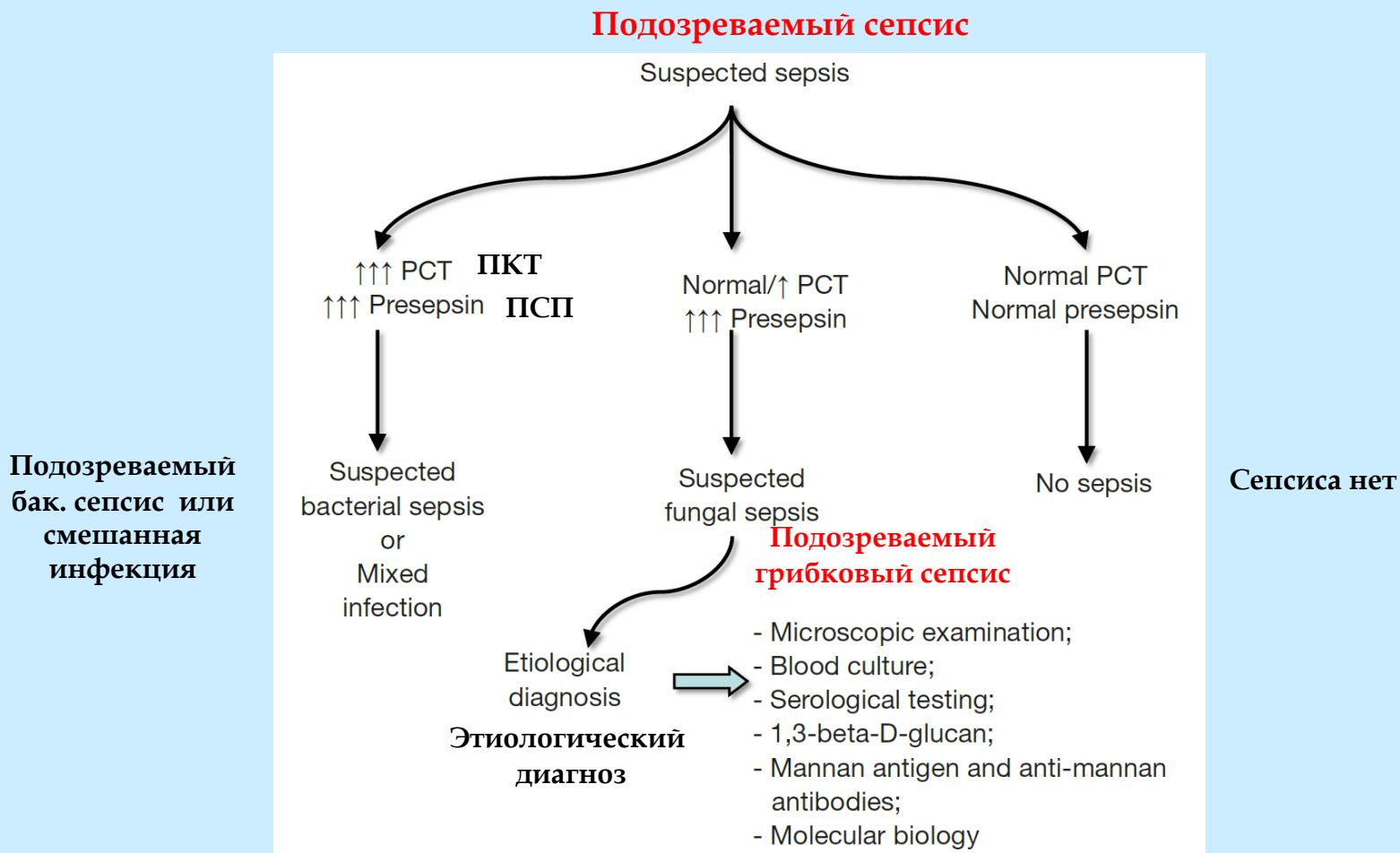
Thomas-Rüddel DO, et al. Influence of pathogen and focus of infection on Procalcitonin values in sepsis patients bacterial sepsis or candidemia. Crit Care 2018;22:128



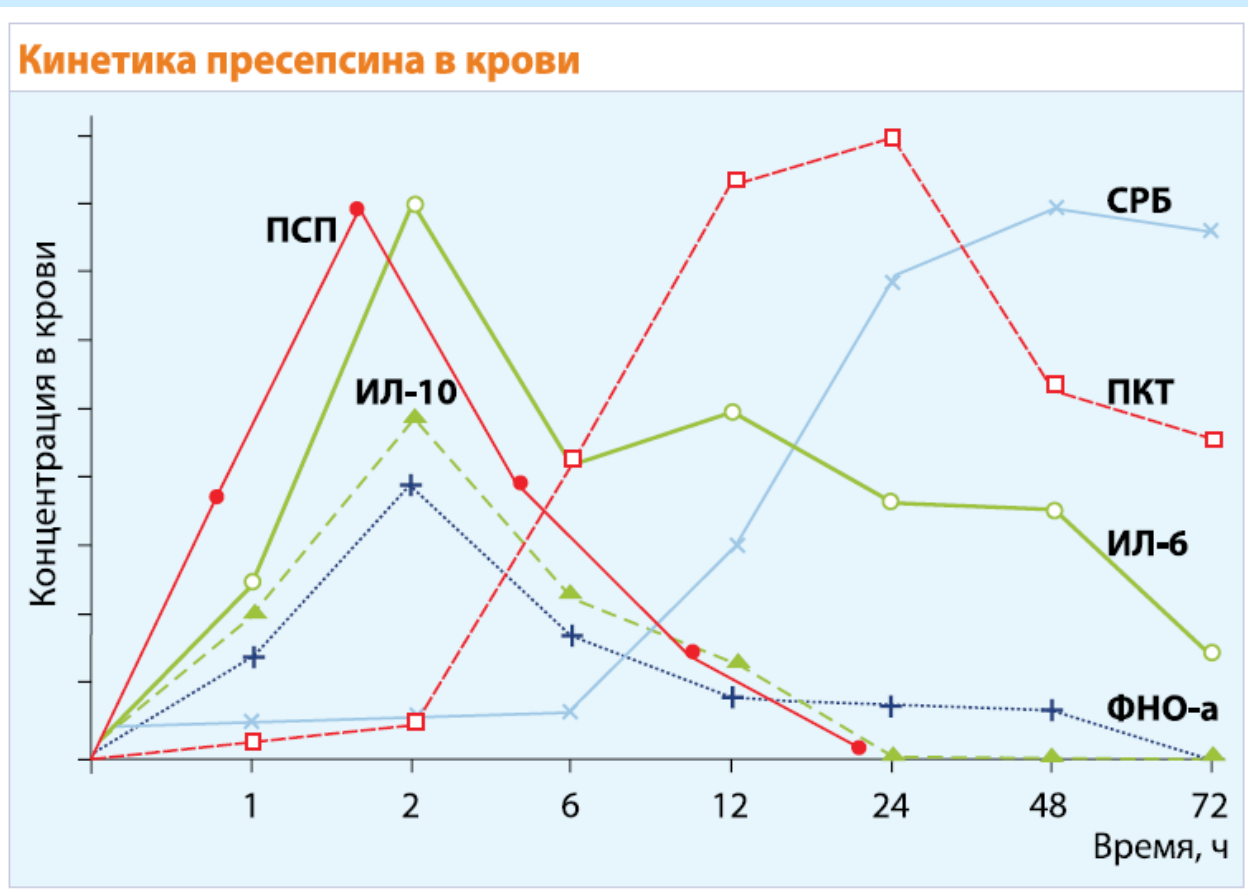
Pieralli F, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. Intern Emerg Med 2017;12:629-35.

