

ПРЕСЕПСИН – НОВЫЙ БИОМАРКЕР СЕПСИСА: ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ПЕДИАТРИИ. ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОТЕЧЕСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ЗАО «ДИАКОН», г. Пущино Московской области, РФ

Представлен краткий обзор зарубежных и отечественных исследований, касающихся диагностических характеристик пресеписина (ПСП) – нового маркера сепсиса. Рассматриваются: 1) механизмы образования ПСП при инициации системных воспалений, связанных с грамотрицательными, грамположительными и грибковыми инфекциями; 2) их связь с активацией фагоцитоза; 3) связь циркулирующих уровней ПСП с тяжестью системных инфекций (синдром системного воспалительного ответа, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок); 4) эффективность измерения ПСП для мониторинга терапии сепсиса; 5) значение уровней ПСП для стратификации септических пациентов и прогнозирования неблагоприятных исходов. Особое внимание уделено вопросам, связанным с диагностической ценностью ПСП для неонатального и педиатрического сепсиса и с предварительными результатами соответствующих зарубежных и отечественных исследований.

Ключевые слова: сепсис, педиатрический, неонатальный, диагностика, биомаркер пресеписина.

A brief overview of foreign and domestic studies concerning diagnostic characteristics of a new sepsis marker presepsin (PSP) is provided. The main issues: 1) the mechanisms of the PSP formation on the background of the initiation of systemic inflammation associated with Gram, Gram-positive and fungal infections; 2) their correlation with the activation of phagocytosis; 3) the correlation of PSP circulating level with the severity of systemic infections (systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, septic shock); 4) PSP measurement efficacy for monitoring of sepsis treatment; 5) the PSP level for stratification of patients with sepsis and prediction of adverse outcomes. Particular attention is paid to issues related to the PSP diagnostic value for the neonatal and pediatric sepsis and preliminary results of the relevant foreign and domestic research.

Key words: sepsis, pediatric, neonatal, diagnostics, biomarker presepsin.

Пресеписин (ПСП) – это новый высокоспецифичный и высокочувствительный маркер сепсиса, представляет собой циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих бактерий и грибов. Молекулярная масса ПСП – 13 КДа, он является N-концевым фрагментом рецептора макрофагов CD14, ответственного за трансдукцию эндотоксинового сигнала. CD14 существует в двух формах: 1) связанной с мембраной на поверхности макрофагов, моноцитов и гранулоцитов (mCD14) и 2) растворимой (sCD14, s – soluble), циркулирующей в кровотоке. При контакте mCD14 с липополисахаридом (ЛПС) и ЛПС-связывающим белком (ЛСБ) рецептор mCD14 отщепляется от мембраны

и выходит в кровоток (sCD14). При активации фагоцитоза sCD14 и mCD14 расщепляются лизосомальными протеиназами с образованием специфического фрагмента, исходно названного sCD14-subtype (sCD14-ST), а потом переименованного в ПСП. Таким образом, один из механизмов образования ПСП связан с бактериальным фагоцитозом и расщеплением CD14 лизосомальными ферментами (см. рисунок).

ПСП – маркер сепсиса. Многократно показано, что циркулирующие уровни ПСП повышаются при развитии системных инфекций и сепсиса, вызываемых грамположительными, грамотрицательными и грибковыми инфекциями, ПСП имеет 100% чувствительность к инфек-

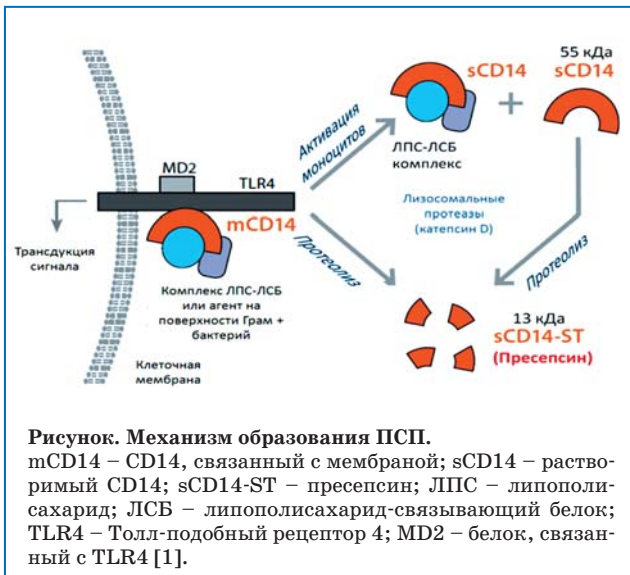
Контактная информация:

Вельков Василий Васильевич – к.м.н., директор по науке ЗАО «ДИАКОН»

Адрес: Россия, 142290 г. Пущино, Московская обл., ул. Грузовая, 1А

Тел.: (495) 980-63-39, 980-63-38, E-mail: vvv@diakonlab.ru

Статья поступила 28.04.14, принята к печати 24.09.14.



