

ПРЕСЕПСИН: ДИАГНОСТИКА, СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА И ПРОГНОЗ У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Жеренюк П.С.¹, Высоцкий В.В.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Высоцкий Владимир Валерьевич, ассистент кафедры детской хирургии, репродуктивной медицины детского возраста ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России
644099, г. Омск, ул. Куйбышева, 77, omskdetchir@mail.ru

Резюме

Пресепсин – это новый многообещающий ранний маркер бактериальной инфекции. В работе рассмотрена значимость мониторинга пресепсина у больных хирургического профиля. Оценивается как изолированное определение пресепсина, так и уровень использования пресепсина наряду с использованием интегральных шкал оценки тяжести состояния и других современных широко используемых биомаркеров, например, прокальцитонин, С-реактивный белок, интерлейкины и другие. Рассмотрены причины неинфекционного повышения уровня пресепсина. Сделаны выводы о перспективности использования пресепсина у хирургических больных для диагностики, контроля терапии, стратификации рисков и прогнозирования.

Ключевые слова: пресепсин, бактериальная инфекция, инфекционные осложнения, неонатальный сепсис, биомаркеры воспаления.

Летальность хирургических больных обусловлена зачастую гнойно-воспалительными процессами. Залогом выздоровления пациента служит ранняя диагностика септических осложнений, диктующая тактику ведения в целом и – антибиотикотерапии в частности. Возникновение септических осложнений сопровождается замедлением реабилитации хирургических больных [9, 13]. При анализе соблюдения рекомендаций по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций в отделениях реанимации и интенсивной терапии лечебных учреждений России выявлен ощутимый дефицит знаний о роли биомаркеров в диагностике сепсиса [11]. В большинстве международных исследований показано, что в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) 70 % пациентов получают антибиотики, при этом в каждом третьем случае назначенный антибиотик не показан или же неадекватен по спектру, дозе, режиму [20].

На сегодняшний день для диагностики бактериального воспаления у хирургических больных широко используются острофазовые белки и цитокины - С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ), факторы некроза опухоли (ФНО), кальпротектин. Увеличение содержания этих маркеров в крови ассоциируется с возникновением септических осложнений и является признаком неблагоприятного течения болезни. Отдельного внимания заслуживает пресепсин (ПСП) – принципиально новый, диагностически и прогностически значимый белок [5, 8, 14].

Пресепсин – это новый многообещающий ранний маркер сепсиса. Впервые описан в 2005 году группой японских исследователей университета Иватэ. Это высокоспецифичный и высокочувствительный белок, N-концевой фрагмент рецептора макрофагов CD14 (cluster of differentiation 14, кластер дифференцировки 14) [5, 7, 8, 14, 23, 33, 36].

Основную роль в образовании пресепсина играет активация антигенпрезентирующих клеток, на мембране которых

расположен рецептор mCD14 (membrane-bound cluster of differentiation 14, мембранный кластер дифференцировки 14). Индукция образования пресепсина начинается с лиганд-рецепторного взаимодействия, в результате которого происходит активация макрофагов. Лигандом для рецептора mCD14 являются компоненты бактерий и грибков. Основной компонент клеточной стенки грамотрицательных бактерий – эндотоксин липополисахарид (ЛПС). Рецептор mCD14 связывается с ним напрямую и осуществляет передачу эндотоксинового сигнала [5, 7, 10, 32, 33].

При попадании в организм грамотрицательных бактерий, содержащих в составе клеточной стенки липополисахарид, образуется липополисахаридсвязывающий белок (ЛСБ), усиливающий это взаимодействие в 100-1000 раз [32]. Комплекс ЛПС-ЛСБ связывается с компонентами клеточной стенки грамположительных бактерий – липотейхоевыми кислотами, пептидогликанами, а также с компонентами микобактерий, микоплазм, спирохет и грибков [5,10, 32].

Осуществив трансдукцию эндотоксинового сигнала, mCD14 отделяется от мембраны, выходит в циркуляторное русло и становится растворимым sCD14 (soluble cluster of differentiation 14, растворимый кластер дифференцировки 14). Теперь его задача – индуцировать воспалительный процесс в клетках, не имеющих рецептора mCD14, следовательно, не реагирующих на эндотоксины. При активации бактериального фагоцитоза sCD14 специфически расщепляется лизосомальными ферментами с образованием фрагмента, названного sCD14-subtype (soluble cluster of differentiation 14-subtype, растворимый кластер дифференцировки 14-подтип), а затем переименованного в пресепсин. Пресепсин образуется путем активации фагоцитоза, это и отличает его от вышеперечисленных маркеров воспаления: интерлейкинов, ФНО-альфа, СРБ, прокальцитонина [1, 3–5, 7, 10, 22, 31–33].