Можно ли применять пресепсин для скрининга инвазивных грибковых инфекций?

Примерный алгоритм параллельного измерения ПКТ и ПСП



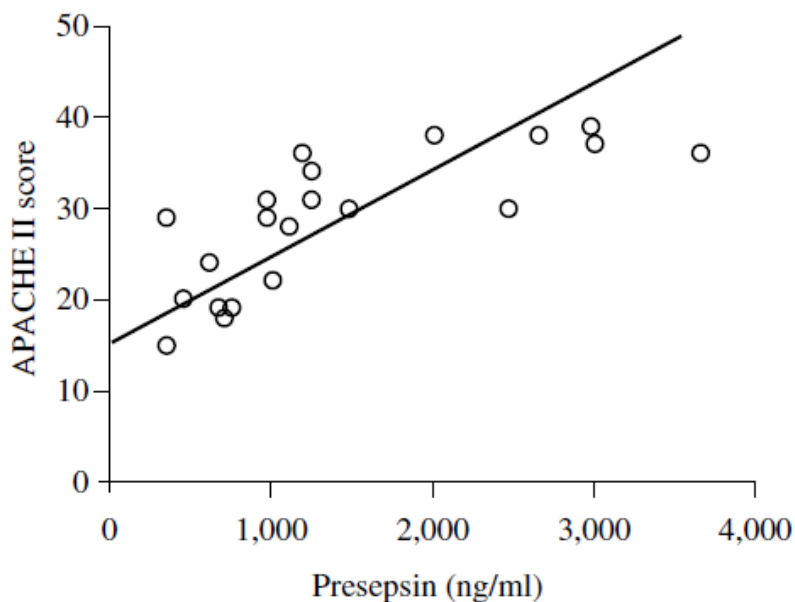
Быстрое повышение ПСП при инциации и развитии сепсиса: перед повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ



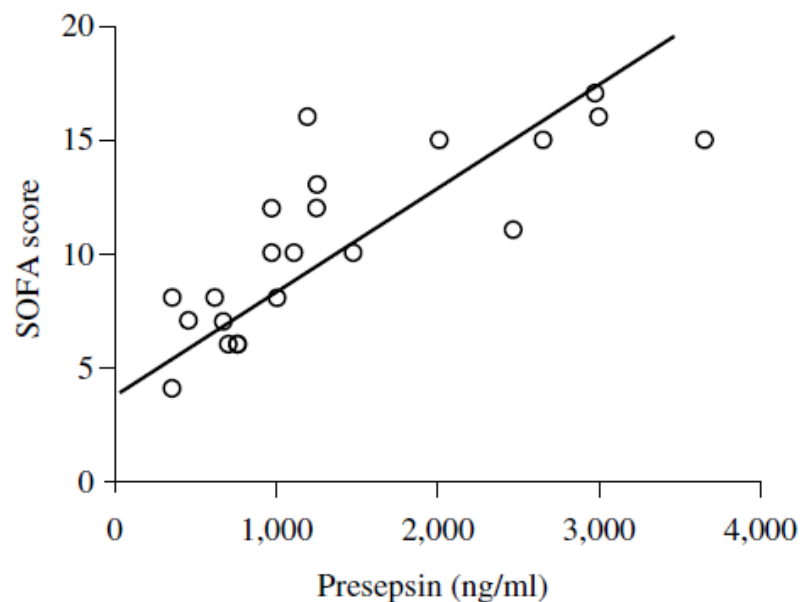
Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272
Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

ПСП повышается параллельно с повышением значений шкалам APACHE II и SOFA

APACHE II



SOFA

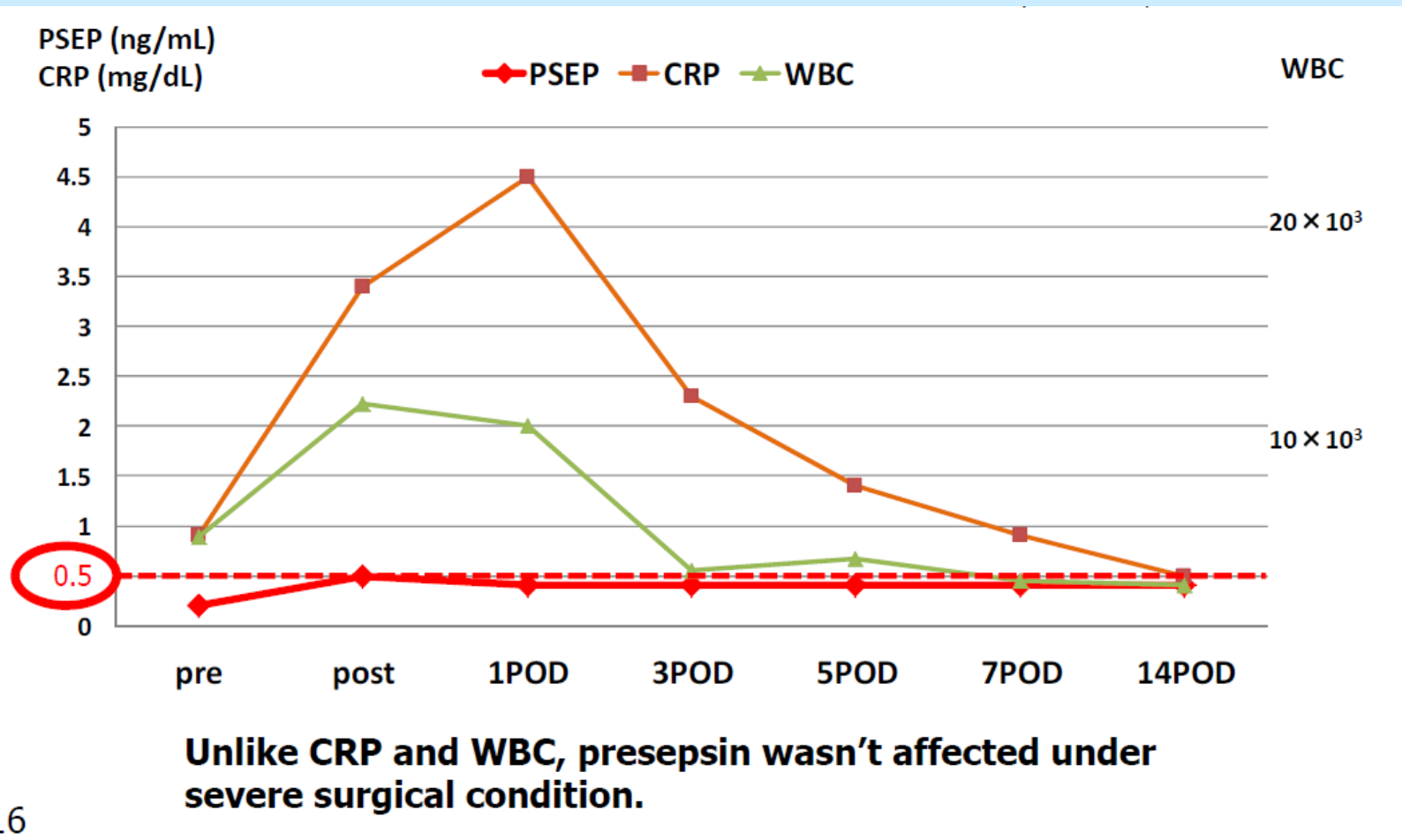


APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

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

После «стерильной» хирургии ПСП не повышается

Non-infectious spine scoliosis surgery patients (n=12)



Unlike CRP and WBC, presepsin wasn't affected under severe surgical condition.

