

## **Пресепсин – новый биомаркер сепсиса и тяжелых инфекций:**

### **ранняя диагностика, прогноз, мониторинг**

Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пушкино, Московская область, 142290

Каткий обзор, посвященный пресепсину (ПСП) – новому биомаркеру сепсиса и тяжелых инфекций. Рассмотрены: механизм образования пресепсина (ПСП), связанный с фагоцитозом бактерий и/или грибов, чувствительность и специфичность ПСП по отношению к ранней диагностике сепсиса и тяжелых инфекций и его прогностическое значение. Также обсуждаются перспективы применения ПСП для диагностики септических осложнений, связанных с острым панкреатитом, циррозом печени, с фебрильной нейтропенией у онкологических пациентов и у пациентов с инфекциями, связанными с эндопротезированием.

*Ключевые слова:* пресепсин, сепсис, тяжелые инфекции, диагностика, мониторинг.

## **Presepsin – the New Biomarker of Sepsis and Severe Infections:**

### **the Early Diagnostics, Prognosis, Monitoring**

Velkov V.V., DIAKON Ltd, Pushchino, Moscow region, 142290

The brief review, dedicated to Presepsin (PSP) – the new biomarker of sepsis and severe infections. The mechanism of PSP production is associated with phagocytosis of bacteria and/or fungi, the sensitivity and specificity of PSP for early diagnostics of said pathologies are reviewed. Also, the prospects of the usage of PSP for diagnostics of septic complications of acute pancreatitis, of liver cirrhosis and septic complication in oncology patients with febrile neutropenia and in patients with Prosthetic Joint Infection are discussed.

*Key words:* presepsin, sepsis, severe infections, diagnostics, monitoring

Пресепсин (ПСП) – циркулирующий белок крови является маркером активации фагоцитоза и количественным показателем его интенсивности при бактериальных инфекциях и микозах. Уровень ПСП повышается через 30-60 мин после начала инфекции и за 2 - 3 дня до манифестации клинических признаков инфекционного воспаления. При поступлении с подозрением на сепсис повышенные уровни ПСП прогнозируют развитие полиорганной недостаточности и неблагоприятных исходов; при мониторинге быстро и надежно отражают изменение тяжести инфекционного процесса, что позволяет оперативно принимать клинические решения [1-5].

### **Механизм образования пресепсина.**

1. Центральный компонент образования ПСП – моноциты/макрофаги, на поверхности которых расположен мембранный рецептор mCD14;
2. После контакта циркулирующих бактерий и/или грибов с mCD14 происходит активация неспецифического иммунитета и,
3. Активация фагоцитоза, при этом эластаза (сериновая протеиназа), содержащаяся в моноцитах, расщепляет mCD14 в строго специфическом месте белковой молекулы, в результате чего,
4. Образуется фрагмент рецептора mCD14 (названный пресепсином), который высвобождается из моноцитов/макрофагов и,
5. Выходит в циркуляцию, при этом
6. Повышение концентрации ПСП отражает интенсивность фагоцитоза [3,6].

## **ПСП - маркер тяжелых бактериальных инфекций и микозов**

Уровни ПСП повышаются при грамположительных, грамотрицательных инфекциях и при микозах. При изученных вирусных инфекциях уровни ПСП не изменяются [1-5], за исключением недавно обнаруженного повышения при конго-крымской геморрагической лихорадке, при этом степень повышения ПСП коррелировала с тяжестью патологии [7]. В целом, «ПСП – это маркер начальной фазы системной инфекции, индикатор-активации моноцитов-макрофагов в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибы)» [3].

## **ПСП – динамика повышения при развитии сепсиса: значение для ранней диагностики**

Исследования *in vitro* с использованием культур клеток моноцитов человека и *in vivo* при введении детоксицированных препаратов ЛПС (detoxified LPS from Sigma Aldrich, St Louis, MO, USA) здоровым добровольцам показали, что уровни ПСП начинают повышаться через 30–60 мин после их появления в культуральной жидкости и в крови добровольцев [8].

В недавнем исследовании наблюдались пациенты, поступившие с подозрением на сепсис, оценка их состояния проводилась по шкале APACHE II (шкала Acute Physiology And Chronic Health Evaluation используется для оценки тяжести и прогноза состояния у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии). При параллельном измерении уровней ПСП, прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ), было показано, что у септических пациентов максимальные концентрации этих маркеров наблюдались:

- для ПСП на третий день, затем уровни ПСП снижались к седьмому дню, при этом наблюдалась корреляция с показателями по шкале APACHE II,
- для ПКТ и СРБ – на седьмой день, затем уровни этих маркеров снижались к пятнадцатому дню, при этом корреляции с показателями по шкале APACHE II не наблюдалось[9].