Пресепсин имеет 100-процентную чувствительность к подтвержденным гемокультурами бактериальным инфекциям. Многочисленные исследования доказывают, что уровни ПСП при вирусных инфекциях, а также при инфекциях без развития сепсиса, остаются стабильными. На ранних этапах развития системной инфекции количественное определение пресепсина считается наиболее чувствительным и специфическим маркером [1, 5, 10, 14, 17, 42].

Однако есть исследования, согласно которым при одинаковых уровнях чувствительности ПКТ и ПСП статистически значимо большей специфичностью обладает прокальцитонин в сравнении с пресепсином, так как пресепсин дает существенно больше ложноположительных результатов. Так, согласно исследованию О.В. Дымовой с соавторами, специфичность пресепсина и прокальцитонина у пациентов в послеоперационном периоде составила 31 % и 61 % соответственно [6]. По мнению исследователей, при диагностике сепсиса 71,4 % ложноположительных результатов использования пресепсина обусловлены тяжелыми нарушениями функции почек [7, 32]. В исследовании японских коллег повышение концентрации ПСП в плазме экспоненциально коррелировало со снижением функции почек у пациентов с хронической болезнью почек [27]. Молекулярная масса пресепсина 13 кДа, что идентично массе белка Цистацина С, который подобно креатинину отражает скорость клубочковой фильтрации (СКФ). При нарушении функции почек в крови повышается уровень Цистацина-С, что дает ложноположительные иммунохимические результаты при исследовании уровня ПСП. Авторы сходятся в необходимости разработки новых более высоких границ референсных значений для пациентов со сниженной СКФ [6, 7, 32].

Доказано, что пресепсиновый тест уже через час после развития инфекционных осложнений подтверждает диагноз. Для сравнения: ФНО-альфа, интерлейкин-10 и интерлейкин-6 уровни достигают пика

через 2–4 часа. Далее повышается уровень прокальцитонина, достигая максимума через 8–10 часов. СРБ достигает пика только спустя 12–24 часа после начала развития сепсиса [16, 33]. Короткий период полужизни пресепсина — около 0,5–1,0 часа — позволяет наиболее точно, в режиме «реального времени» оценивать эффективность антибиотикотерапии, а также прогнозировать возможные исходы [1-5, 9, 19, 24, 29, 34, 37]. Определение в периоперационном периоде повышенного пресепсина положительно коррелирует с увеличением риска неблагоприятного исхода. Интересно, что наиболее неблагоприятная картина развивается при персистенции субнормальных уровней пресепсина в крови: в послеоперационном периоде инфекция развивается более чем у половины больных [12, 38].

Высокая частота врожденных пороков развития и жизнеугрожающих состояний, требующих оперативного вмешательства на ранних сроках жизни обуславливает интерес исследователей к диагностической значимости пресепсина в неонатальном периоде. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что пресепсин подходит для выявления неонатального сепсиса. Его уровни не зависят от пола, расы, близнецовости. Мало зависят от материнской лихорадки, повышенного СРБ, от наличия меконияльного окрашивания околоплодных вод [4, 21, 22, 30, 31, 35, 36, 39, 40]. Согласно исследованию Ergog с соавторами, уровни пресепсина в течение первых 28 дней жизни, вероятно, зависят от способа родоразрешения, гестационного и постнатального возраста, веса при рождении и наличия респираторного дистресс-синдрома или хориоамнионита. Эти данные необходимо учитывать для диагностики системной инфекции у детей в первые четыре недели жизни [35]. Уровни ПКТ и СРБ в первые дни жизни в большей степени зависят от вышеперечисленных неинфекционных факторов, поэтому основным ориентиром является ПСП [1, 3, 15, 16, 30, 39, 40].

Многочисленные исследования подтверждают наличие статистически значимой положительной корреляционной связи между степенью тяжести пациента и уровнем пресепсина в крови, что позволяет эффективно использовать его значения при стратификации и прогнозе у хирургических больных [2, 19, 29, 41]. Также есть исследования, доказывающие положительную корреляцию баллов шкал состояния тяжести пациента с повышенными уровнями пресепсина (табл.1). Авторы обращают внимание на

более качественную оценку рисков при параллельной оценке тяжести пациента по шкалам APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation – Система классификации острых функциональных и хронических изменений в состоянии здоровья II), SOFA (The Sepsis-related Organ Failure Assessment – Шкала оценки органной недостаточности) и MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis – Шкала оценки смертности в ОПИТ) [1, 9, 12].

