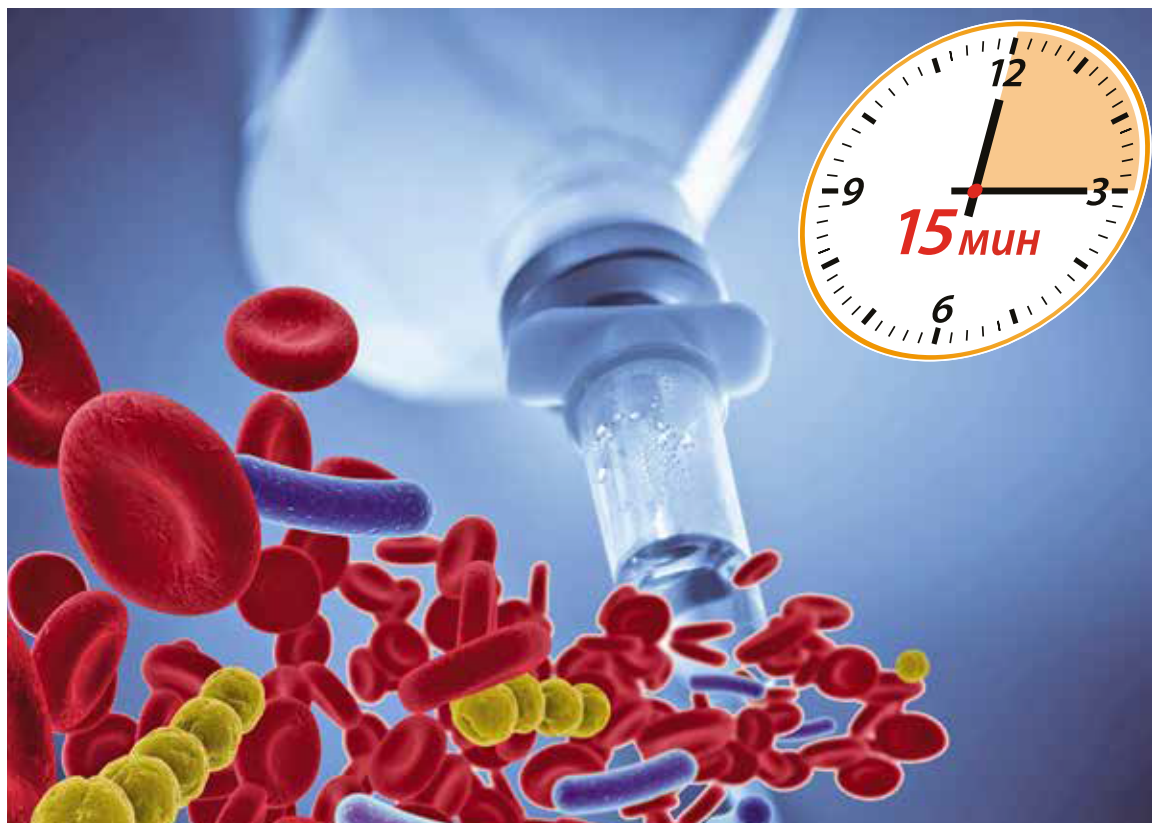




ПРЕСЕПСИН

новый ранний биомаркер сепсиса

- Автоматический количественный экспресс-анализ
- Определение в цельной крови и плазме за 15 минут
- Мониторинг эффективности антибиотикотерапии
- Лучшая прогностическая оценка риска пациентов
- Высокая точность анализа, подтвержденная в многочисленных исследованиях
- Возможность использования в многомаркерных панелях совместно с другими параметрами

СЕПСИС
счет на часы

СОДЕРЖАНИЕ

Сепсис.....	3
Заболеваемость и смертность	3
Заболеваемость сепсисом и расходы на лечение	3
Диагностика сепсиса: счет идет на часы	4
Пресепсин: новый ранний биомаркер сепсиса	4
Измерение пресепсина	5
Нормальный диапазон и кинетика пресепсина.....	5
Пресепсин: специфический биомаркер для ранней диагностики сепсиса.....	6
Пресепсин и тяжесть септического процесса	7
Пресепсин в отделении интенсивной терапии.....	8
Пресепсин как предиктор инфекции в хирургии	9
Пресепсин как прогностический маркер.....	9
Пресепсин и мониторинг терапии	10
Сепсис и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.....	11
Пресепсин у детей и новорожденных.....	11
Диагностические преимущества пресепсина	12
Выводы.....	12
Литература	13

СЕПСИС

Сепсис – это тяжелое воспалительное состояние всего организма в ответ на инфекцию бактериями, грибами или другими микроорганизмами. Тяжелый сепсис сопровождается дисфункцией одного или нескольких органов, что часто приводит к смерти. Для борьбы с инфекцией в кровь выделяются цитокины и другие компоненты иммунной системы, что приводит к системному воспалительному ответу организма, сопровождающемуся повышенным тромбообразованием, кровотечениями и нарушениями целостности сосудов. В результате этого происходит нарушение кровотока, что приводит к ишемии и, в конечном итоге, к повреждению органов.

Тяжесть повреждения органов и сепсис часто оцениваются по шкале стратификации клинических рисков, например, SOFA (Sequential Organ Failure Assessment Score) [1], APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) [2] или MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [3].

Определение различных стадий сепсиса [4]	
Синдром системного воспалительного ответа (ССВО, SIRS)	Характеризуется следующими двумя или более признаками: (1) Температура тела <36°C или > 38°C (гипотермия или лихорадка). (2) Частота пульса > 90 ударов в минуту. (3) Частота дыхания > 20 вдохов в минуту (тахипноэ или гипокапния из-за гипервентиляции). (4) Подсчет лейкоцитов <4000 клеток/мм3 или >12000 клеток/мм3.
Сепсис	ССВО в ответ на подтвержденный инфекционный процесс. Инфекция может быть предполагаемой или доказанной.
Тяжелый сепсис	Сепсис, сочетающийся с органной дисфункцией, гипоперфузией или гипотензией.
Септический шок	Сепсис с артериальной гипотензией или гипоперфузией и органной дисфункцией, несмотря на адекватную инфузионную терапию.

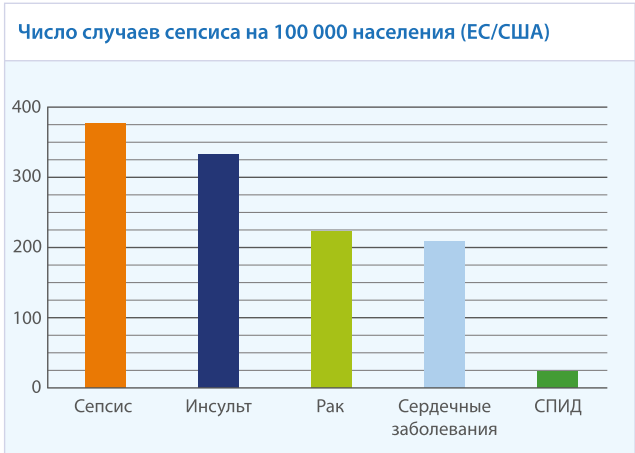


ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Смертность среди пациентов с сепсисом высока, большинство из них погибает в первый месяц после начала заболевания [5]. У пациентов с тяжелым сепсисом смертность достигает 50% и выше [6]. Выжившие пациенты часто сильно ослаблены и требуют длительного восстановительного лечения [7]. В особенности страдают пожилые люди – после перенесенного тяжелого сепсиса они имеют в три раза большую вероятность развития стойких когнитивных и функциональных нарушений [8].