The result published by G. Takahashi in 2013

Хирургический сепсис

Послеоперационный

Мониторинг пресепсина при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Трансплантация

48 ч 96 ч 144 ч 15 дн. 28 дн.

Patient	48 h	96 h	144 h	15 d	Outcome
1	985	750	350	/	alive
2	1,055	1,022*	560	215	alive
3	898	670	285	/	alive
4	1,066	1,654*	769	360	alive
5	4,890	2,500	1,099	502	alive
6	2,160	2,370*	1,090	423	alive
7	1,750	889	367	/	alive
8	1,055	650	210	/	alive
9	579	325	/	/	alive
10	877	400	158	/	alive
11	690	233	/	/	alive
12	2,340	1,890	780	356	alive
13	3,560	1,890	1,055	470	alive
14	1,420	987	670	215	alive
15	1,789	1,054	578	210	alive
16	1,245	1,845	/	/	dead
17	236	971	920	450	alive
18	1,710	1,599	961	375	alive
19	2,592	2,671*	1,091	527	alive
20	2,967	2307	1,786	350	alive
21	12,068	12,384*	9,635	9,550	dead
22	4,335	4,200*	4,260	3,970	alive
23	1,971	1,220	458		alive
24	1,718	952	497	225	alive
25	1,495	1,399*	995	/	alive
26	958	935	725	/	alive
27	3,251	3,255*	2,850	2,255	dead
28	894	764	550	/	alive
29	991	781	560	/	alive
30	1,380	1,455	788	/	alive

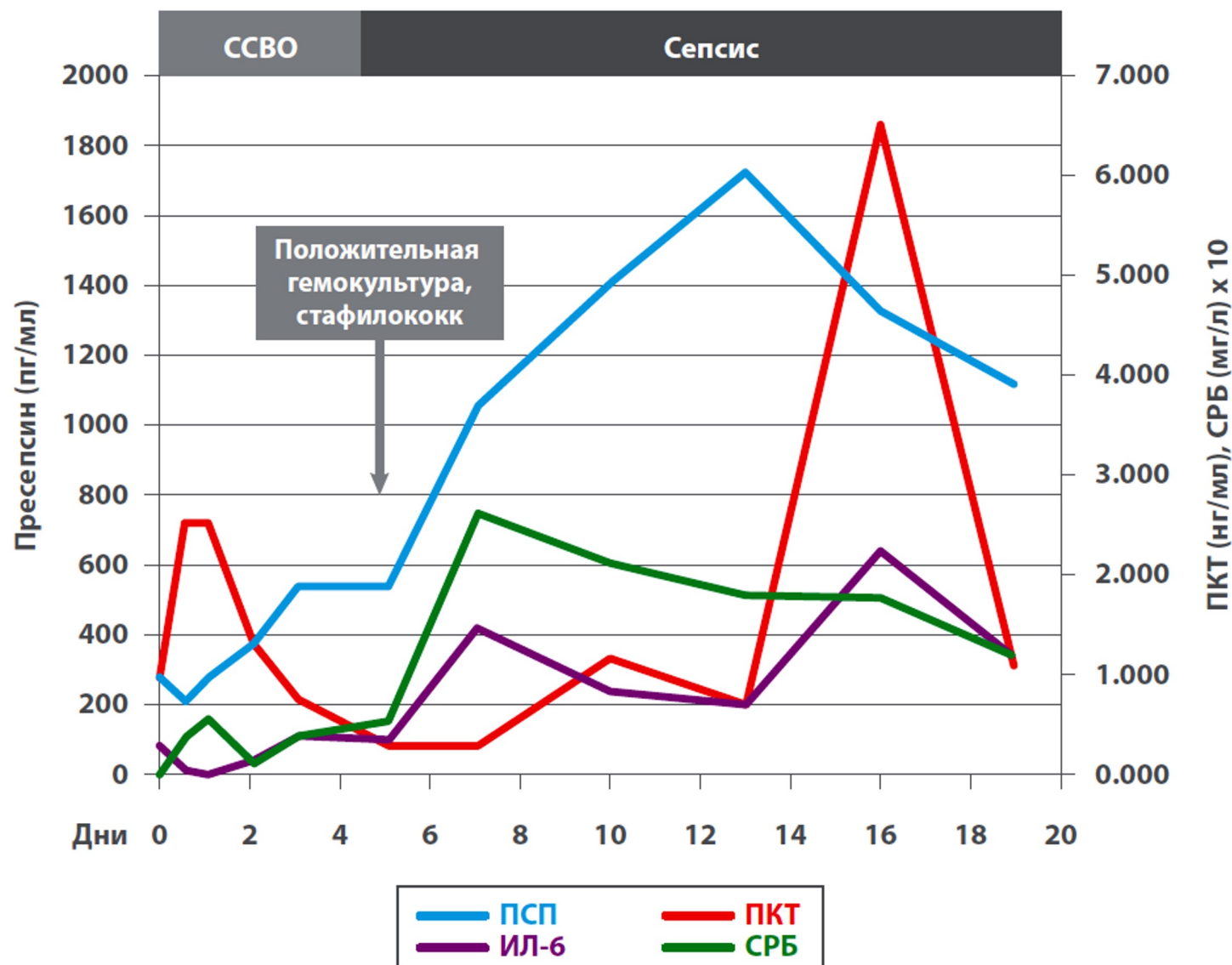
- «ПСП – ранний индикатор бактериальной инфекции.
- Через 15 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса.
- Значения ПСП перед, после хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса.
- ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтвержденной гемокультурами».

