



Научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК МВД

ISSN 2073-8080

В НОМЕРЕ:

**ОРГАНИЗАЦИЯ ВЕДОМСТВЕННОГО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

ХИРУРГИЯ

ВОЕННО-ВРАЧЕБНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

ТРАВМАТОЛОГИЯ

ТЕРАПИЯ

КАРДИОЛОГИЯ

ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ

СТОМАТОЛОГИЯ

ИЗ ИСТОРИИ МЕДИЦИНЫ

*Издается
с ноября
2002 года*



№ 2
2015

ТОМ LXXV

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ МЕТОДОВ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ СЕПСИСА

Годило-Годлевский В.А., полковник вн. сл. в отставке, заместитель главного врача Медико-реабилитационного центра «Здоровье для вас», доцент кафедры факультативной терапии и пропедевтики внутренних болезней Государственной классической академии им. Маймонида, д.м.н., vg-god@rambler.ru

Гурбатова Т.Ю., начальник лабораторного отделения Главного клинического госпиталя МВД России

Мельникова С.В., подполковник вн. сл., заместитель начальника лабораторного отделения – врач клинической лабораторной диагностики Главного клинического госпиталя МВД России, к.б.н.

Статья посвящена клиническому значению и механизмам образования пресеписина. На основании анализа литературы и собственных исследований обосновывается необходимость использования пресеписина в ранней диагностике сепсиса. Дана оценка прогностической значимости пресеписина. Разработан алгоритм применения антибиотикотерапии при использовании количественных показателей пресеписина.

Ключевые слова: сепсис, прокальцитонин, пресеписин, фагоцитоз, антибиотикотерапия.

PROSPECTS OF USING NEW LABORATORY METHODS IN EARLY DIAGNOSIS OF SEPSIS

Godilo-Godlevskiy V., Gurbatova T., Melnikova S.

The article deals with the clinical importance and formation mechanisms of presepsin. The authors substantiate the need to use presepsin in the early diagnosis of sepsis based on the analysis of the literature and their own researches. They estimate predictive value of presepsin and develop the algorithm of antibiotic therapy using presepsin quantitative indicators.

Key words: sepsis, procalcitonin, presepsin, phagocytosis, antibiotic therapy.

Ежегодно в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из которых заканчиваются летальным исходом [10]. Постоянный прирост частоты сепсиса, высокая летальность и огромный экономический ущерб определяют необходимость быстрого и точного установления диагноза.

Так как при сепсисе отсутствуют специфические клинические симптомы и признаки, его диагностика затруднена. В связи с этим постоянно возникает потребность в ранней диагностике сепсиса и его адекватной терапии. Лишь своевременная эффективная противомикробная терапия позволяет снизить риск смертности.

В настоящее время применяется определение сепсиса, принятое в 1992 г. на согласительной конференции американских обществ пульмонологов и реаниматологов [6]. Различают синдром системного воспалительного ответа и сепсис.

ССВО (синдром системного воспалительного ответа) диагностируется при наличии минимум двух или более следующих клинических признаков:

- лейкоциты > 12 тыс. или < 4 тыс., либо относительное количество их незрелых форм > 10%;

- температура тела > 38° С или < 36° С;

- частота сердечных сокращений > 90 уд./мин;

- частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32$ мм рт. ст.;

- отсутствие системной инфекции.

Сепсис – это патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде системного воспаления на инфекцию в сочетании с ССВО.

Сепсис является клиническим проявлением системной воспалительной реакции в ответ на чрезмерную микробную нагрузку.

Ни бактериемия, ни эндотоксинемия, ни повышенное содержание провоспалительных цитокинов в крови, ни отдельно взятые клинические симптомы не являются однозначными и окончательными критериями сепсиса [5].

Бактериологическое подтверждение инфекции обладает недостаточной чувствительностью и требует длительного времени. При антибиотикотерапии результат гемокультуры часто бывает ложноотрицательным. Кроме того, этот метод не пригоден для распознавания реакции хозяина на системное воспаление и начало органной недостаточности.

В последнее время в качестве маркера системного воспалительного ответа и тяжести инфекционного процесса служил маркер сепсиса – прокальцитонин.

Прокальцитонин (ПКТ) не является маркером инфекции. При небактериальных инфекциях, вирусных инфекциях, воспалительных реакциях неинфекционного происхождения и инфекциях без системных проявлений концентрация прокальцитонина увеличивается незначительно или находится в пределах нормы [3].