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СЕПСИСОМ И РАСХОДЫ НА ЛЕЧЕНИЕ

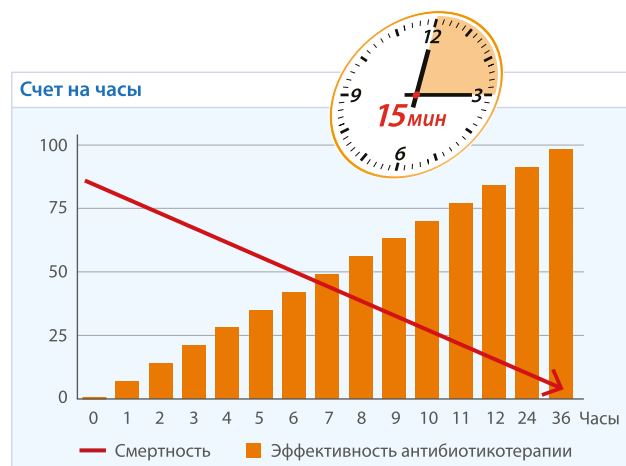
Мировая статистика ежегодно фиксирует более 18 миллионов случаев тяжелого сепсиса, при этом заболеваемость растет на 1,5% в год [5]. Количество госпитализаций по поводу сепсиса удвоилось за последние 10 лет [9]. Сепсис развивается у 1–2% всех госпитализированных больных, до 25% койко-мест в отделениях интенсивной



терапии занято септическими пациентами. Последние данные по США показывают, что годовая стоимость стационарного лечения пациентов с сепсисом составляет 14 миллиардов долларов [10]. В Европе заболеваемость сепсисом и расходы на лечение, по всей видимости, еще выше [11].

ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА: СЧЕТ ИДЕТ НА ЧАСЫ

У 20–40% септических пациентов сепсис развивается еще до госпитализации в стационар. К моменту постановки диагноза время для начала терапии с широким диапазоном противомикробных препаратов, введения жидкостей, медикаментов для стабилизации кровообращения и других шагов может быть уже упущено, поэтому главной задачей является быстрая диагностика и ранняя целенаправленная терапия сепсиса [12]. Такие клинические симптомы, как ускоренный пульс или частота дыхания, повышенная температура тела, либо такие лабораторные параметры, как количество лейкоцитов или уровень лактата, имеют ограниченную специфичность. Примерно у трети пациентов с тяжелым сепсисом не выявляются положительные гемокультуры [13], а получение результатов современными методами занимает слишком много времени. При этом каждый час задержки в назначении адекватной терапии антибиотиками приводит к росту смертности пациентов на 7% [14].

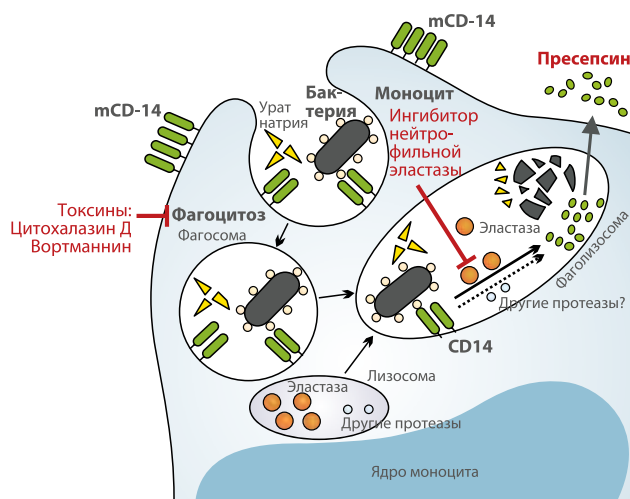


Повышение резистентности бактерий к антибиотикам приводит к продлению сроков госпитализации больного и необходимости искусственной вентиляции легких, поэтому так важно проводить мониторинг любых терапевтических мер.

Важным шагом вперед является появление быстрого и надежного экспресс-теста для дифференциальной диагностики сепсиса и ССВО, который можно использовать непосредственно в отделениях интенсивной терапии и для экстренной медицинской помощи, а также осуществлять мониторинг терапии.

ПРЕСЕПСИН: НОВЫЙ РАННИЙ БИОМАРКЕР СЕПСИСА

Пресепсин представляет собой циркулирующий белок с молекулярным весом 13 кДа, являющийся N-концевым фрагментом белка mCD-14, гликопротеина с молекулярным весом 55 кДа – мембранного рецептора моноцитов, макрофагов и полиморфноядерных нейтрофилов. Основная функция mCD-14 – распознавание и связывание комплекса бактериальных липополисахаридов (ЛПС) с ЛПС-связывающим белком (ЛСБ). Он может связываться с пептидогликанами и другими поверхностными агентами клеточной стенки как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [15].



Для того чтобы выяснить основной источник и механизм образования пресепсина в организме человека, было проведено специальное исследование *in vitro*. Культуры клеток нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов были выделены из периферической крови здоровых лиц и обработаны препаратами бактерий или препаратами, содержащими факторы, стимулирующие воспаление. Уровни пресепсина в супернатанте культур клеток измерялись с помощью ИФА. Так же, для исследования связи уровней пресепсина с осложнениями после трансплантаций, концен-

трации пресепсина измерялись в сыворотке пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гематopoэтических клеток [16].

Показано, что у человека основным источником пресепсина являются моноциты. Секреция пресепсина моноцитами в большей степени индуцировалась фагоцитозом бактерий или стерильными стимуляторами фагоцитоза, такими, как кристаллы моноурата натрия, чем растворимыми факторами, стимулирующими воспаление. Ингибиторы фагоцитоза, такие как цитохалазин и вортманнин ингибировали секрецию пресепсина.

Расщепление рецептора CD14, приводящее к образованию пресепсина, осуществляется эластазой – сериновой протеазой, содержащейся в моноцитах человека. Ингибитор этой эластазы – сивелестат ингибировал секрецию пресепсина.

Исследования показали, что у пациентов, перенесших трансплантацию гематopoэтических клеток, высокие уровни пресепсина достоверно связаны с повышением случаев гемофагоцитарного синдрома и бактериемии. Более того, пациенты с высокими уровнями пресепсина имели сниженную выживаемость, что указывает на возможность применения пресепсина как прогностического маркера при трансплантациях [16].

В модельных опытах на животных показано, что время полужизни пресепсина составляет 4–5 часов [6].

ИЗМЕРЕНИЕ ПРЕСЕПСИНА

Уровень пресепсина можно легко измерить в пробе цельной крови или плазмы с помощью компактного автоматического анализатора PATHFAST непосредственно у постели больного или в лаборатории [20]. Иммуноанализ на пресепсин с использованием тест-системы PATHFAST Presepsin основан на методе хемилюминесценции и характеризуется высокой точностью. Полностью автоматизированная процедура анализа занимает всего 15 минут, и для его проведения требуется не более 100 мкл цельной крови или плазмы с добавлением ЭДТА, гепарина или плазмы. Малый объем пробы делает метод применимым, в том числе, и для педиатрических пациентов. В образцах цельной крови влияние гематокрита автоматически корректируется. Между результатами анализов в цельной крови и плазме наблюдается хорошая корреляция [20, 24]. Процедура выполнения теста на анализаторе PATHFAST очень проста и

не требует специальных навыков от оператора. Надежные результаты в случае экспресс-диагностики являются необходимым условием для стратификации риска пациента и начала немедленной целенаправленной терапии.