Умер

Умер

Умер

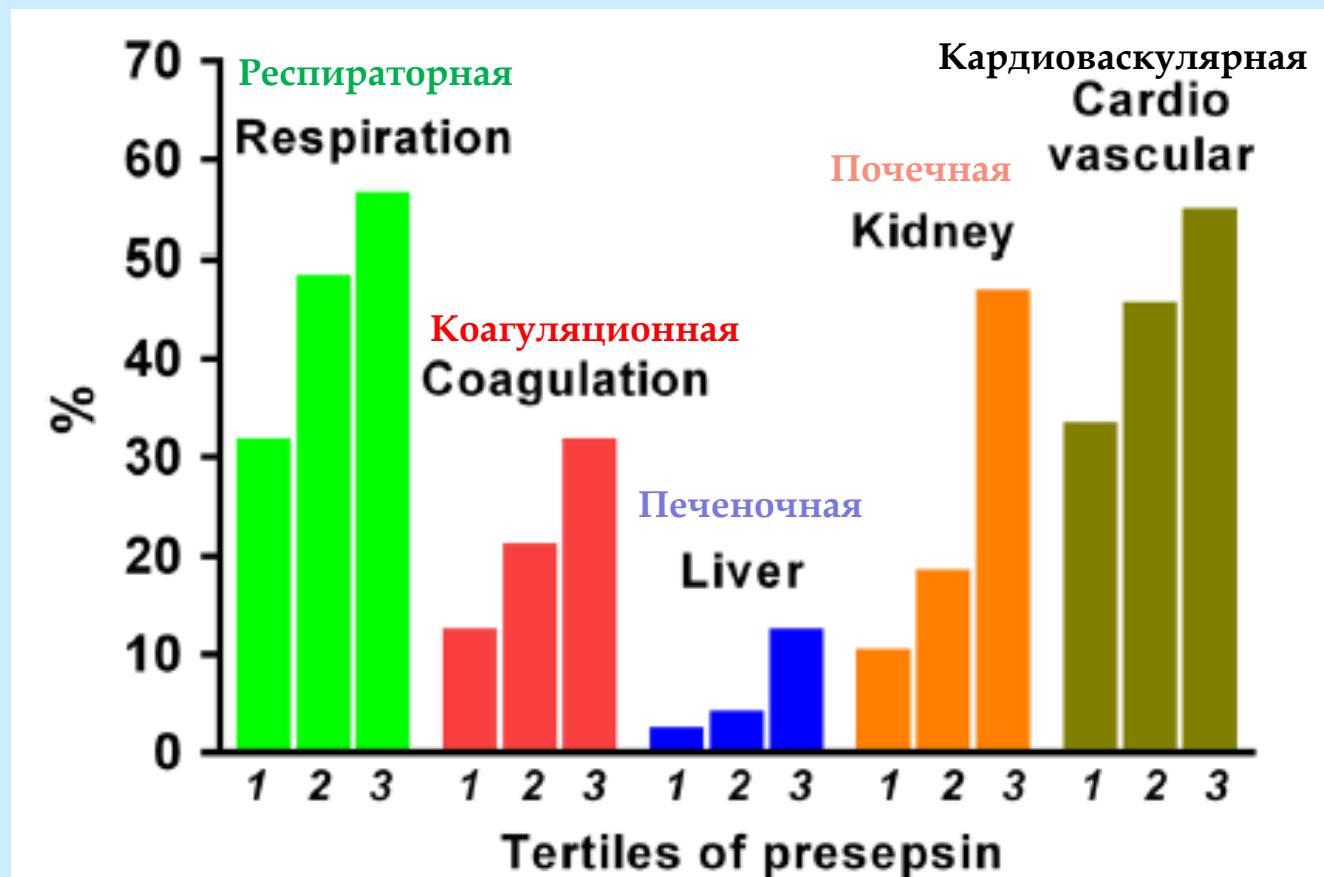
Динамика маркеров сепсиса при ожоге



ПСП при поступлении - предиктор развития органной недостаточности

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

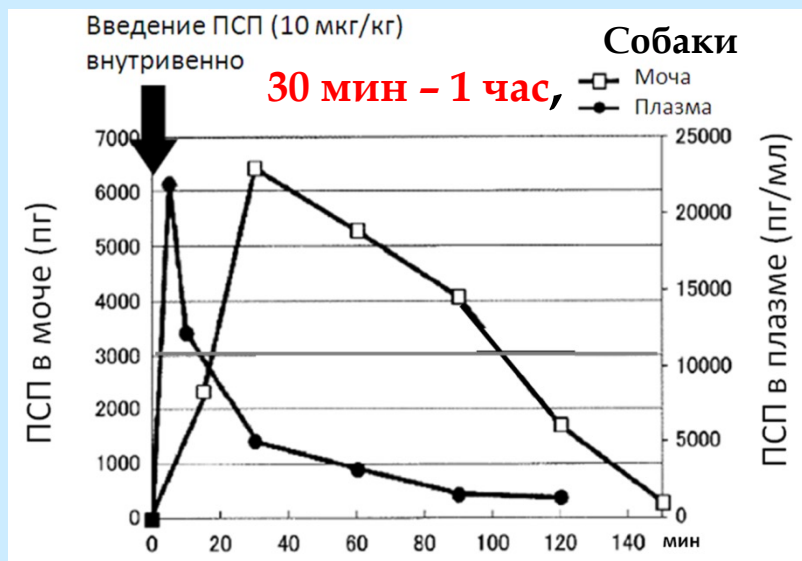
Пациенты с органной недостаточностью



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

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

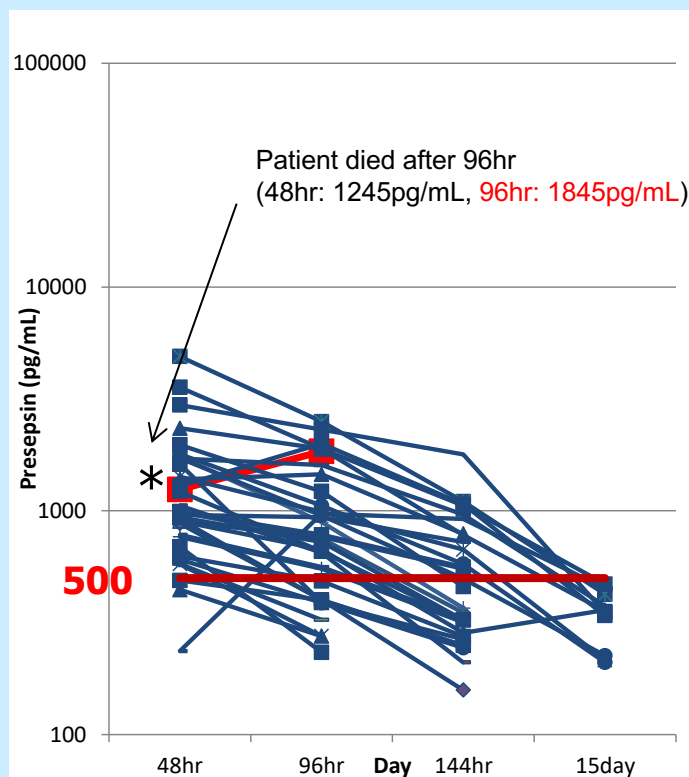
ПСП в мониторинге: быстрый и адекватный ответ на эффективность антибиотикотерапии.

Время полу-жизни в крови: ПСП - 30 мин - 1 ч, ПКТ - 25-30 ч.