## **Чувствительность и специфичность ПСП для диагностики сепсиса**

Недавний мета-анализ, результатов 86 исследований, включавших пациентов с установленным сепсисом и синдромом системного воспалительного ответа (контроль), у которых измерялись уровни наиболее применяемых биомаркеров сепсиса, показал, что наиболее эффективными маркерами сепсиса являются ПКТ, СРБ и ПСП. При этом показатели чувствительности и специфичности эти маркеров сходны, Табл. 1 [10].

Таблица 1. Диагностические характеристики маркеров сепсиса [10]

Биомаркер	Cut-off	(95%, ДИ)	чувствительность	специфичность	AUC ROC
ПКТ	0,96 (0,5, 1,7)	нг/мл;	0,79 (0,75, 0,83);	0,78 (0,74, 0,81);	0,85 (0,82, 0,88);
СРБ	84 (38, 140)	мг/л;	0,75 (0,69, 0,79);	0,67 (0,58, 0,73);	0,77 (0,73, 0,81);
ПСП	600 (415, 647)	пг/мл;	0,84 (0,70, 0,88);	0,77 (0,68, 0,84);	0,88 (0,85, 0,88)

Cut-off (концентрация - медиана, 25% процентиль, 95% процентиль)

## **Уровни ПСП при поступлении: прогностическое значение**

В многоцентровом исследовании 997 пациентов, поступивших в 40 различных ОИТ с тяжелым сепсисом и септическим шоком, были разделены на три группы согласно

уровням ПСП (пг/мл) при поступлении: 1 группа <597, 2 группа - 597–1397 и 3 группа >1397. Показано, что исходные уровни ПСП независимо от других клинических факторов коррелировали с риском развития органной недостаточности и летальности. Органная недостаточность определялась по шкале SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) - балльная шкала для оценки полиорганной недостаточности у больных с септическим синдромом, находящихся на интенсивной терапии, основана на оценке степени дисфункции шести систем – дыхания, почек, печени, гемокоагуляции, ЦНС, сердечно-сосудистой системы [11]. См. Рис. 1

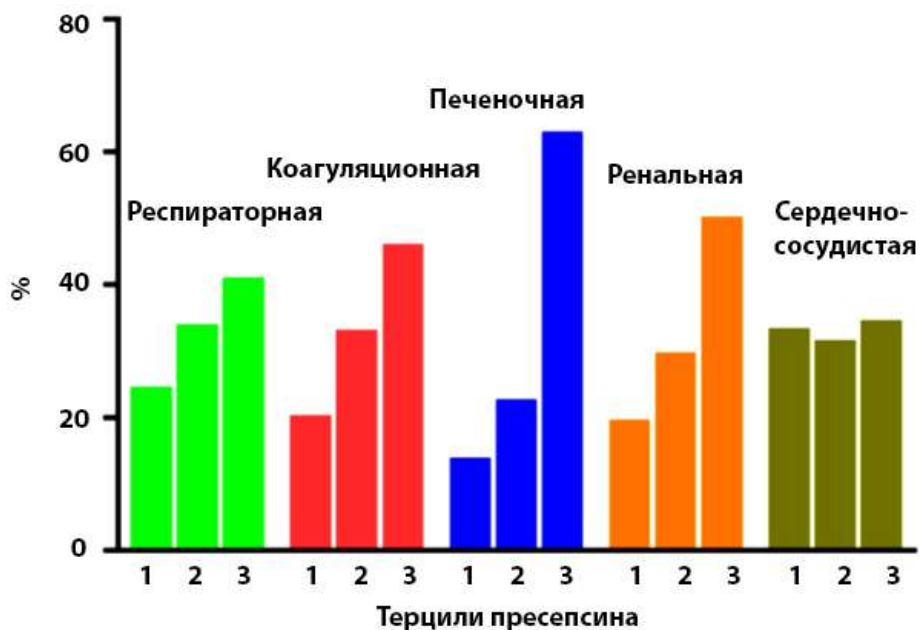


Рис.1 Доля пациентов (%), у которых развилась новая полиорганная недостаточность в зависимости от исходных уровней ПСП (пг/мл): 1 группа, (терциль 1) - <597; 2 группа (терциль 2) - 597–1397 и 3 группа (терциль 3) >1397 [11].