Кроме пресепсина на анализаторе PATHFAST можно одновременно провести дополнительные срочные анализы для оценки других лабораторных маркеров тяжести сепсиса, например, определение Д-Димера, NT-proBNP, высокочувствительного Тропонина I (вч сТnI), КФК-МВ (по массе) и высокочувствительного СРБ (вч-СРБ). Все тест-системы поставляются в экономичных прекалиброванных картриджах. За один аналитический цикл можно параллельно протестировать до шести проб или исследовать до шести параметров в одной пробе, используя всего три простых шага.

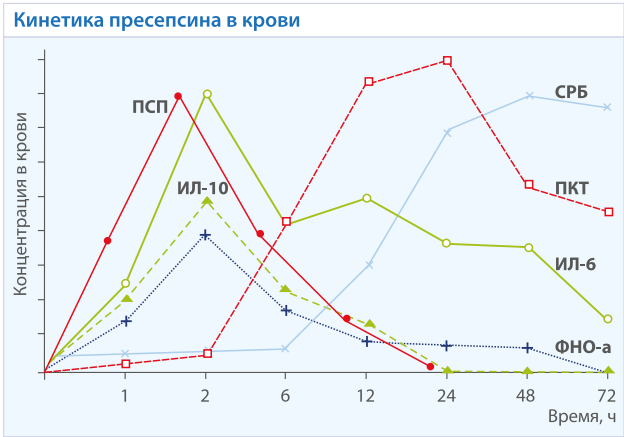
НОРМАЛЬНЫЙ ДИАПАЗОН И КИНЕТИКА ПРЕСЕПСИНА

Нормальный диапазон пресепсина у здоровых взрослых людей, как правило, очень низкий и не превышает уровня в 320 пг/мл (верхний референтный предел, установленный производителем) [20]. Сходные референтные значения были подтверждены и в других исследованиях [24, 35].

В специальном исследовании был установлен средний уровень пресепсина в крови у 26 недоношенных новорожденных, который составил 643 пг/мл с медианным значением 578 пг/мл [21].

Однако есть данные, что у части пациентов пожилого возраста или пациентов с нарушенной функцией почек (что часто встречается у пожилых пациентов) отмечается увеличение уровней пресепсина даже при отсутствии признаков инфекции [22]. Вероятно это может быть

связано с аккумуляцией молекулы пресепсина с небольшой молекулярной массой (13 кДа) из-за снижения массы нефронов подобно тому, как это описано для прокальцитонина (ПКТ) [23]. Поэтому при интерпретации результатов следует учитывать функциональное состояние почек пациента.



Пресепсин резко возрастает перед началом повышения ИЛ-6

В модельных опытах на кроликах было показано, что при инфекции, индуцированной с помощью перевязки и пункции слепой кишки (CLP – cecal ligation and puncture), резкое повышение

уровней пресепсина наблюдалось одновременно с появлением бактерий в крови еще до повышения ИЛ-6 и ПКТ. Уровень пресепсина достигал максимума через 3 ч после начала инфекции и снижался после 4–8 ч [19].

У выживших животных уровень пресепсина снижался через несколько часов, тогда как у впоследствии умерших его уровень оставался повышенным.

ПРЕСЕПСИН: СПЕЦИФИЧЕСКИЙ БИОМАРКЕР ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

Уровни пресепсина значительно выше у септических пациентов, чем у пациентов с ССВО или практически здоровых людей. Это было продемонстрировано в нескольких недавних исследованиях в разных странах и в различных группах пациентов как в случаях инфекций, вызванных грамположительными, так и грамотрицательными бактериями или смешанными инфекциями [18, 24–36].

В таблице ниже приведены результаты недавних исследований, в которых пресепсин сравнивали с другими биомаркерами.

Пациенты	Результаты (AUC ROC)	Выводы	Ссылка
Систематический обзор и мета-анализ Пресепсин (9 исследований, n=1510), ПКТ (59 исследований, n=7376)	Пресепсин: 0,88 ПКТ: 0,85	Пресепсин обладает чувствительностью и специфичностью для диагностики сепсиса, сходной с таковой для прокальцитонина	Liu et al. 2016 [43]
859 пациентов с двумя критериями ССВО	Пресепсин: 0,784 ПКТ: 0,724 Пресепсин со шкалой APACHE II: 0,858 Пресепсин со шкалой MEDS: 0,875	Пресепсин превосходит ПКТ в диагностике сепсиса и прогнозировании тяжелого сепсиса, септического шока и 28-дневной смертности септических больных в отделении неотложной помощи. Сочетание пресепсина с показателями клинических шкал повышает эффективность диагностики	Liu et al., 2014 [28]
226 пациентов с ССВО (37 с положительными и 189 с отрицательными гемокультурами)	Пресепсин: 0,750 ПКТ: 0,787 СРБ: 0,602	Пресепсин значительно выше у пациентов с бактериемией и может быть полезным для исключения бактериемии у пациентов с диагнозом ССВО	Romualdo et al., 2014 [38]
106 пациентов с подозрением на сепсис или септический шок	Пресепсин: 0,701 ПКТ: 0,875	Пресепсин полезен в ранней диагностике инфекции и показал важное прогностическое значение. Средние значения пресепсина были значительно выше у не выживших (60-дневная смертность), чем у выживших пациентов. Корреляции между ПКТ и выживанием не наблюдалось	Ulla et al., 2014 [30]
37 пациентов с ожогами	Пресепсин: 0,834 ПКТ: 0,847 СРБ: 0,819 Лейкоциты: 0,508	У ожоговых больных пресепсин имел сопоставимую эффективность с ПКТ. Корреляции между уровнем ПКТ и выживанием не наблюдалось	Madenci et al., 2014 [34]

Пациенты	Результаты (AUC ROC)	Выводы	Ссылка
30 пациентов с ССВО и 30 пациентов с сепсисом	Пресепсин: 0,996 ПКТ: 0,912 СРБ: 0,857 Лейкоциты: 0,777	Дискриминация ССВО от сепсиса: значения пресепсина были значительно выше у пациентов с сепсисом, чем в группе с ССВО. Пресепсин был чрезвычайно чувствительным индикатором развития сепсиса и полезным маркером для экспресс-диагностики сепсиса	Vodnik et al., 2014 [35]
207 пациентов с подозрением на сепсис, многоцентровое исследование	Пресепсин: 0,908 ПКТ: 0,905	Пресепсин и ПКТ продемонстрировали сходное диагностическое значение по AUC анализу	Endo et al., 2012 [31]
140 пациентов с подозрением на сепсис	Пресепсин: 0,878 APACHE II: 0,815 ПКТ: 0,668	По сравнению с ПКТ пресепсин является эффективным маркером в диагностике и стратификации риска сепсиса. Значения пресепсина значительно повышены в течение первых 72 часов у пациентов с неблагоприятным исходом, в то время как значения пресепсина у выживших понижались	Spanuth et al., 2012 [26]
41 пациент и 128 здоровых человека	Пресепсин: 0,908 ПКТ: 0,652 СРБ: 0,815 IL-6: 0,672	Пресепсин превосходит ПКТ, СРБ и ИЛ-6 по диагностической эффективности	Shoshuzima et al., 2011 [24]
231 пациент с ССВО и сепсисом	Пресепсин: 0,817 ПКТ: 0,744	Концентрация пресепсина была значительно более чувствительным индикатором развития сепсиса, нежели концентрации других биомаркеров	Yaegashi et al., 2005 [18]

