

Пресепсин – биомаркер сепсиса и тяжелых инфекций: ранняя диагностика, прогноз, мониторинг

Вельков В.В., АО «ДИАКОН, г. Пущино, Московская область, 142290

Краткий 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 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. Центральным компонентом образования ПСП – моноциты/макрофаги, на поверхности которых расположен мембранный рецептор mCD14;
2. После контакта циркулирующих бактерий и/или грибков 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 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 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. 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 [11]. См. Рис. 1

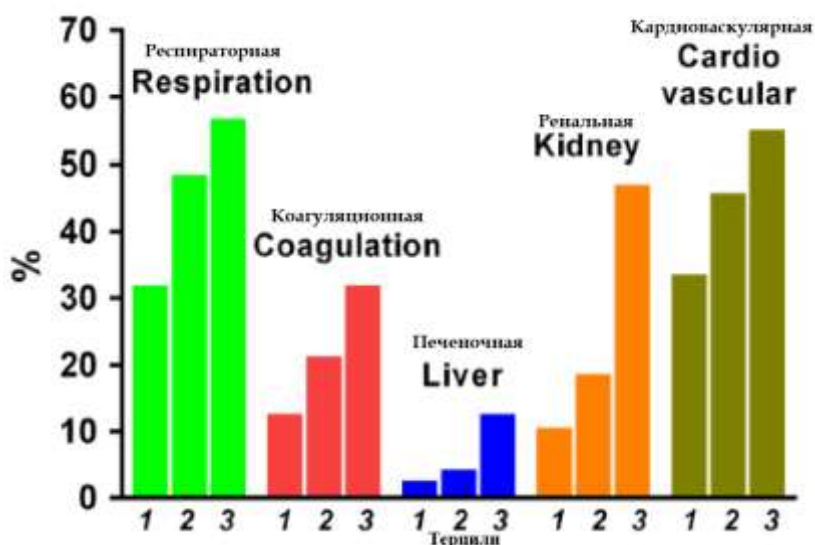


Рис.1 Доля пациентов (%), у которых развилась новая полиорганная недостаточность в зависимости от исходных уровней ПСП (пг/мл): 1 группа, (терциль 1) - <597; 2 группа (терциль 2) - 597-1397 и 3 группа (терциль 3) >1397 [11].

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 и нозокомиальные инфекции ЦНС (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 [31].

Также ПСП диагностирует тяжелые инфекции при измерении в плевральном выпоте [32], в эндотрахеальном аспирате [33], и синовиальной жидкости [34]. При параллельном измерении с ПКТ может применяться для дифференциальной диагностики бактериального и грибкового сепсиса [35].

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.

| | |
|----------------------------|--------|
| Неонатальный сепсис | |
| Норма | 39-437 |

| | |
|------------------------------|----------|
| Новорожденные без сепсиса | < 600 |
| Септические новорожденные | > 800 |
| Дети | |
| Норма: от 2 мес до 4 -17 лет | 79 - 110 |
| Дети с сепсисом | > 200 |

Отличительные характеристики пресепсина.

1. ПСП – циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов.
2. При большинстве вирусных инфекций и воспалениях, не связанных с инфекциями («стерильные» хирургия, травмы и ожоги и др.) не повышается.
3. При инициации сепсиса ПСП повышается через 30 мин - 1 ч после начала системной инфекции, что быстрее, чем повышение ПКТ (через 6 - 8 ч) и С-реактивного белка (через 12 - 24 ч).
4. Повышенные уровни ПСП отражают наличие фагоцитоза и степень его тяжести.
5. При хирургии, политравмах и ожогах повышение ПСП – *ранний* индикатор присоединения инфекции.
6. Повышенные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса, которые должны проявиться через 48 - 72 ч (гемокультуры).
7. Так же быстро повышается и при развитии тяжелых инфекций (в частности, внутрибольничной пневмонии) и тяжелых инфекционных осложнений таких патологий, как: цирроз печени, тяжелый холангит, септический ДВС-синдром; инфекционный эндокардит, острый панкреонекроз, острый пиелонефрит, инфицированный ревматоидный артрит.
8. Имеет высокое прогностическое значение. Уровни при поступлении прогнозируют развитие полиорганной недостаточности и неблагоприятные исходы. Другие маркеры, применяемые для диагностики сепсиса, такими характеристиками не обладают.
9. При мониторинге снижение или повышение быстро отражают эффективность терапии, что позволяет оперативно принимать клинически обоснованные решения. Интервалы между измерениями должны зависеть от уровней при поступлении, если они высокие - следующее измерение – через 6 - 12 ч. Интервалы дальнейших измерений должны зависеть от текущих значений дельты, если они повышаются – измерения проводятся чаще, если снижаются – реже. Отсутствие снижения ПСП при мониторинге – указание на неблагоприятный прогноз и на необходимость немедленного изменения терапии.
10. При мониторинге необходим также и мониторинг ренальной дисфункции, при ее резком падении уровни ПСП, также как и уровни ПКТ, могут

дополнительно повышаться из-за снижения клиренса и одновременно отражать, как тяжесть инфекционного воспаления, так и тяжесть ренальной патологии

11. Когда параллельно измеренные уровни ПСП и ПКТ могут не совпадать: а) *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; б) *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; в) *ПСП снижается, ПКТ – высокий*, при мониторинге антибиотикотерапии, если она эффективна, ПСП снижается в течение часов, ПКТ – в течение суток; г) *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.

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;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.Pugni 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):329-3342016 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., Шуныкина Г.Л., Чумак Н.М и др. Уровень пресеписина 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. Stubljär 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
32. Watanabe N, Ishii T, Kita N, et al., The usefulness of pleural fluid presepsin, C-reactive protein, and procalcitonin in distinguishing different causes of pleural effusions. *BMC Pulm Med.* 2018, 23;18(1):176
33. Savić D Simović A, Marković S, et al. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr.* 2018;85(11):968-973
34. Imagama T, Tokushige A, Seki K,, et al. Early diagnosis of septic arthritis using synovial fluid presepsin: A preliminary study *J Infect Chemother.* 2019;25(3):170-174
35. Lippi G, Cervellin G. Can presepsin be used for screening invasive fungal infections? *Ann Transl Med* 2019, DOI: 10.21037/atm.2019.01.40