Тяжести полиорганной дисфункции по шкале SOFA составляли: при исходном ПСП (пг/мл) в первой терцили - 5,0 (4,0–7,0; 95%, ДИ), во второй терцили – 8,0 (5,0–9,0) и в третьей – 9,0 (7,0–11,0); смертность в ОИТ составляла: 13,1%, 33,4% и 43,1% соответственно, 90-дневная смертность составляла: 24,8%, 33,9% и 58,4% соответственно.

В целом, уровни ПСП при поступлении с тяжелым сепсисом или септическим шоком – это предиктор развития полиорганной недостаточности и летальности [11].

### Мониторинг ПСП при терапии сепсиса

При мониторинге сепсиса уровни ПСП коррелируют со значениями тяжести критических пациентов, определяемыми по шкалам APACHE II, и SOFA. При этом снижение или повышение ПСП и баллов по указанным шкалам происходит параллельно [12]. Время полужизни ПСП в кровотоке составляет 30-60 мин (у ПКТ – 25-30 ч) [13]. При адекватной антибиотикотерапии, когда концентрация бактерий и/или грибов в кровотоке понижается, последующее снижение ПСП происходит в течение часов. Это позволяет принимать своевременные решения, касающиеся изменения тактики терапии [11,14-15]. Существенно, что при терапии сепсиса снижение или повышение ПСП происходит значительно раньше (на 1-2 дня), чем снижение или повышение других маркеров сепсиса [16]. Так, при развитии сепсиса после хирургии [17]; и сепсиса, связанного с ожогами [18]; уровни ПСП повышались за 2 дня до появления положительных гемокультур.

В целом, разница между результатами серийных измерений ПСП (значения «дельты» или скорости изменения концентрации ПСП в пг/мл/час) дают информацию о текущей тяжести сепсиса [17]; в частности, развивающегося у педиатрических пациентов с онкологическими заболеваниями [19]. В целом, относительно длительное не снижение ПСП (в течение 12-24 ч) прогнозирует неблагоприятный исход и является указанием на необходимость изменения терапии [17-19].

### **ПСП – эффективный маркер для диагностики и мониторинга неонатального сепсиса**

Проведенные исследования показали [см. обзор 20], что ПСП - высокоэффективный ранний маркер неонатального сепсиса, так как его диагностические уровни (в отличие от уровней СРБ и ПКТ) практически не зависят от: гестационного возраста, массы тела при рождении, раннего постнатального возраста и от способа родоразрешения [20-22].

### **ПСП – ранний маркер тяжелых инфекций.**

К ним относятся: пневмония [23], инфекционные осложнения острого панкреатита [24], цирроза печени [25]; гнойный менингит (при определении ПСП в СМЖ) [26,27], септические осложнения у онкологических пациентов, в том числе у пациентов с фебрильной нейтропенией и агранулоцитозом [28-30]; и у пациентов с глубокими перипротезными инфекциями (инфекциями после эндопротезирования) [31].

Таблица 2. Диагностические уровни пресепсина (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 пациентов с ОПП уровни ПСП для диагностики сепсиса примерно в два раза выше, чем для пациентов с сепсисом и без ОПП.

<b>Неонатальный сепсис</b>	
Норма	39-437
Новорожденные без сепсиса	< 600
Септические новорожденные	> 800
<b>Дети</b>	
Норма: от 2 мес до 4 -17 лет	79 - 110
Дети с сепсисом	> 200

В целом, пресепсин – это новый маркер сепсиса, тяжелых инфекций и тяжелых инфекционных осложнений, развивающихся при различных патологиях. Концентрация ПСП отражает интенсивность фагоцитоза. Отличительные особенности ПСП: быстрое повышение после начала инфекции; прогнозирование развития органной недостаточности и неблагоприятных исходов в зависимости от уровня при поступлении; при мониторинге – быстрое изменение концентрации, отражающее текущее состояние пациента и эффективность его терапии.

Точное количественное измерение в цельной крови, плазме и ликворе проводится с помощью метода иммунохемилюминисценции, время анализа – 15 минут.