Трансплантация и абдоминальная хирургия, положительные гемокультуры

А) Оптимальный антибиотик

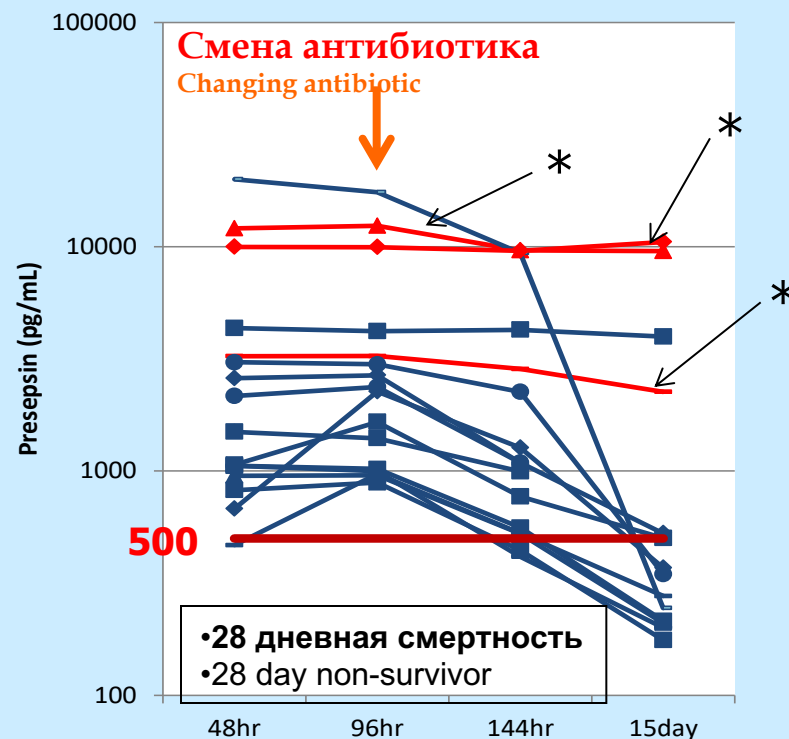
Patient group administrated with optimal antibiotics (n=34)



Presepsin values decreased by the appropriate use of antibiotic

В) Смена антибиотика

patient group changed Antibiotics (n=16)



• 28 дневная смертность
• 28 day non-survivor

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

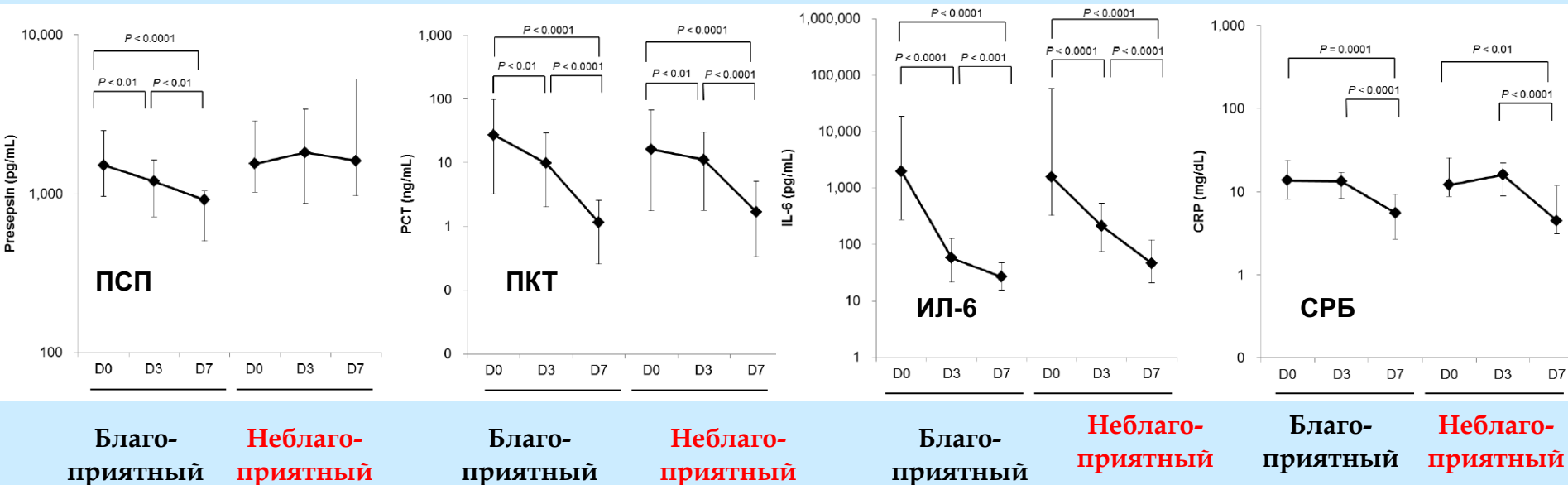
103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок

Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы

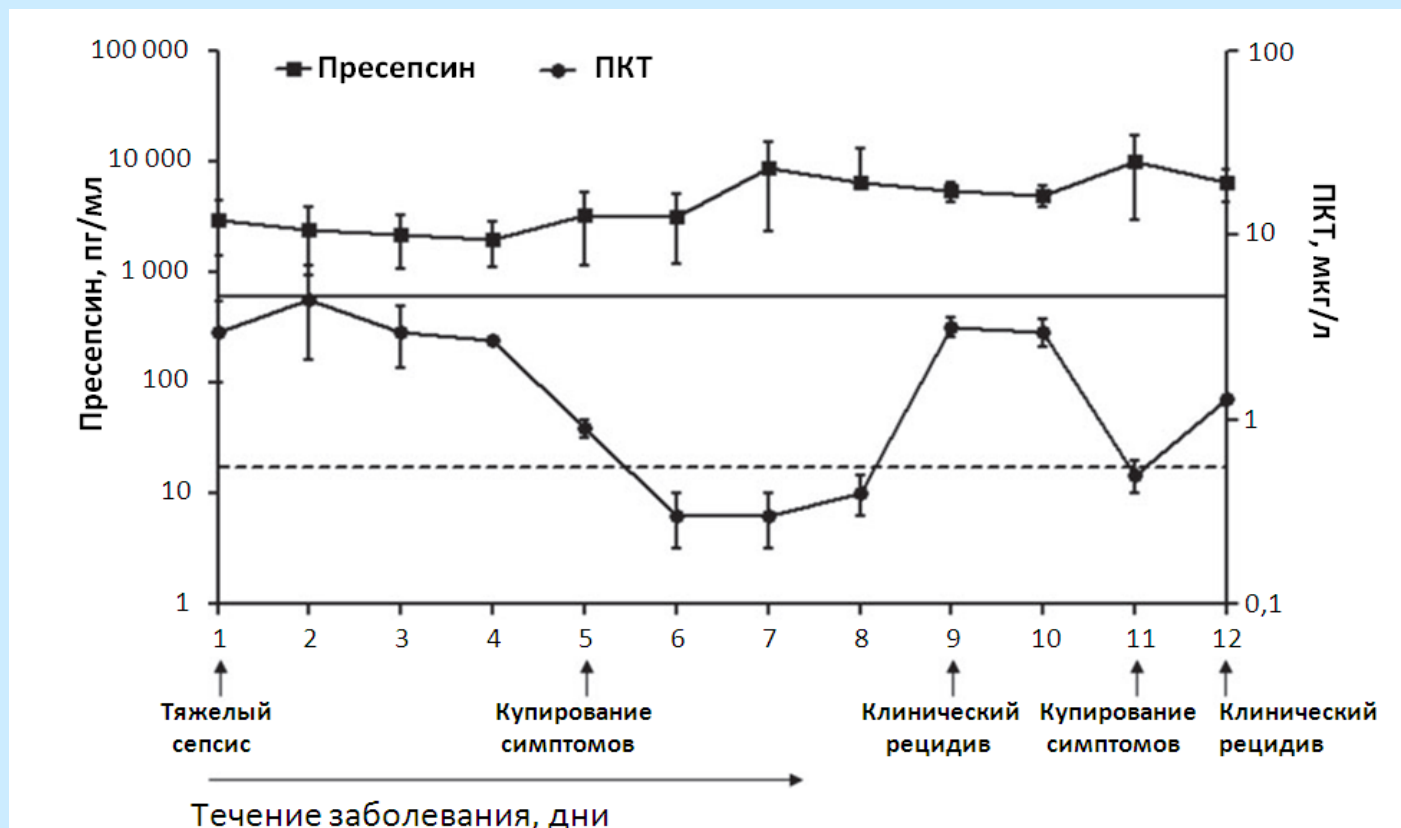
с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