циям, подтвержденным гемокультурами. При вирусных инфекциях и при воспалительных процессах, не связанных с системными инфекциями, уровни ПСП не повышаются [1].

При развитии сепсиса повышение циркулирующих концентраций ПСП происходит раньше и быстрее, чем других маркеров сепсиса, а именно в течение 1,5–2 ч после начала системной инфекции – раньше, чем повышение цитокинов ИЛ6, ИЛ1, ФНО α и раньше, чем повышение прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) [1–3]. Время полужизни ПСП в крови составляет 0,5–1 ч. Поэтому при мониторинге его уровни быстро и надежно отражают степень эффективности терапии (антибиотики, гемоперфузия, гемофильтрация и др.), что позволяет оперативно принимать объективные клинические решения [2, 3].

ПСП при хирургическом сепсисе. Показано, что при различных типах хирургической инфекции ПСП – это ранний индикатор присоединения бактериальной и грибковой инфекций. Через 17 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса. Значения уровней ПСП, определенных перед хирургическим вмешательством, после хирургического вмешательства и в послеоперационный период, позволяют вычислять дельту,

отражающую текущую тяжесть сепсиса [4]. При развитии сепсиса после кардиохирургического вмешательства ПСП повышается в первый послеоперационный день, ПКТ – на второй [5]. При абдоминальном хирургическом вмешательстве повышенные предоперационные уровни ПСП являются указанием на наличие системной инфекции [6]. Динамика уровней ПСП напрямую связана с динамикой показателей тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA и MEDS [7]. Диагностические уровни ПСП для взрослых представлены в табл. 1.

ПСП: значение для педиатрии. При исследовании 26 критических больных недоношенных новорожденных (гестационный возраст 26–36 недель), поступивших в первый день после рождения с различными тяжелыми заболеваниями (без сепсиса) в отделение неонатальной интенсивной терапии, было показано, что средний уровень ПСП составлял 643,1 пг/мл, медианное значение – 578 пг/мл. Связи между гестационным возрастом (26–36 недель) и уровнями ПСП не обнаружено. Авторы считают, что «указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26–36 недель» [8].

При исследовании пуповинной крови у 64 здоровых новорожденных средний уровень ПСП составлял 953 \pm 419 пг/мл, интерквартильный диапазон – 661–1114 пг/мл. На 3-й день жизни средний уровень ПСП (исследование 23 проб) составил 741 \pm 316 пг/мл, межквартильный диапазон – 490–937 пг/мл [9].

В другом исследовании уровни ПСП измеряли у 27 новорожденных с сепсисом, у 18 новорожденных без инфекции, но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции. Средние уровни ПСП при сепсисе составляли 1772 \pm 1009 пг/мл, без сепсиса – 556 \pm 158 пг/мл. Авторы полагают, что «измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики сепсиса» [10].

Весьма показательны результаты, полученные при наблюдении 188 новорожденных: 124 – с сепсисом, 64 – без сепсиса. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые 3 дня состав-

Таблица 1

Диагностические уровни ПСП [1]

Уровень ПСП, пг/мл	Клинический диагноз
<200	Сепсис может быть исключен
\geq 300	Системная инфекция (сепсис) возможны
\geq 500	Умеренный риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса)
\geq 1000	Высокий риск развития системной инфекции (тяжелого сепсиса/септического шока) Высокий риск 30-дневной смертности, сравнимый с таковым при значениях по шкале APACHE >25

Чувствительность и специфичность ПСП, ПКТ и СРБ для диагностики неонатального сепсиса: значения AUC ROC [11]

Сроки исследования	ПСП	ПКТ	СРБ
1-й день	0,97	0,90	0,68
2-й день	0,98	0,92	0,75
3-й день	0,98	0,93	0,77

ляли: для ПСП – 781 пг/мл, для ПКТ – 0,5 нг/мл, для СРБ – 10 мг/л. Значения чувствительности и специфичности (показатели AUC ROC) для выявления сепсиса представлены в табл. 2.

Авторы сделали вывод, что «ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем ПКТ и СРБ» [11].