Ложноположительный результат прокальцитонина наблюдается при массовой

гибели клеток, тяжелых травмах, после хирургического вмешательства и при терапии, вызывающей высвобождение провоспалительных цитокинов. При развитии сепсиса повышение прокальцитонина происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса, не коррелирует с его тяжестью и со смертностью [7].

Концентрация прокальцитонина не зависит от типа возбудителя, вызвавшего инфекционный процесс. В общем, главная проблема прокальцитонина – это его «диагностическая неопределенность».

В связи с этим крайне важно внедрение в практику дифференциального теста с достаточными показателями чувствительности и специфичности.

Согласно резолюции XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине», пресепсин рекомендован как высокоэффективный биомаркер сепсиса.

Пресепсин (ПСП) – белок, концентрация которого возрастает при сепсисе. Механизм высвобождения этого белка принципиально отличается от механизма повышения других маркеров (таких как С-реактивный белок, провоспалительные интерлейкины и др.), он высвобождается в кровоток раньше, чем другие маркеры сепсиса.

Пусковым механизмом в образовании пресепсина является активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых находится мембранный рецепторный белок mCD 14.

mCD 14 – это гликопротеин, который экспрессируется на поверхности мембраны моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток и служит рецептором для комплексов липополисахаридов (LPS) и ЛПС-связывающего белка (LPBP). mCD14 локализу-

ется на поверхности клеток вместе с toll-подобным рецептором 4 (TLR4).

После связывания LPBP с чужеродными белками sCD 14 активирует TLR4-специфичный провоспалительный сигнальный каскад и тем самым запускает воспалительную реакцию организма против инфекционных агентов. Комплекс LPS–LPBP–CD 14 высвобождается в кровь путем диссоциации CD 14 от клеточной мембраны с образованием растворимого CD 14 (sCD 14).

За счет активности лизосомальных протеаз плазмы отщепляется пептидный фрагмент и образуется укороченный тип молекул sCD 14 – молекула, которая носит название sCD 14 подтипа ST (sCD 14 – ST) или **пресепсин**. Далее активируется система неспецифического иммунитета и запускается связанный с ней воспалительный иммунитет.

Спектр активаторов макрофаги/моноциты широк – это компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий, грамположительных бактерий, грибов, микобактерии, микоплазмы, спирохеты и различные эндотоксины. Для образования пресепсина одного лишь действия эндотоксинов недостаточно, необходима активация фагоцитоза.

Факторы, стимулирующие или ингибирующие фагоцитоз, таким же образом влияют и на пресепсин. ПСП не повышается при воспалении, не связанном с фагоцитозом,

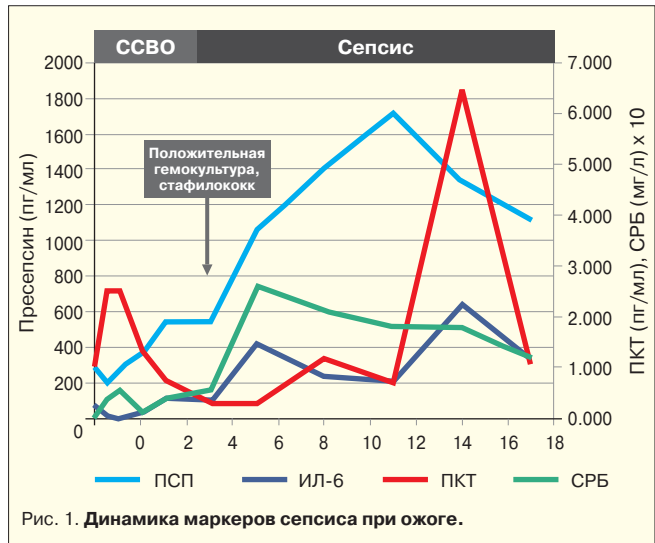


Рис. 1. Динамика маркеров сепсиса при ожоге.

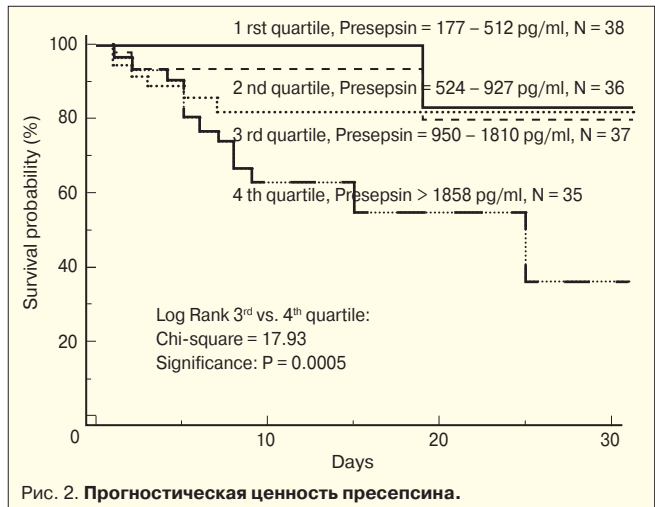


Рис. 2. Прогностическая ценность пресепсина.