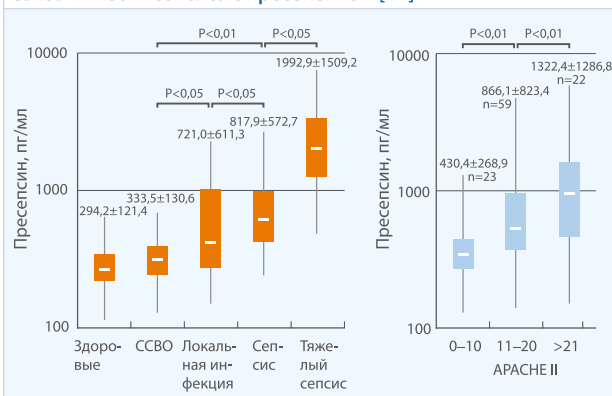
ПРЕСЕПСИН И ТЯЖЕСТЬ СЕПТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

В работе Shozushima с соавторами [24] показали, что в группе с ССВО концентрация пресепсина была равной 333,5 пг/мл, в группе с локальной инфекцией – 721 пг/мл, в группе с сепсисом – 817,9 пг/мл и в группе с тяжелым сепсисом – 1992,9 пг/мл. Концентрация пресепсина в крови среди групп последовательно увеличивалась в зависимости от тяжести состояния.

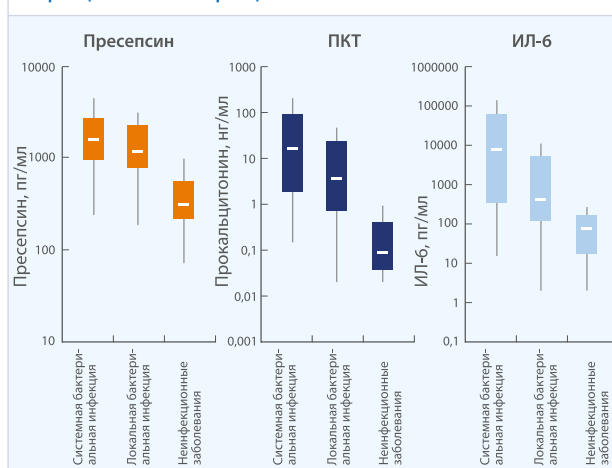
Несмотря на то, что у септических пациентов гемокультуры не всегда положительные, этот анализ все еще является важным для сравнения эффективности маркеров сепсиса.

В исследовании пациентов с положительными гемокультурами, вызванными грамположительными и грамотрицательными бактериями или грибами, уровни пресепсина значительно отличались только между группами сепсис/инфекции и тяжелые инфекции, соответственно. Уровни пресепсина отражали результат гемокультуры и тяжесть клинического состояния более значимо, чем другие биомаркеры, такие как ИЛ-6 или ПКТ. Анализ ROC-кривой показал высокую степень эффективности пресепсина по сравнению с ПКТ, и оба маркера явно превосходят диагностическое значение ИЛ-6 [37].

Связь тяжести сепсиса с пресепсином [24]



Сравнение уровней пресепсина, ПКТ и ИЛ-6 у больных с системной инфекцией, локализованными бактериальными инфекциями и неинфекционными заболеваниями



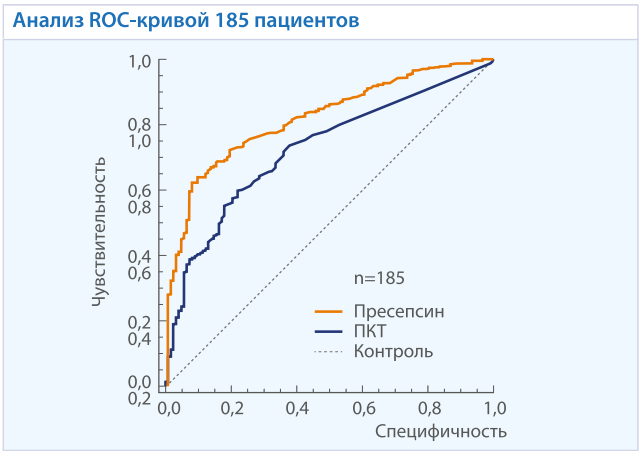
ПРЕСЕПСИН В ОТДЕЛЕНИИ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

В большом исследовании, проведенном в Китае на 859 пациентах, поступивших в отделение неотложной помощи, по крайней мере, с двумя критериями синдрома системного воспалительного ответа, изучали связь между уровнями пресепсина при поступлении с тяжестью заболевания.

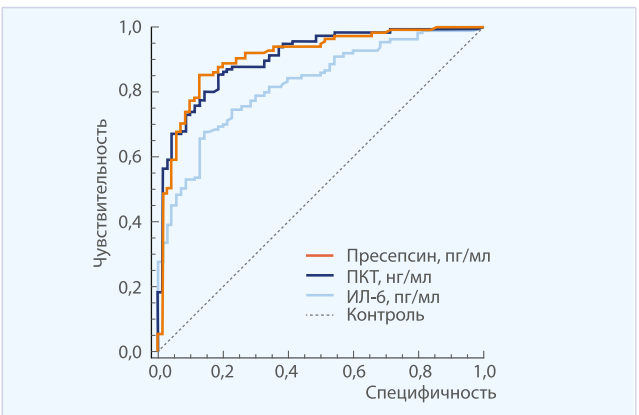
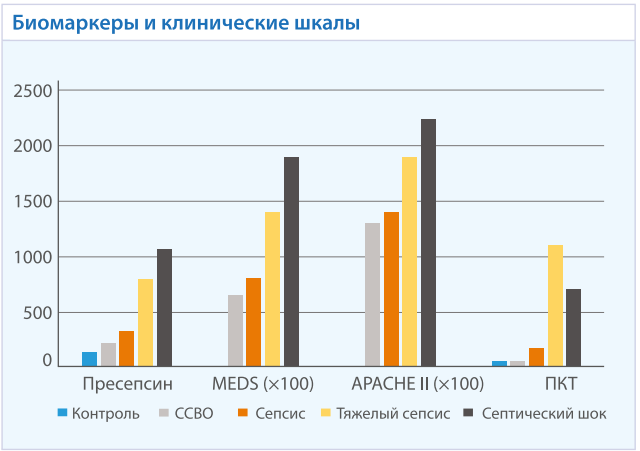
Обнаружена четкая взаимосвязь между уровнями пресепсина и тяжестью разных стадий сепсиса, в то время как для ПКТ значительное увеличение концентрации наблюдается только в наиболее тяжелой форме септического шока. ROC-анализ показал более высокое значение AUC для пресепсина (0,84) по сравнению с прокальцитонином (0,741) или клиническими шкалами такими как MEDS (0,818) или APACHE II (0,744).