В другом исследовании 26 новорожденных (гестационный возраст 26–41 недель) были разделены на группу А (системная инфекция/сепсис, подтвержденные гемокультурами, n=10) и группу В (без сепсиса, n=16). ПСП и СРБ в группе А составляли 2411 пг/мл и 65 мг/л соответственно, в группе В – 899 пг/мл и 5,7 мг/л. Авторы предлагают следующие предварительные референтные уровни ПСП для недоношенных новорожденных: сепсис – 1000–2000 пг/мл, септический шок – 2001–5000 пг/мл, полиорганная недостаточность >5000 пг/мл [12].

25 марта 2014 г. в рамках XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» состоялся симпозиум «Проблемы ранней диагностики и мониторинга сепсиса: пресеписин», на котором были представлены 10 докладов, сделанных российскими специалистами. Представленные результаты продемонстрировали высокую диагностическую эффективность ПСП для выявления сепсиса при хирургической патологии, при ожогах, у онкогематологических пациентов с септическим шоком и агранулоцитозом, для мониторинга эффективности селективной ЛПС-сорбции и для мониторинга антибиотикотерапии септических осложнений при муковисцидозе. Особый интерес представляют нижеследующие сообщения.

В исследовании, проведенном Е.М. Козловой и др. [13], наблюдались доношенные новорожденные дети с нормально протекавшим периодом адаптации, поступившие в стационар на 2–3-й неделе жизни по экстренным показаниям с проявлениями вирусных или бактериальных инфекций. Масса тела детей при рождении составила 3438 ± 561 г, возраст при поступлении в больницу – $12,2 \pm 7,1$ суток. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены 2 группы пациентов: 1-я группа (50 детей) – с вирусными или локализованными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и др.); 2-я группа (8 детей) – с бактериальными инфекциями (пиелонефрит,

пневмония, у одного ребенка из данной группы был диагностирован поздний неонатальный сепсис). Ни один из детей до поступления в стационар не получал антибактериальной терапии. Наряду со стандартным клинико-лабораторным обследованием проводили определение уровня ПСП. Взятие крови проводили в первый час после поступления. Показано, что уровень ПСП в 1-й группе составлял: медиана – 291 пг/мл, 5-й перцентиль – 152,2 пг/мл, 95-й перцентиль – 860 пг/мл. Уровень ПСП во 2-й группе был несколько выше: медиана – 359 пг/мл, 5-й перцентиль – 252 пг/мл, 95-й перцентиль – 1302 пг/мл. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у одного ребенка 2-й группы. Таким образом, в данном исследовании установлены параметры колебаний уровня ПСП у доношенных детей, поступивших в стационар в позднем неонатальном периоде по экстренным показаниям с проявлениями вирусных или бактериальных инфекций

В другое исследование Е.М. Козловой и др. [14] были включены 25 новорожденных детей, которым по показаниям со стороны ЦНС (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции с целью исключения менингита проводили люмбальную пункцию. Масса тела детей на момент исследования составляла 2240 ± 1067 г, возраст после рождения – 12 ± 7 суток. В полученной спинно-мозговой жидкости (СМЖ) исследовали количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводили определение уровня ПСП. Обнаружено, что большинство детей (n=22) не имели лабораторных признаков менингита. Количество клеток в 1 мкл СМЖ у новорожденных данной группы зарегистрировано в пределах $9,76 \pm 4,30$, из них $4,38 \pm 1,86$ нейтрофилов в 1 мкл. Уровень общего белка ликвора также не превышал нормальных значений: $0,73 \pm 0,33$ г/л. Значения ПСП СМЖ оказались следующими: медиана – 139 пг/мл, 5-й перцентиль – 63,81 пг/мл, 95-й перцентиль – 268,75 пг/мл. Так как группа детей была достаточно разнородной по массе тела, гестационному возрасту и возрасту после рождения, было проведено изучение корреляции данных показателей с уровнем ПСП ликвора. Значимых достоверных корреляционных связей выявлено не было.

У 3 из 25 обследованных детей диагностирован гнойный менингит. Ребенок А.: масса тела

3320 г, срок гестации 38 недель, возраст 5 дней, цитоз СМЖ – 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, ПСП ликвора – 767 пг/мл. Ребенок Б.: масса тела 850 г, срок гестации 26 недель, возраст 8 дней, цитоз СМЖ – 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора – 717 пг/мл. Ребенок В.: масса тела 3050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз СМЖ – 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора – 649 пг/мл. Авторы полагают, что «полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в ликворе у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит».