системным воспалительным ответом, вирусной инфекцией, тепловом шоке и лихорадке.

Таким образом, пресепсин – это гуморальный белок, маркер ответа макрофагальной системы на действие липополисахаридного комплекса инфекционных агентов, механизм продукции которого связан преимущественно с активацией фагоцитоза и отражающий его интенсивность.

По данным отечественных исследований, признана перспективность применения этого биомаркера для ранней диагностики сепсиса в неотложной хирургии, при ожогах и травмах, при диагностике септического шока и т. д. При развитии системной инфекции пресепсин повышается раньше, чем другие известные маркеры (рис 1).

Мониторинг изменения прокальцитонина и пресепсина показал, что пресепсин повышался за несколько дней до проявления сепсиса, в то время как уровни прокальцитонина повышались только в день его манифестации или после.

В отличие от других маркеров пресепсин реально отражает динамику тяжести сепсиса даже при ремиссии и быстро изменяется после антибиотикотерапии [3, 5, 6].

Анализ выживаемости по Каплану – Мейеру показал, что пациенты со значениями пресепсина в самой высокой квартили (>1 858 пг/мл) имели риск смертности > 60%, в то время как пациенты со значениями пресепсина в нижней квартили имели риск смертности на 20% ниже [11] (рис. 2).

Интегральная шкала количественного определения пресепсина и оценки тяжести

состояния позволяет выявлять больных, имеющих повышенный риск развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода [4].

Установлено, что время полужизни пресепсина в циркуляции составляет от 30 минут до 1 часа, поэтому мониторинг этого маркера объективно отражает динамику септического процесса, а не динамику воспалительного процесса и быстро реагирует на любую коррекцию антибиотикотерапией.

С помощью пресепсина можно прогнозировать рецидивы даже после исчезновения клинических симптомов тяжелого воспаления. Показано, что кинетика пресепсина у выживших пациентов снижается, а не выживших – не изменяется.

Таким образом, пресепсин – специфичный маркер сепсиса, который отражает динамику процесса, коррелирует с тяжестью состояния и позволяет прогнозировать исход [9].

В лабораторном отделении ГКГ МВД России освоен автоматический многоканальный иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор PATHFAST и внедрена в практику методика количественного определения пресепсина в цельной крови.

В тест-системе используются моно- и поликлональные антитела против пресепсина. Всё необходимое упаковано в одном картридже. После загрузки картриджа в анализатор количественный результат может быть получен через 17 минут.

Контрольные диапазоны в инструкции к тест-системе приведены только для ориентировки. Референтные уровни анализа

Таблица 1

Расчет референтных диапазонов определения пресепсина (пг/мл)

	Всего	Мужчины	Женщины
Среднее арифметическое	256,0	254,0	257,0
Среднеквадратичное отклонение (±S)	85,0	85,1	85,0
± 3S	511,0	509,3	512,0
Количество обследованных	163	84	79

Таблица 2

Алгоритм антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях

Пресепсин пг/мл	≤ 300	> 500	> 800	> 1000
Риск развития системной инфекции (сепсиса)	отсутствие системной воспалительной реакции	системная инфекция возможна (сепсис)	умеренный риск развития системной инфекции (тяжелый сепсис)	высокий риск развития системной инфекции (тяжелый сепсис, септический шок)
Исследование гемокультур	гемокультуры не показаны	дальнейшая диагностика гемокультуры	дальнейшая диагностика гемокультуры	дальнейшая диагностика гемокультуры
Назначение антибиотиков	антибиотикотерапия не показана	назначение или коррекция терапии после результатов гемокультур	показано назначение или форсирование антибиотикотерапии и коррекция после положительных результатов гемокультур	показано безотлагательное назначение антибиотикотерапии максимально широкого спектра и коррекция после результатов гемокультур

должны определяться в каждой лаборатории и зависят от разных факторов.

Анализ наших исследований показал, что референтные диапазоны пресепсина не зависят от пола. Концентрацию пресепсина определяли в образцах ЭДТА-плазмы 163 практически здоровых лиц. Уровни пресепсина находились в диапазоне от 60 до 512 пг/мл со среднеарифметическим значением 256,0 пг/мл.