Определение пресепсина в сочетании с использованием любой оценочной шкалы повышало его предиктивное значение. Поэтому в случае необходимости пресепсин можно использовать для ранней стратификации риска и раннего назначения целенаправленной терапии. Снижение уровня пресепсина в ходе лечения сепсиса может показывать ответ организма на успешную антибиотикотерапию и, следовательно, тест может иметь потенциальные возможности для мониторинга лекарственной терапии [28].

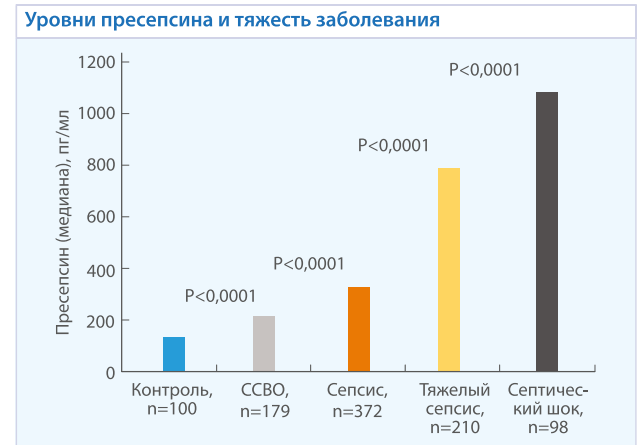
На графике «Биомаркеры и клинические шкалы» представлены данные по исследованию взаимосвязи между биомаркерами сепсиса и клиническими шкалами, при этом значения клинических шкал были предварительно умножены на 100, чтобы получить сопоставимый масштаб, а значения ПКТ показаны в пг/мл.



Анализ ROC-кривой пациентов с или без бактериальных инфекций для диагностики сепсиса показывает более высокие значения AUC для пресепсина [28]

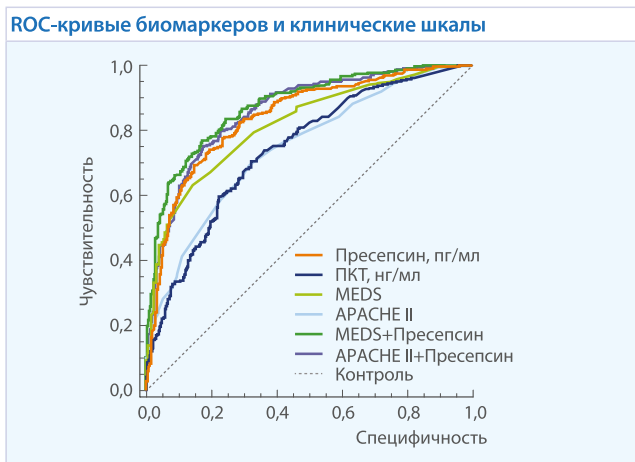


Анализ ROC-кривой различных биомаркеров для предсказания тяжелого сепсиса [6]



Существует высокая корреляция между уровнями пресепсина и степенью тяжести сепсиса при поступлении больных в отделение неотложной помощи [28]

В исследовании, проведенном в Испании, изучали эффективность пресепсина как предиктора бактериемии для раннего обнаружения инфекций кровотока у 226 пациентов, поступивших в отделение неотложной помощи с диагнозом ССВО. Показано, что отрицательное предиктивное значение для пресепсина составило 94,4% при использовании пограничного уровня 729 пг/мл [38].



ROC-кривые различных маркеров, клинических шкал или их комбинации [27]

ПРЕСЕПСИН КАК ПРЕДИКТОР ИНФЕКЦИИ В ХИРУРГИИ

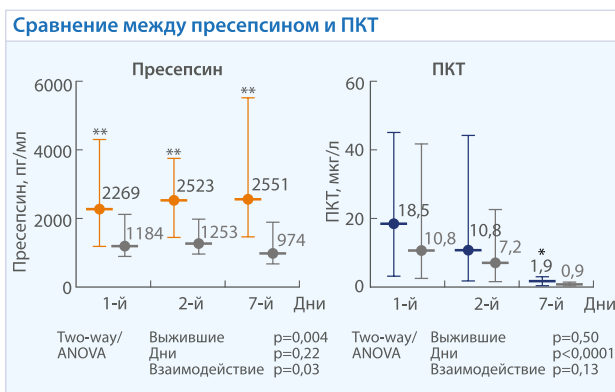
В работе Novelli [28] оценивалась аналитическая и клиническая эффективность тест-системы PATHFAST PresepSin для ранней диагностики инфекции у 70 взрослых пациентов, включая 35 реципиентов после трансплантации и 35 больных после абдоминальной хирургии, средний возраст пациентов – 56,1 года. Пресепсин определяли через 48 часов после операции вместе с гемокультурами. Результаты тестирования продемонстрировали 100% чувствительность, показав наличие инфекции, подтвержденной положительными гемокультурами [29].

ПРЕСЕПСИН КАК ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ МАРКЕР

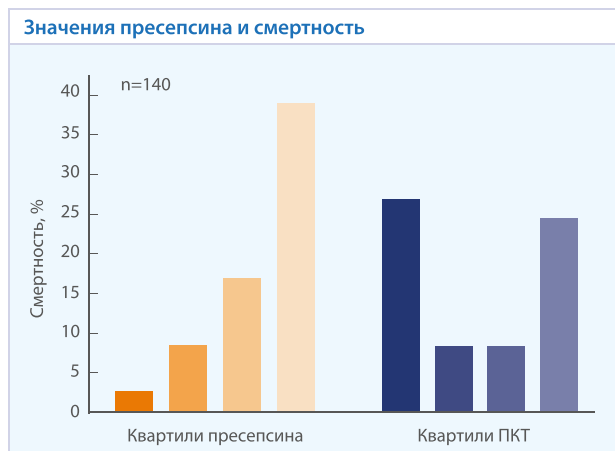
В исследовании, проведенном в Италии на 100 пациентах с сепсисом (50 умерших и 50 выживших), уровень пресепсина в 1-й день и рост уровня пресепсина с течением времени были значительно выше у не выживших, чем у выживших пациентов, тогда как уровень ПКТ не отличался в двух группах, за исключением значений, полу-

ченных на 7-й день. Пресепсин был единственной переменной, независимо связанной 28-дневной смертностью в отделении интенсивной терапии и показал лучшую прогностическую точность, чем ПКТ, в диапазоне шкалы SOFA (площадь под кривой (AUC) для пресепсина – от 0,64 до 0,75, против AUC ПКТ – от 0,53 до 0,65) [39].

Исследование, проведенное в Германии на 140 пациентах, поступивших в отделение неотложной терапии с признаками сепсиса или подозрением на сепсис, показало четкую и статистически высоко значимую ($p < 0,0001$) связь между концентрациями пресепсина и смертностью, в то время как для ПКТ это соотношение не было обнаружено. Медианное значение пресепсина при поступлении для выживших было 823 пг/мл, а для умерших – 2124 пг/мл ($p < 0,0001$), тогда как значения ПКТ не показали никакого существенного различия ($p = 0,7452$) – 1,84 нг/мл и 2,07 нг/мл, соответственно.