## Литература.

1. Вельков В.В. Пресеписин – ранний и высокоспецифичный маркер сепсиса: новые возможности. «Клинико-лабораторный консилиум». 2014, 3 (50), 1-28. (Velkov, V.V., Presepsin - the early and highly specific marker of sepsis. *Kliniko laboratornyi konsilium*, 2014, 3(50) 1-28 Rus).
2. Zhang X, Liu D, Liu YN et al. The accuracy of presepsin (sCD14-ST) for the diagnosis of sepsis in adults: a meta-analysis. *Crit Care*. 2015, 19:323.
3. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. *Clin Chim Acta*. 2015 ;450:97-103.
4. Wu J, Hu L, Zhang G, Wu F, He T. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis: A Systematic Review and Meta-Analysis *PLoS One*. 2015;10(7):1-15
5. Xie D, Hu K , Le P et al. Presepsin as an important diagnostic biomarker that differentiates sepsis from non-infectious SIRS in critical ill adult patients: A system review and meta-analysis. *J Biosci Med*, 2016, 6, 1, 1-6.
6. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of presepsin. *J Infect Chemother*. 2015;21(8):564-9
7. Demirpençe Ö, Doğan HO, Erşan S et al, Presepsin Levels of Patients with Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. *Jpn J Infect Dis*. 2016 Nov 22;69(6):505-509.
8. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H., et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Clin Chim Acta*, 2016,74(1):93-7
9. Ali FT, Ali MA, Elnakeeb MM, et al. Presepsin is an early monitoring biomarker for predicting clinical outcome in patients with sepsis. *Clinica Chimica Acta*, 2016, 460, 93–101
10. Liu Y, Hou JH, Li Q et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus*. 2016 Dec 12;5(1):2091.
11. 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.
12. Carpio R, Zapata J, Spanuth E, et al. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta*. 2015 ;450:169-75
13. Yaegashi Y, Shirakawa K, Sato N et al Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis. *J Infect Chemother*. 2005 Oct;11(5):23
14. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. *J Infect Chemother*. 2014;20(1):30-4
15. Takahashi G, Shibata S, Ishikura H et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2015 Mar;32(3):199-206
16. Yu H, Qi Z, Hang C et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurement for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med*. 2017, Jan 22.
17. Novelli G, Morabito V, Ferretti G et al., Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study. *Transplant Proc*. 2013;45(7):2750-3
18. Cakır Madenci O et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*.2014;40(4):664-9

19. Головня ЕГ Сотников АВ, Байкова ВН и др. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296. (Golovnya EG, Sotnikov AV, Baykova VN et al. Evaluation of Prognostic Value of Inflammatory Markers in Children with Cancers. Onkopediatria. 2016;3(4):292–296..Rus.)
20. Вельков В.В. Неонатальный сепсис: гемокультуры и биомаркеры – проблемы и перспективы. Педиатрия, 2017, 96 (1): 123–134. (Velkov V.V., Neonatal sepsis: hemocultures and biomarkers – problems and prospects. Pediatriya. 2017; 96 (1): 123–134.)
21. Pagni L, Pietrasanta C, Milani S et al. , Presepsin (Soluble CD14 Subtype): Reference Ranges of a New Sepsis Marker in Term and Preterm Neonates. PLoS One. 2015 Dec 31;
22. Montaldo P, Rosso R, Santantonio A, et al. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns. Pediatr Res. 2017;81(2):329-334 2016 Dec 7.
23. Klouche K, Cristol JP, Devin J et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. Ann Intensive Care. 2016 Dec;6(1):59.
24. Lin J, Li Z, Zheng Y et al Elevated Presepsin Levels are Associated with Severity and Prognosis of Severe Acute Pancreatitis. Clin Lab. 2016;62(9):1699-1708.
25. Papp M, Tornai T, Vitalis Z et al. Presepsin teardown - pitfalls of biomarkers in the diagnosis and prognosis of bacterial infection in cirrhosis World J Gastroenterol. 2016;22(41):9172-9185.
26. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М и др. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей. Лаборатория. 2014; 2: 3. (Kozlova EM, Shunkina GL, Chumak TM et al. The level of Presepsin in newborns. Laboratoria, 2014, 2014, 2, 3. Rus.)
27. Stubljar D, Kopitar AN, Groselj-Grenc M et al. , Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) for prediction of bacterial infection in cerebrospinal fluid samples from children with suspected bacterial meningitis or ventriculitis. J Clin Microbiol. 2015; 53(4):1239-44.,
28. Makarova P., Galstyan G, Krechetova A et al. 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, Abstract 0054
29. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. BMC Infect Dis. 2017;17(1):27
30. Koh H, Aimoto M, Katayama T et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. J Infect Chemother. 2016;22(7):466-71.
31. Corsi Romanelli MM, Drago L Marazz MG et al. Presepsin: A New Biomarker of Prosthetic Joint Infection. Abstracts of the 2nd Joint Meeting of Pathology And Laboratory Diagnostics. September 2014, Vol 84, Supplement, MIN4

В печати.