Е.Д. Агапова и др. [15] проводили мониторинг уровня ПСП у 40 больных с признаками системного воспалительного процесса в возрасте от 5 мес до 16 лет в отделении реанимации и интенсивной терапии детского стационара. Пациенты были разделены на 2 группы (контрольная: терапевтические пациенты с разными нозологическими формами заболевания и патологическая: больные с признаками системного воспалительного заболевания). В двух группах пациентов сравнивали: количество лейкоцитов, уровни СРБ (мг/л) и ПКТ (нг/мл), результаты гемокультур. Показано, что количество лейкоцитов более $12 \cdot 10^9$ /л определялось у 97,3% пациентов с признаками системного воспалительного заболевания, в контрольной группе (без признаков воспалительного заболевания) у 56,2% пациентов определялось менее $6 \cdot 10^9$ /л лейкоцитов. В контрольной группе уровни ПСП варьировали от 149 до 365 пг/л, в группе с системными воспалительными процессами уровни ПСП варьировали от 414 до 3134 пг/мл (в зависимости от тяжести состояния). Во всех случаях была показана корреляция между высокими уровнями ПСП (от 673 до 3105 пг/л) и результатами гемокультур. Авторы полагают, что определение ПСП у больных детей с признаками системного воспалительного процесса имеет раннюю диагностическую и клиническую ценность [15].

Для определения предоперационных уровней ПСП у кардиохирургических пациентов детского возраста М.Г. Плющ и др. [16] были обследованы 39 детей с врожденными пороками сердца (ВПС). Средний возраст составил 8 (5–10) месяцев. Дети были поделены на 2 группы в зависимости от возраста. В 1-ю группу вошли 20 пациентов со средним возрастом 5 (3–7) месяцев и средним уровнем ПСП 194 (163–250) пг/мл, во 2-ю группу – 19 пациентов со средним возрастом 10 (9–11) месяцев и средним уровнем ПСП 283 (194–335) пг/мл, эти различия были статистически достоверными. Для детей первого года жизни с ВПС указанные уровни ПСП могут быть использованы как референтные для последующего выявления инфекционных осложнений после операции.

В начальной стадии специального исследования, проведенного при наблюдении 48 детей (средний возраст 2,43 года) с различными забо-

леваниями, сопровождающимися фебрильной лихорадкой, уровни ПСП измеряли в плазме крови в течение 24 ч после поступления в стационар [17]. У 4 пациентов с положительными гемокультурами средние уровни ПСП составляли 442 ± 301 пг/мл. Так, у одной пациентки (возраст 30 мес) в гемокультуре был выявлен стафилококк, при этом ПСП при поступлении составлял 886 пг/мл, после антимикробной терапии его уровень снизился и при выписке составил 235 пг/мл. При вирусной инфекции ($n=9$) уровни ПСП составляли 191 ± 47 пг/мл, при болезни Кавасаки ($n=6$) – 313 ± 90 пг/мл. В случаях, когда гемокультуры были отрицательными, но микрофлора выявлялась в моче или в мокроте ($n=20$), уровни ПСП составляли 267 ± 132 пг/мл. Авторы подчеркивают, что хотя референсный интервал ПСП для взрослых индивидов составляет 200–300 пг/мл, данное исследование свидетельствует, что для педиатрических пациентов референсные уровни ПСП должны быть более низкими.

Затем при продолжении данного исследования наблюдался 61 ребенок (средний возраст 3,9 лет). Гемокультуры были исследованы у 39 детей. Контрольная группа – 6 детей без лихорадки и без сепсиса. У детей с положительными гемокультурами ($n=5$) при поступлении уровни ПСП находились в диапазоне 195–866 пг/мл (медиана 372 пг/мл). У детей с отрицательными гемокультурами ($n=34$) уровни ПСП составляли 82–770 пг/мл (медиана 237 пг/мл). Уровни ПСП в контрольной группе были значительно ниже и составляли 79,4–172 пг/мл. Уровни ПСП у пациентов с гриппом составляли 142–262 пг/мл. У детей с трахеобронхомаляцией и инфицированием мультирезистентным золотистым стафилококком уровень ПСП составлял 866 пг/мл, у детей с бактериальным менингитом – 195 пг/мл, с паховым лимфаденитом (inguinal lymphadenitis) – 152 пг/мл.

При адекватной терапии уровни ПСП быстро снижались. Так, при бактериальном менингите (мальчик, 1 год 7 мес, инфекция *H. influenzae*) ПСП быстро понижался при введении цефотаксима и меропенема. При инфекции мочевого тракта (мальчик, 9 мес, инфекция *E. coli*) ПСП быстро снижался при терапии цефазолином. Авторы полагают, что: 1) ПСП – чувствительный маркер сепсиса у педиатрических пациентов и чувствительный индикатор эффективности терапии септических педиатрических пациентов; 2) референсный интервал ПСП для педиатрических пациентов должен быть ниже такового по сравнению со взрослыми [17].