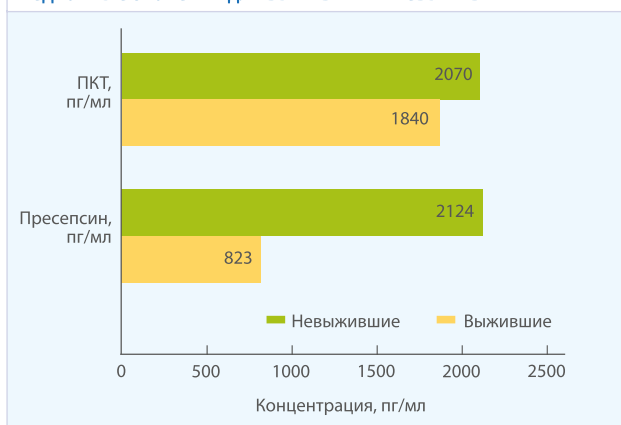


Сравнение уровней пресепсина (слева) и ПКТ (справа) у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком [31]



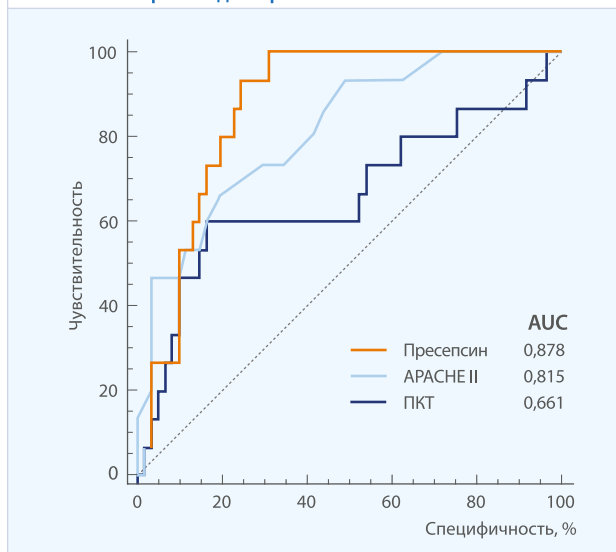
Значения пресепсина и смертность пациентов с сепсисом в отделении интенсивной терапии (адаптировано из [26])

Медианные значения для выживших и неживших



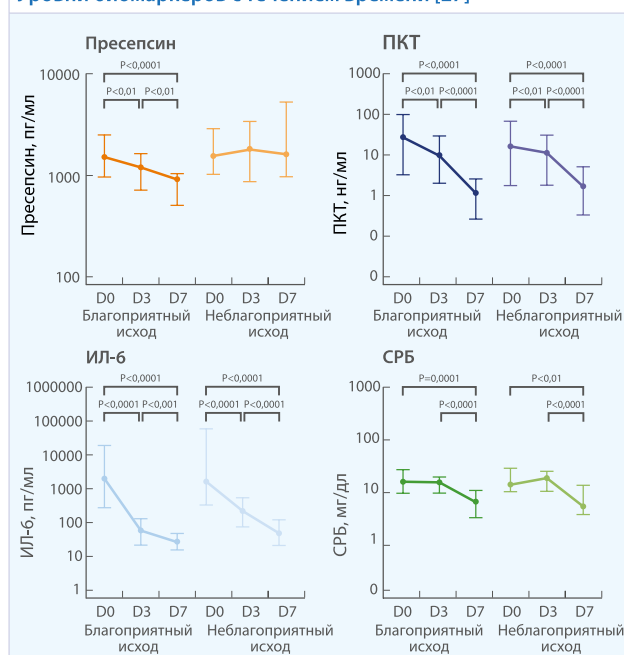
Медианные значения (пресепсин и ПКТ, оба в пг/мл) для выживших и не выживших (адаптировано из [26])

Анализ ROC-кривой для пресепсина



Анализ ROC-кривой показал AUC-значение для пресепсина равное 0,878 при 30-дневном выживании [26]

Уровни биомаркеров с течением времени [27]



Анализ ROC-кривой показал превосходящую прогностическую точность для пресепсина по сравнению с ПКТ, а добавление пресепсина к показателям клинической шкалы АРАСНЕ II повышало значение AUC от 0,815 до 0,905. Показано также улучшение диагностики при добавлении пресепсина к другим клиническим шкалам, например, для MEDS прогностическая точность возросла от 0,819 до 0,936. Отрицательное предиктивное значение для пресепсина составило 98,5% (ПКТ: 92,4%), демонстрируя высокую потенциальную возможность исключения диагноза сепсиса по одному анализу.

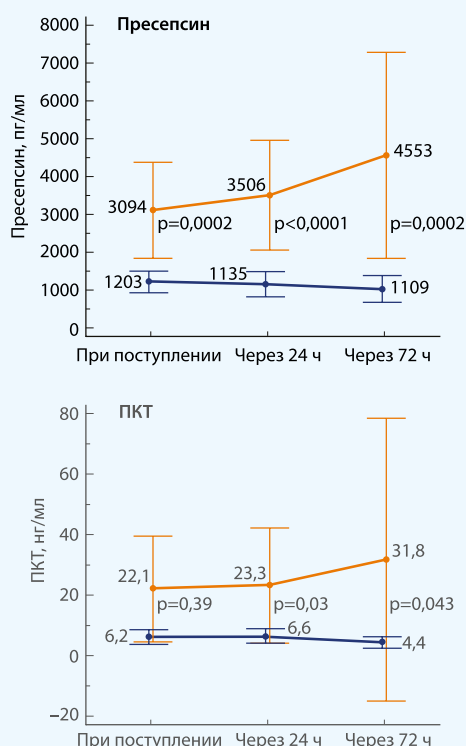
ПРЕСЕПСИН И МОНИТОРИНГ ТЕРАПИИ

В недавнем многоцентровом исследовании пресепсин и другие биомаркеры, используемые при сепсисе, определялись у септических пациентов в процессе клинического обследования. Уровни всех маркеров со временем снижаются у пациентов с прогнозируемым благоприятным исходом, в соответствии со шкалой SOFA или АРАСНЕ II. В отличие от других биомаркеров, только значения пресепсина оставались повышенными в группе больных с неблагоприятным исходом [27].

Четкое различие в изменении значений пресепсина и ПКТ в ходе лечения продемонстрировано на 140 пациентах с сепсисом, которые получали антимикробную терапию после постановки диагноза сепсиса. Пресепсин показал четкую тенденцию к снижению значений у выживших пациентов в течение периода от 0 до 72 ч наблюдения, в то время как не выжившие имели очень высокие значения. В отличие от этого, ПКТ, хотя и был значительно выше у не выживших, показал лишь слабое снижение уровня после 24 часов у выживших пациентов.

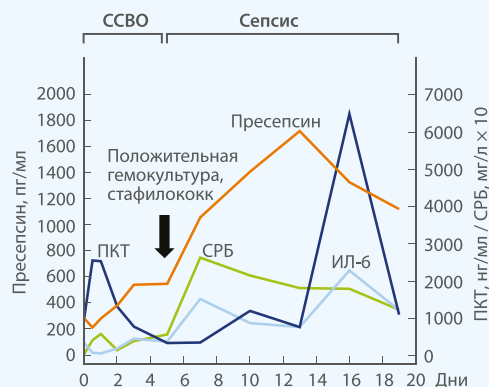
Поэтому пресепсин является параметром, который помогает назначить адекватную терапию при сепсисе, как видно из истории лечения ожогового пациента, у которого развился сепсис после госпитализации. Эффективность антибиотикотерапии показана на 13-й день.