В результате достаточно длительных исследований, большой гендерной выборки результатов исследования, анализа клинической картины заболевания и с учетом данных выживаемости по Каплану – Мейеру нами приняты референтные пределы до 512 пг/мл (табл. 1).

По данным одних авторов, пограничные значения ПСП для диагностики сепсиса составляли 600 пг/мл при высоких показателях чувствительности и специфичности [12]. В различных многоцентровых исследованиях референтные значения колебались от 500 до 800 пг/мл, они используются для прогностической эффективности [1, 11, 12].

На основании литературных данных [2] и принятых в нашей лаборатории референтных пределов нами переработан и предложен для внедрения в клиническую практику лечебно-диагностический алгоритм диагностики сепсиса и применения антибиотикотерапии при инфекционных осложнениях на основании мониторинга количественного определения пресепсина (табл. 2).

На основании этого алгоритма можно диагностировать локальную инфекцию, сепсис, септический шок и дифференцировать их от синдрома системного воспалительного ответа.

Бактериологические исследования могут быть использованы для верификации возбудителя инфекции и в дальнейшем для коррекции проводимой антибиотикотерапии.

Динамические изменения уровней пресепсина в плазме используют как информацию о течении заболевания, которая позволяет прогнозировать исход сепсиса. Предлагается вычислять дельту изменения концентраций пресепсина, отражающую текущую тяжесть процесса [8].

Повышенные уровни пресепсина свидетельствуют о неблагоприятном течении заболевания и объясняются неэффективной терапией или неполной санацией очага инфекции.

Таким образом, появилась возможность проводить антибиотикотерапию, не дожидаясь бактериологических посевов, с количественным подтверждением необходимости назначения или отмены препаратов.

Согласно результатам отечественных и международных исследований, пресепсин признан принципиально новым высокоспецифичным и высокочувствительным ранним индикатором системных инфекций при заболеваниях различной этиологии, который раньше и быстрее, чем другие извест-

ные маркеры, отражает динамику сепсиса и быстро изменяется после назначаемой антибиотикотерапии [3, 4, 5].

Количественное определение пресепсина целесообразно использовать в диагностике, определении тактики лечения, оценки тяжести сепсиса и стратификации риска критических пациентов с сепсисом.

Своевременная и быстрая диагностика синдрома системного воспалительного ответа с использованием пресепсина позволяет предотвратить генерализацию инфекционного процесса, снизить длительность антибиотикотерапии, темпы развития резистентности к антибактериальным препаратам у патогенных микроорганизмов и решающим образом улучшить исход при раннем начале адекватной терапии.

Таким образом, целесообразно дальнейшее изучение этого биомаркера и широкое применение его в клинической практике.

Литература

1. Вельков В.В. Пресепсин – ранний маркер сепсиса // *Лаборатория*. – 2012. – № 3. – С. 7–10.
2. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокочувствительный биомаркер сепсиса // *Педиатрия*. – 2013. – Т. 92, № 4. – С. 128.
3. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н. и др. Диагностическое значение прокальцитонинового теста в детской нефрологии // *Педиатрия*. – 2007. – Т. 86, № 6. – С. 112–117.
4. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня SCD 14-ST (Пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных // *Анестезиология и реаниматология*. – 2013. – № 3. – AN 1303-030.
5. Цилина С.В. Клинико-патогенетическое обоснование комплексной диагностики гнойно-деструктивного гестационного пиелонефрита. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Омск, 2009. – 23 с.
6. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B., and all. 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 Jun; 101 (6): 1644–1655.
7. Christ-Crain M., Muller B.. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? // *Swiss Med. Wkly*. 2005; 135 (31–32): 451–460.
8. Novelli G., Morabito V., Ferriti G., et al. Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patient: Preliminary Study // *Transplant Proc*. 2013; 45 (7): 2750–2753.
9. Spanuth E., Ebelt H., Ivandic B., et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin (soluble CD 14 subtype) in emergency patients with early sepsis using the new assay PATHFAST Presepsin // 21st International Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, 2011, Poster 0333.
10. Slade E., Tamber P.S. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality // *Crit. care*. 2003; 7 (1): 1–2.
11. Takahashi G., Suzuki Y., Kojika M., Matsumoto N., et al. Evaluation of responses to IVIG therapy in patients with severe sepsis and septic shock by soluble CD 14 subtype monitoring // *Medical Postgraduates*. 2010 Jan; 48 (1): 19–24.
12. Ulla M., Pizzolato E., Lucchiaro M., et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicenter prospective study // *Crit. Care*. 2013; 17 (4): R168.