Табл. 1. Корреляция уровней пресепсина с показателями тяжести критических пациентов по диагностическим шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.

Уровень пр/мл	ПСП, Клиническая группа	APACHE II	SOFA	MEDS
728	Сепсис	14 баллов	4 балла	8 баллов
1407	Тяжелый сепсис	23 балла	6 баллов	11 баллов
1823	Выжившие	16 баллов	4 балла	8 баллов
2124	Невыжившие	28 баллов	4 балла	17 баллов

Большинство исследователей сходятся во мнении, что несмотря на наиболее раннее повышение при развитии септических осложнений, результаты ПСП должны интерпретироваться только в комплексе с гематологическими и другими биохимическими показателями [1, 6, 12, 14, 18, 23, 25, 36, 42]. Комбинирование значений пресепсина с прогностическим уровнем Глазго улучшило специфичность для прогнозирования острого респираторного дистресс-синдрома по сравнению с использованием только исходных значений пресепсина [37]. Соотношение пресепсин-альбумин превосходит по прогностической значимости соотношение СРБ-альбумин. Отношение пресепсина к альбумину может быть новым маркером неблагоприятного прогноза у пациентов хирургического профиля [26]. Также при диагностике

инфекционных осложнений следует учитывать различие реакции пресепсина в зависимости от этиологии бактериемии, особенно *Streptococcus pyogenes* или *Corynebacterium striatum* [28]. Также есть исследования, свидетельствующие, что концентрация пресепсина в дренажной жидкости является полезным маркером септических осложнений [24]. Вышеописанные преимущества делают пресепсин передовым биомаркером, пригодным для стратификации септических пациентов. Ни один другой известный провоспалительный биомаркер не может сравниться с пресепсином по своему диагностическому и прогностическому потенциалу. Пресепсин имеет механизм образования, отличный от вышеупомянутых маркеров, благодаря чему он избавлен от недостатков, присущих традиционным маркерам.

Неоспоримым преимуществом является наиболее раннее повышение при развитии инфекции по сравнению с другими маркерами, однако специфичность уступает прокальцитонину. Пресепсиновый тест дает ложную диагностику сепсиса у пациентов с тяжелым повреждением почек, что диктует необходимость разработки новых диагностических порогов для этих пациентов.

Пресепсин подходит для определения неонатального сепсиса, особенно в первые дни жизни ребенка, когда уровни ПКТ и СРБ являются неопределенными. Использование комплекса биомаркеров имеет более высокую ценность, чем изолированное определение пресепсина.

Также определение пресепсина целесообразно сочетать с оценкой по диагностическим шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.