Средние значения пресепсина и ПКТ с течением времени у выживших и невыживших пациентов



Показания средних значений пресепсина и ПКТ (границы погрешностей: 95% CI) у не выживших (30 дней, красная линия) и у выживших (синяя линия) [25]

Уровни биомаркеров у ожогового больного [23]



СЕПСИС И СИНДРОМ ДИСSEМИНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ

У большей части пациентов с сепсисом возникают серьезные проблемы свертываемости крови, нередко приводящие к летальному исходу. При исследовании 82 пациентов, поступивших в отделение интенсивной терапии, измерялись 11 биомаркеров и было показано, что оптимальной

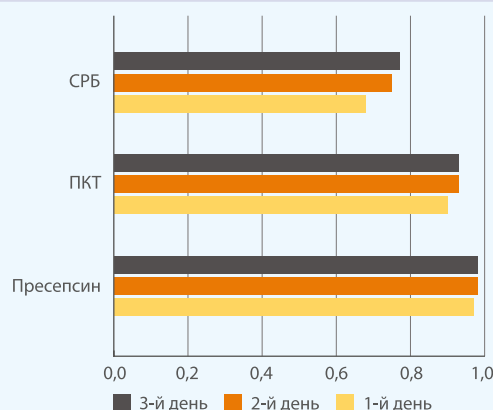
панелью маркеров для выявления диссеминированной внутрисосудистой свертываемости крови (ДВС-синдром) и сепсиса было сочетание пресепсина и протеина С со значением AUC, равным 0,913 для сепсиса и 0,88 для ДВС [40].

ПРЕСЕПСИН У ДЕТЕЙ И НОВОРОЖДЕННЫХ

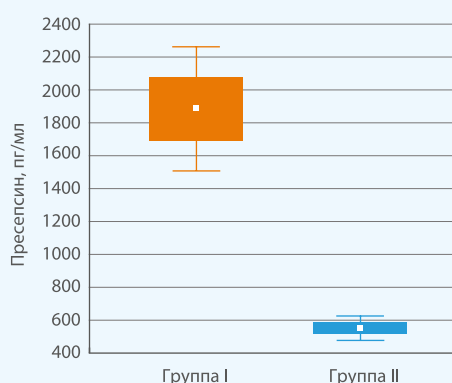
Ранняя диагностика сепсиса у новорожденных увеличивает шансы для назначения своевременного и эффективного лечения и, следовательно, для выживания. Существуют предварительные данные, что пресепсин может быть применим в этих условиях.

При исследовании 188 новорожденных с подозрением на инфекцию измеряли пресепсин и другие биомаркеры в течение трех дней. Пресепсин и ПКТ дифференцировали бактериальную инфекцию ($n = 102$) от ССВО или иной небактериальной инфекции ($n = 64$), тогда как СРБ был явно менее эффективным.

AUC-значения различных биомаркеров у новорожденных детей с инфекцией и без инфекций



Концентрация пресепсина у септических новорожденных и у новорожденных без инфекции [40, 41]



ROC-анализ показал, что пресепсин имеет преимущество по сравнению с ПКТ.

Уровень пресепсина возрастал раньше, его чувствительность и специфичность были выше, чем у ПКТ (см. рис.). Пороговое значение для пресепсина (781 пг/мл) было постоянным в течение всех трех дней. ПКТ показал динамичное пороговое значение (день 1-й: 0,5 нг/мл, день 2-й и 3-й: 1,0 нг/мл), что затрудняет постановку диагноза.

В другом исследовании средняя концентрация пресепсина в раннем периоде у септических новорожденных была равной 1772 ± 1009 пг/мл, тогда как у здоровых новорожденных она была 556 ± 158 пг/мл. Значение пресепсина, определенное у здоровых новорожденных в этом исследовании, было сходным со значением, определенным в предыдущем исследовании у недоношенных новорожденных [21].

Предварительные пограничные уровни ПСП для принятия клинических решений в ОНТ и ОРИТ

ПСП, пг/мл	Диагноз
<200	Сепсис исключен
≥300	Локальная инфекция. Возможно начало системной инфекции (сепсиса). Необходим мониторинг
≥500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса)
≥1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока) Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с APACHE > 25
Новорожденные, клинический диагноз	
<600	Нормальный уровень
≥800	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса)
Педиатрические пациенты (2 мес. - 17 лет)	
79 - 110	Нормальный уровень
> 200	Септические педиатрические пациенты

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА ПРЕСЕПСИНА

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

ВЫВОДЫ

- Пресепсин является надежным, специфичным и чувствительным биомаркером сепсиса и представляет собой ценный инструмент для ранней диагностики сепсиса, вызванного грамположительными и грамотрицательными бактериями или грибами.
- При развитии сепсиса уровень пресепсина начинает возрастать раньше, чем концентрация других биомаркеров, и не показывает неспецифического повышения.
- Значения концентрации пресепсина стратифицируют пациентов по степени тяжести септического состояния при высокой корреляции с данными шкал APACHE II и SOFA.
- Пресепсин превышает прогностическую значимость других биомаркеров сепсиса и его использование особенно эффективно в сочетании с данными клинических шкал.
- Изменение уровня пресепсина во времени может быть использовано для мониторинга эффективности терапии: снижение уровня демонстрирует ответ на терапию и предсказывает благоприятный исход.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vincent J.L., Moreno R., Takala J., Willatts S., De Mendonga A., Bruining H., Reinhart C.K., Suter P.M., Thijs L.G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine // *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707–710.
2. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system // *Critical Care Medicine.* 1985; 13: 818–829.
3. Carpenter C.R., Keim S.M., Upadhye S., Nguyen H.B. Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the Mortality in the Emergency Department Sepsis (MEDS) score // *J. Emerg. Med.* 2009;37: 319–327.
4. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians // Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992; 101: 1644–16455.
5. Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., Lidicker J., Clermont G., Carcillo J., Pinsky M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care // *Crit. Care. Med.* 2001; 29: 1303–1310.
6. Endo S., Takahashi G., Shozushima T., Matsumo N., Kojika M., Suzuki Y., Inoue Y. Usefulness of presepsin (Soluble CD 14 Subtype) as a diagnostic marker for sepsis // *JJAAM.* 2012; 23: 27–38.
7. Winters B.D., Eberlein M., Leung J., Needham D.M., Pronovost P.J., Sevransky J.E. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review // *Crit. Care. Med.* 2010; 38: 1276–1283.
8. Iwashyna T.J., Ely E.W., Smith D.M., Langa K.M. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis // *JAMA.* 2010; 304: 1787–1794.
9. World Sepsis day 2013 (<http://www.world-sepsis-day.org>).
10. HCUP Facts and Figures, 2006: Statistics on Hospital-Based Care in the United States. Rockville (MD) 2008. Available at: http://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/factsandfigures/2008/T0C_2008.jsp.
11. Levy M.M., Artigas A., Phillips G.S., Rhodes A., Beale R., Osborn T., Vincent J.L., Townsend S., Lemeshow S., Dellinger R.P. Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study // *Lancet. Infect. Dis.* 2012; 12: 919–924.
12. Rivers E.P., Coba V., Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2008; 21: 128–140.
13. Rangel-Frausto M.S. The epidemiology of bacterial sepsis // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1999; 13: 299–312. [org/10.1016/S0891-5520\(05\)70076-3](http://10.1016/S0891-5520(05)70076-3).
14. 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: 1589–1596.
15. Wright S.D., Ramos R.A., Tobias P.S., Ulevitch R.J., Mathison J.C. CD14, a receptor for complexes of lipopolysaccharide (LPS) and LPS binding protein // *Science.* 1990; 249(4975): 1431–1433.
16. Yasuyuki A., Kiyomi M. et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin // *J. Infect. Chemother.* 2015, in press.
17. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J., Takahashi T., Furusako S. Presepsin (sCD14-ST): development and evaluation of one-step ELISA with a new standard that is similar to the form of presepsin in septic patients // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2011; 49: 937–939.
18. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Suzuki Y., Kojika M., Imai S., Takahashi G., Miyata M., Furusako S., Endo S. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis // *J. Infect. Chemother.* 2005; 11: 234–238.
19. Nakamura M., Takeuchi T., Naito K., Shirakawa K., Hosaka Y., Yamasaki F., Furusako S. Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model // *Critical Care March.* 2008. V. 12. Suppl. 2. P. 194.
20. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) // *Clin. Chim. Acta.* 2011; 412: 2157–2161.
21. Mussap M., Puxeddu E., Burrai P., Noto A., Cibecchini F., Testa M., Puddu M., Ottonello G., Dessl A., Irmes R., Gassa E.D., Fanni C., Fanos V. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012, Oct; 25 (Suppl 5): 51–53.
22. Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Roelens M., Borderie D., Claessens Y.E. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? // *Clin. Chim. Acta.* 2014; 427: 34–36.