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

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»***

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

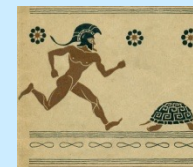
Биомаркеры критических состояний

- ПСП – самый маркер развития сепсиса, при мониторинге быстро отражает эффективность терапии;
- ПКТ и СРБ поздние маркеры сепсиса, при мониторинге отражают эффективность терапии со значительной задержкой.

Маркер	Максимальная концентрация после начала воспаления	Время полу-выведения
СРБ	Через 2-3 дня	19 часов
ПКТ	Через 8 – 12 часов	25-30 часов
ПСП	Через 1 – 2 часа	2-4 часа

- Цистатин С при измерении в моче – ранний маркер тубулярной дисфункции; при измерении в сыворотке или в плазме крови – гломерулярной.
- При поступлении критических пациентов рекомендуется комплексное измерение этих биомаркеров и их дальнейший мониторинг.

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: эффективность мониторинга антибиотикотерапии (АБТ) сепсиса

Группа ПСП, n=327 с мониторингом ПСП;

Группа контроль, n=329, без мониторинга ПСП.

Ежедневно:

Взятие крови, 05.00 - 06.00,

Измерение ПСП, 07.00 - 08.00, информирование врача - 08.00.

Первичный критерий остановки АБТ:

- ПСП < 350 пг/мл или**
- ПСП снижен на 80% по сравнению с исходным.**

Финальный критерий остановки АБТ.

Через 2 дня после первичной остановки АБТ:

- ПСП < 350 пг/мл или**
- ПСП снижен на 80%,**
- нет очевидных признаков воспаления.**

Эффективность АБТ при мониторинге ПСП

Мониторинг

Без мониторинга

Длительность АБТ, дни

11,0

14,64

28 - дневная смертность

17.7%

18.2%

90 -дневная смертность

19.9%

19.5%

Повторные инфекции

2.75%

3.04%

Пребывание в ОИТ, дни

11.17

14.16

Госпитализация, дни

12.0

14.74

Затраты на пациента, \$

5566.10

6708.89

Мониторинг
пресепсина при
сепсисе отражает
эффективность
антибиотикотерапии
и снижает
ее длительность

Повышение ПСП и ПКТ при развитии ренальной дисфункции

При развитии ренальной дисфункции клиренс ПСП и ПКТ снижается и их концентрация в кровотоке повышается с повышением тяжести дисфункции почек.

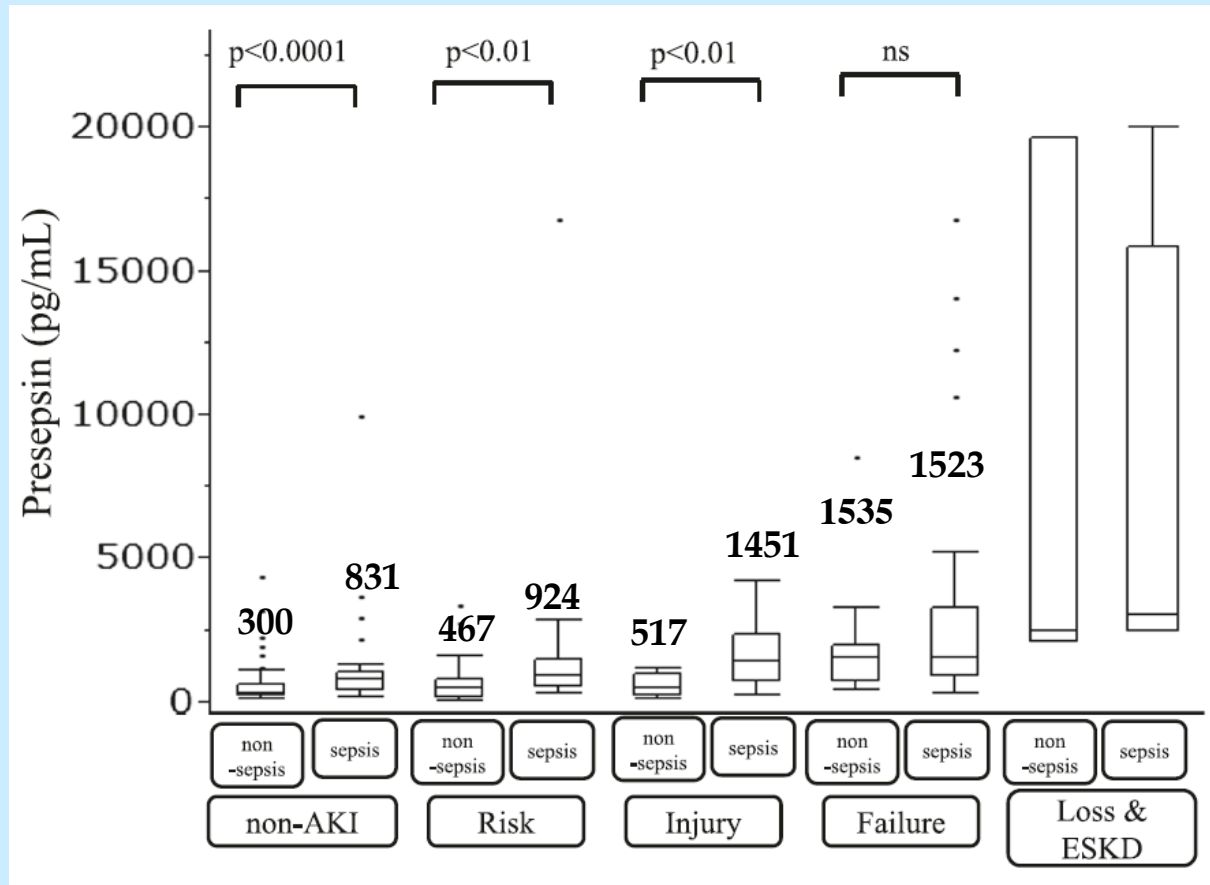
Высокие ПСП и ПКТ:

- при отсутствии сепсиса - показатель тяжести ОПП,**
- при ОПП и сепсисе – показатель тяжести обеих патологий.**

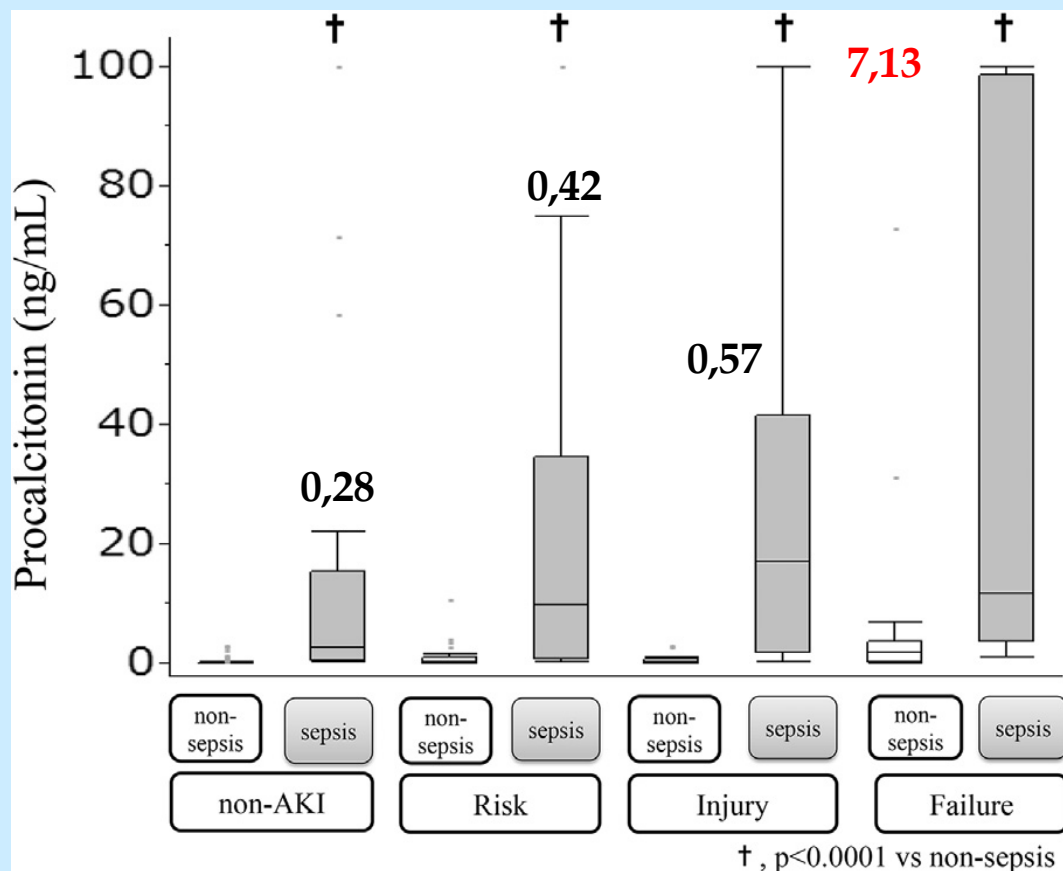
Nakamura Y et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. BMC Anesthesiology BMC Anesthesiol. 2014 Oct 4;14:88

Takahash G et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(2):205-10

П Уровни ПСП для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести (RIFLE)



Уровни ПКТ для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести (RIFLE)



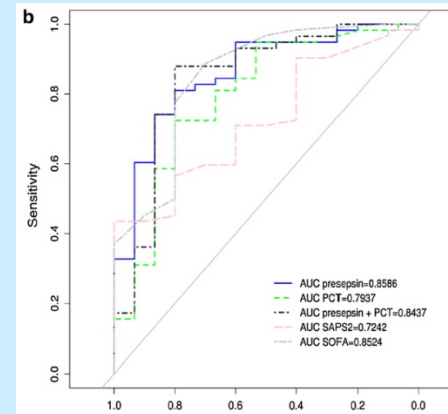
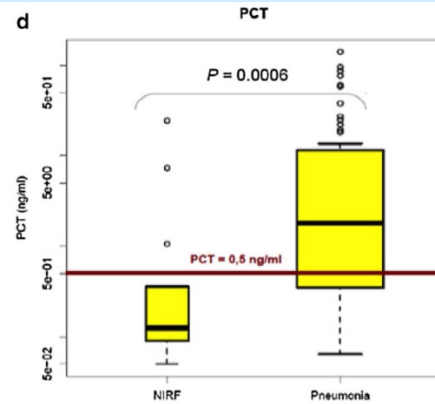
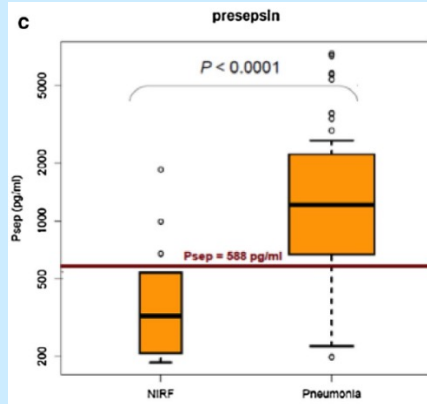
Nakamura Y et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. J Infect Chemother, 2015;21(4):257-63,

Пограничные уровни для диагностики сепсиса при ОПП
ПСП ~ > 1500 пг/мл, ПКТ ~ > 1,5 нг/мл

ПСП - маркер

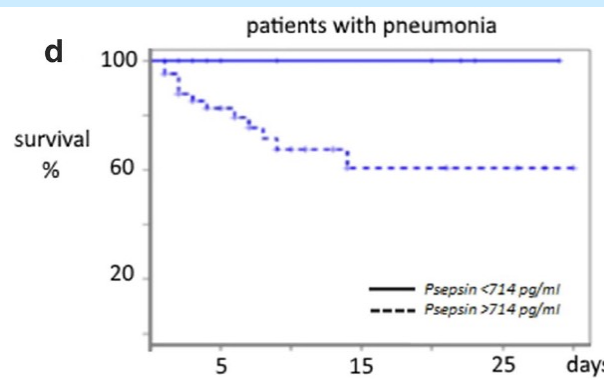
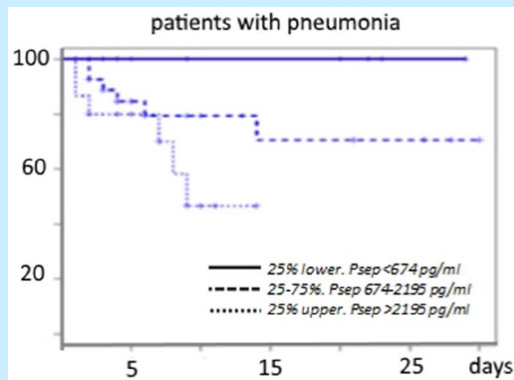
- **пневмонии;**
- **гнойно-септических осложнений острого панкреатита;**
- **глубоких перипротезных инфекций;**
- **инфекционного эндокардита;**
- **оценки тяжести острого холангита;**
- **диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений цирроза печени;**
- **сепсиса и септического шока у онкологических пациентов с агранулоцитозом;**
- **микробной транслокации при инфекции ВИЧ-1 и коинфекции ВИЧ-1+ВГС**