В табл. 3 представлены предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

Точное количественное определение уровней ПСП в цельной крови или в плазме проводится на хемилюминисцентом экспресс-анализаторе

**Уровни ПСП в крови и СМЖ у новорожденных и детей
(предварительные результаты)**

Пациенты	Без сепсиса	Сепсис	Источники
ПСП в крови, пг/мл			
Новорожденные: 1-й день	953±419	НД*	[9]
3-й день	741±316	НД	
Новорожденные	556±158	1772±1009	[10]
Новорожденные (26–41 недель гестации)	899	2411	[12]
Критические больные недоношенные новорожденные (26–36 недель гестации)	643,1	НД	[8]
Новорожденные	НД	>781	[11]
Доношенные новорожденные (возраст 12,2±7,1 дней)	291,00 (медиана)	НД	[13]
Дети (возраст 5 мес–16 лет)	365	673–3015	[15]
Дети (средний возраст – 3,9 лет)	79,4–172	195–866	[17]
Дети с ВПС: возраст 3–7 мес	194 (163–250)	НД	[16]
возраст 9–11 мес	283 (194–335)	НД	
ПСП в СМЖ, пг/мл			
	без гнойного менингита	с гнойным менингитом	[14]
Доношенные новорожденные (возраст 12±7 суток)	139	649–717	

*НД – нет данных.

PAThFAST (производство Mitsubishi Chemical Medience, Япония) в течение 17 мин после взятия пробы [18, 19].

В целом, измерение уровней ПСП эффективно для: 1) ранней диагностики и прогнозирования развития сепсиса; 2) стратификации пациентов согласно тяжести сепсиса; 3) мониторин-

га эффективности терапии; 4) прогнозирования исходов.

Предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований указывают на перспективность применения ПСП для диагностики перинатального и педиатрического сепсиса.

Литература

1. Endo E, Takahashi G, Shozushima T, et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. JJAAM. 2012; 23: 27–38.
2. 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): 30–34.
3. 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): R64.
4. 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): 2750–2753.
5. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология. 2013; 3: 30–35.
6. Vodnik T, Kaljevic G, Tadic T, et al. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin. Chem. Lab. Med. 2013; 51 (10): 2053–2062.
7. Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, et al. Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores. Med. Postgrad. 2010; 48: 46–50.
8. Mussap M, Puxeddu E, Burrai P, et al. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin in critically ill preterm newborns: preliminary reference ranges. J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. 2012; 25 (Suppl. 5): 51–53.
9. Casani A, Cocca F, Coletta C, et al. Presepsin values in health mature and near term neonates using new immun assay: a preliminary study. Abstract 56. J. Pediat. Neonat. Individualized Med. 2012; 1 (1): 52.
10. Kwiatkowska-Gruca M, Behrendt J, Sonsala A, et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodkow. Abstract. Pediatría Polska. 2013; 88 (5): 392–397.
11. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. Philadelphia, 2013: 17.
12. Puxeddu E, Noto A, Mussap M, et al. Is soluble CD14 subtype (sCD14-ST) presepsin and early biomarker of neonatal sepsis? Yes it is. Abstract 63. Pediat. Neonat. Individualized Med. 2012; 1 (1): 152.
13. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М., Заневова Т.А. Уровень пресепсина крови у новорожденных детей. Тезисы. Лаборатория. 2014; 2: 31.
14. Козлова Е.М., Шунькина Г.Л., Чумак Н.М., Сусллова М.А. Уровень пресепсина ликвора у новорожденных детей. Тезисы. Лаборатория. 2014; 2: 3.
15. Агапова Е.Д., Тетьева И. В., Гвак Г.В. Мониторинг уровня пресепсина у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии детского стационара. Тезисы. Лаборатория. 2014; 2: 3.
16. Плющ М.Г., Рогальская Е.А., Самсонова Н.Н. и др. Информативность уровней пресепсина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах. Тезисы. Лаборатория. 2014; 2: 49.
17. Yamaguchi H, Fukuoka S, Oto H, et al. Soluble CD14-subtype, a possible new biomarker increases in septic patients' plasma from pediatric department. 2014 AACCC Annual Meeting Abstracts. Clin. Chem. 2014; 60: S166.
18. http://diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnye_metodv/pathfast/
19. www.presepsintest.ru