23. Chenevier-Gobeaux C., Trabattoni E., Elfassy Y., Picard C., Guerin S., Borderie D., Claessens Y.E. Decisional procalcitonin thresholds are not adapted to elderly patients admitted to the emergency room // *Biomarkers*. 2012; 17: 477–481.
24. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., Kojika M., Okamura Y., Endo S. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome // *J. Infect. Chemother.* 2011; 3: 764–769.
25. Mussap M., Noto A., Fravega M., Fanos V. Soluble CD14 subtype presepsin (sCD14-ST) and lipopolysaccharide binding protein (LBP) in neonatal sepsis: new clinical and analytical perspectives for two old biomarkers // *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2011; 3 (Suppl 2): 12–14.
26. Spanuth E., Ebel H., Ivandic B., Werdann K. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 subtype). Emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST / *Advances in Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. Renz H., Tauber R. edit // Walter De Gruyter, Berlin. 2012: 129–133.
27. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Iguchi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: a multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* 2014; 20: 30–34.
28. Liu B., Chen Y.X., Yin Q., Zhao Y.Z., Li C.S. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department // *Crit. Care*. 2013 ,Oct 20; 17(5): R244 [Epub ahead of print].
29. Novelli G., Morabito V., Ferretti G., Pugliese F., Ruberto F., Venuta F., Poli L., Rossi M., Berloco P.B. Pathfast presepsin assay for early diagnosis of bacterial infections in surgical patients: preliminary study // *Transplant. Proc.* 2013; 45: 2750–2753.
30. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiari M., Loiacono M., Soardo F., Forno D., Morello F., Lupia E., Moiraghi C., Mengozzi G., Battista S. Diagnostic and prognostic value of presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study // *Crit. Care*. 2013; 17(4): R16.
31. Endo S., Suzuki Y., Takahashi G., Shozushima T., Ishikura H., Murai A., Nishida T., Irie Y., Miura M., Iguchi H., Fukui Y., Tanaka K., Nojima T., Okamura Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study // *J. Infect. Chemother.* 2012; 18: 891–897.
32. Masson S., Caironi P., Spanuth E., Thomae R., Panigada M., Sangiorgi G., Fumagalli R., Mauri T., Isgro S., Fanizza C., Romero M., Tognoni G., Latini R., Gattinoni L. On behalf of the ALBIOS Study Investigators. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care*. 2014; 18: R6.
33. Popov D.A., Pliushch M.G., Ovseenko S.T., Abramian M.V., Podshchekoldina O.O., Iarustovskii M.B. [SCD14-ST (presepsin) level monitoring in cardiac surgical patients during perioperative period] // *Anesteziol. Reanimatol.* 2013 May–Jun; (3): 30–35.
34. Cakir Madenci O., Yakupoglu S., Benzonana N., Yucel N., Akbaba D., Orgun Kaptanagasi A. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis // *Burns*. 2014 Jun; 40(4): 664–669.
35. Vodnik T., Kaljevic G., Tadic T., Majkic-Singh N. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2013; 51: 2053–2062.
36. Endo S., Takahashi G., Shozushima T., Matsumoto N., Kojika M., Suzuki Y., Inoue Y. Usefulness of Presepsin (soluble CD14 subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis // *JJAAM*. 2012; 23: 27–28.
37. Fukui Y., Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia // *Crit.Care*. 2013; 13 (Supp I.4): P. 58.
38. Romualdo L.G., Torrella P.E., Gonzalez M.V., Sanchez R.J., Holgado A.H., Freire A.O., Acebes S.R., Oton M.D. 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: 505–508.
39. Masson S., Caironi P., Spanuth E. et al. Presepsin (soluble CD14 subtype) and procalcitonin levels for mortality prediction in sepsis: data from the Albumin Italian Outcome Sepsis trial // *Crit. Care*. 2014 Jan 7; 18(1): R6 [Epub ahead of print].
40. Ishikura H., Nishida T., Murai A., Nakamura Y., Irie Y., Tanaka J., Umemura T. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study // *Crit. Care*. 2014 Jan 20; 18(1): R19 [Epub ahead of print].
41. AbdElazizz H. Diagnosis of Neonatal Sepsis using different sepsis markers. 4th International Conference on Biomarkers Clinical Research // Philadelphia. 2013 (Abstract).
42. Kwiatkowska-Gruca M., Behrendt J., Sonsala A., Wisniewska-Ulfik D., Mazur B., Godula-Stuglik U. Presepsin (soluble CD14-ST) as a biomarker for sepsis in neonates // *Pediatrica Polska*. 2013; 88: 392–397.
43. Yong Liu, Jun-huan Hou, Qing Li, Kui-jun Chen, Shu-Nan Wang and Jian-min Wang. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *SpringerPlus* (2016) 5:2091

Clima MC-15
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CA-800
Furuno Electric Co., Япония



Swelab Alfa Auto Sampler
Boule Medical A.B., Швеция



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



CoaLab 1000
LABor BioMedical Technologies (LABiTec), Германия



Quintus
Boule Medical A.B., Швеция



i-Smart 30 PRO
I-SENS, Южная Корея



Pathfast
LSI Medience Corporation, Япония



FUS-100, H-800
Dirui Industrial Co., Китай



Реагенты биохимические
ДиаС и ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты
коагулологические ДДС
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ



Реагенты гематологические
Labex
ДИАКОН-ДС, Россия

СДЕЛАНО
В РОССИИ