ПСП – диагностический и прогностический маркер тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП)



Уровни ПСП и ПКТ

ПСП – самая высокая чувствительность и специфичность



14 больных с неинфекционной острой респираторной недостаточностью,
ПСП - 322 (231–534) пг/мл
58 - с ТВП
ПСП - 1209 (674–2195) пг/мл

Выживаемость в зависимости от исходного ПСП

Klouche K et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. Ann. Intensive Care (2016) 6:59

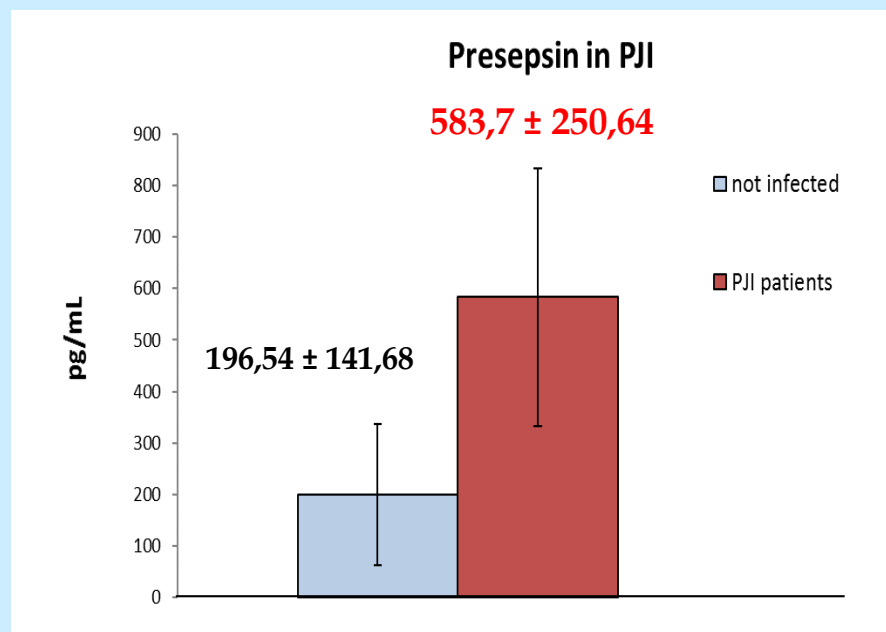
Пресепсин – маркер ранней диагностики и мониторинга глубоких перипротезных инфекций

Развитие ГПИ – причина тяжелой инвалидизации, является облигатным показанием к ревизионному эндопротезированию.

Терапия ГПИ: неоднократные операции, длительные госпитализации, дорогие антибиотики, крайне дорогостоящие ревизионные протезы

ПКТ не пригоден для диагностики ГПИ
Drago L et al Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(2):433-40.

ПСП при развитии ГПИ
после эндопротезирования



AUC ROC - 0.926

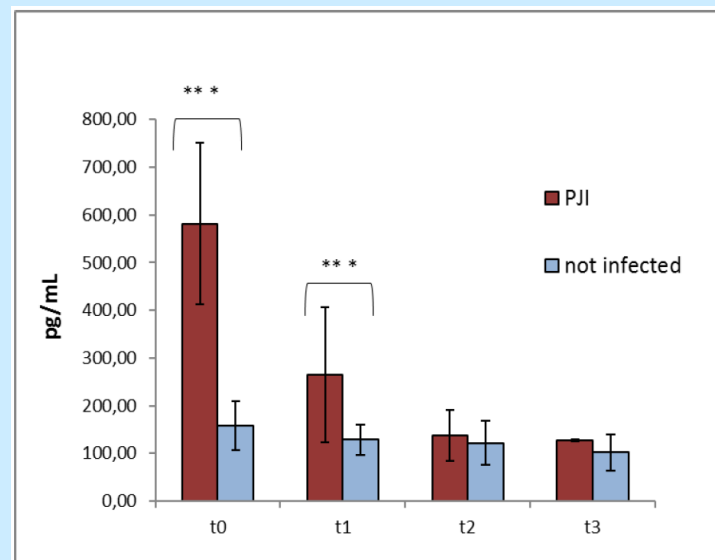
MARAZZI MG. New Biomarkers in the Clinical Process of Prosthetic Joint Infection, TESI DI DOTTORATO DI RICERCA, 2017, 77 pages.

Пресепсин – маркер ранней диагностики и мониторинга глубоких перипротезных инфекций

ПСП маркер:

- для рутинного мониторинга после первого эндопротезирования с целью первичного раннего выявления ГПИ и проведения незамедлительной антибиотикотерапии для предотвращения Ревизионного эндопротезирования.
- для рутинного мониторинга после ревизии эндопротеза с целью раннего выявления вторичного инфицирования

Динамика ПСП после ревизионного эндопротезирования



T0 - перед хирургией ; T1 - через 48 ч;
T2 - через 1 мес.; T3 - через 3 мес.

MARAZZI MG. New Biomarkers in the Clinical Process of Prosthetic Joint Infection.
TESI DI DOTTORATO DI RICERCA, 2017, 77 pages.

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 повышаются из-за снижения его клиренса, для таких пациентов септические диагностические уровни ПСП примерно в два раза выше, чем для пациентов без ОПП.

Пресепсин при неонатальном и педиатрическом сепсисе

**В отличие от СРБ и ПКТ референсные уровни ПСП
у новорожденных практически не зависят от:**

- гестационного возраста,**
- от массы тела при рождении,**
- от способа родоразрешения и**
- от раннего постнатального возраста.**

Рекомендуемые пограничные уровни пресепсина (пг/мл)

Здоровые новорожденные < 600

Норма: до 2 мес. - 39 - 437

Септические новорожденные > 800

Педиатрические пациенты

Норма: от 2 мес. - 17 лет 79 - 110 пг/мл

Септические педиатрические пациенты > 200 пг/мл

Неонатальный и педиатрический сепсис: рекомендуемые пограничные уровни пресепсина (пг/мл)

- Норма: до 2 мес. - 39 - 437 пг/мл
- Здоровые новорожденные < 600 пг/мл
- Септические новорожденные > 800 пг/мл
- Педиатрические пациенты
- Норма: от 2 мес. - 17 лет 79 - 110 пг/мл
- Септические педиатрические пациенты > 200 пг/мл

Повышенный пресепсин в ликворе – маркер гнойного менингита

Предварительные референтные уровни

В ликворе здоровых новорожденных -

129,00 (74 -180) пг/мл,

При диагностированном менингите –

742 (544-1239) пг/мл

Измерение в ликворе проводится так же, как и в крови.

Объем пробы – 100 мкл

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:

Кардиомаркеры:

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

Диагностика беременности: ХГЧ