Таким образом, на сегодняшний день пресепсин является значимым провоспалительным биомаркером. Он подходит для диагностики, стратификации септических пациентов, мониторинга терапии, а также прогнозирования исходов у хирургических больных. Однако следует помнить, что его уровень может повышаться при критических состояниях, не связанных с развитием инфекционного осложнения, а именно при тяжелом поражении почек. В сложных случаях предпочтение отдается мультимаркерному подходу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батырбаева Д. Ж. и соавт. К вопросу лабораторной диагностики сепсиса. Вестник КазНМУ 2018; 2.
2. Булава Г.В. и соавт. Динамика маркеров системного воспалительного ответа у пациентов с urgentными состояниями в зависимости от развития сепсиса. Неотложная медицинская помощь 2018; 1 (7): 13–19.
3. Вельков В.В. Использование биомаркера Пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса Раны и раневые инфекции. Журнал имени профессора Б.М. Костюченко 2015; 2 (1): 52–82.
4. Вельков В.В. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского 2017; 1.
5. Вельков В.В. Пресепсин — эффективный биологический маркер для диагностики сепсиса и мониторинга системных инфекций Здоровье. Медицинская экология. Наука 2016; 1 (64): 4–21.
6. Дымова О.В. и соавт. Диагностическая значимость параметров системы гомеостаза при выявлении септических состояний у пациентов с инфекционно-воспалительными осложнениями в послеоперационном периоде Анестезиология и реаниматология 2016; 3.
7. Жилинский Е.В. и соавт. Применение пресепсина и прокальцитонина в диагностике сепсиса у тяжело обожженных пациентов. Экстренная медицина 2015; 3: 35–41.
8. Колесниченко А.П. Информативность различных биохимических маркеров сепсиса: литературные и собственные данные. Сибирское медицинское обозрение 2015; 4: 11–17.
9. Кочетков А.В., Гудилов М.С. Клинико-лабораторная диагностика и мониторинг гнойно-септических осложнений после операций на органах брюшной полости. Новости хирургии 2015; 1.
10. Кукес В.Г. и соавт. Пресепсин — новый биологический маркер в диагностике и контроле эффективности лечения сепсиса Медицинский вестник Северного Кавказа 2018; 13(4): 573–576.
11. Кулабухов В.В., Руднов В.А. Анализ соблюдения современной стратегии по ведению пациентов с сепсисом и профилактике инфекций на этапе интенсивной терапии. Результаты многоцентрового исследования. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2015; 2.
12. Попов Д.А. Мониторинг уровня sCD14-ST (пресепсина) в периоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013; 3.
13. Салина Н. и соавт. Значение пресепсина как раннего маркера гнойно-септических осложнений у пациентов с тяжелым панкреатитом НМП 2018; 1.
14. Сараев А.Р. Биомаркеры воспаления. Вестник Авиценны 2020; 2.
15. Трунова К.А. Пресепсин как маркер сепсиса. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология 2018; 11 (1): 64–70.
16. Aliu-Bejta A. Presepsin values as markers of severity of sepsis 2020; 95: 1–7.
17. Behnes M. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD 14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment Critical Care.2014; 18: 5–7.

18. Bösch F. The Prognostic Value of Presepsin for Sepsis in Abdominal Surgery: A Prospective Study *Shock*. 2020; 54: 56–61.
19. Chen M., Zhu Y. Utility of sTREM-1 and Presepsin (sCD14-ST) as Diagnostic and Prognostic Markers of Sepsis *Clinical Laboratory* 2020; 66: 4.
20. Davison J. M., Wischmeyer P. E. Probiotic and symbiotic therapy in the critically ill: State of the art *Nutrition* 2019; 9: 29–36.
21. Dillenseger L. Early Inflammatory Markers for the Diagnosis of Late-Onset Sepsis in Neonates: The Nosodiag Study *Frontiers Pediatrics* 2018; 6: 346.
22. Gad GI. The Utility of Soluble CD14 Subtype in Early Diagnosis of Culture Proven Early-Onset Neonatal Sepsis and Prediction of Outcome *American Journal of Perinatology* 2019; 36: 4.
23. Handke J. Presepsin as a biomarker in perioperative medicine *Minerva Anestesiologica* 2020; 86: 768–776.
24. Hiraki M. The novel early predictive marker presepsin for postoperative pancreatic fistula: A pilot study *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2020; 20: 298–304.
25. Kondo Y. Diagnostic value of procalcitonin and presepsin for sepsis in critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis *Journal of Intensive Care* 2019; 7 (22).
26. Kaplan M. Presepsin:albumin ratio and C-reactive protein:albumin ratio as novel sepsis-based prognostic scores: A retrospective study *The Wiener klinische Wochenschrift* 2020; 132: 7.
27. Kobayashi S. Prediction of presepsin concentrations through commensurate decline in kidney function in the elderly *Clinica Chimica Acta* 2020; 500: 1–9.
28. Koizumi Y. Can presepsin uniformly respond to various pathogens? An in vitro assay of new sepsis marker. *BMC Immunology* 2020.
29. Liu B. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Critical Care* 2013; 17: 5.
30. Madbouly A. Utility of presepsin, soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1, and neutrophil cD64 for early detection of neonatal sepsis. *Infection and Drug Resistance* 2019; 12.
31. Memar M.Y. Presepsin: a promising biomarker for the detection of bacterial infections. *Bio-medicine & Pharmacotherapy* 2019; 111: 649–656.
32. Nakamuro Y. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis In patients with or without acute kidney Injury *BMC Anesthesiology* 2014; 17: 88–96.
33. Nurakhova A. Вестник хирургии Казахстана 2019; 60: 3.
34. Nur Ergor S. Reference ranges of presepsin (soluble CD14 subtype) in term and preterm neonates without infection, in relation to gestational and postnatal age, in the first 28 days of life *Clinical Biochemistry* 2020; 77: 7–13.
35. Parri N. Accuracy of presepsin in neonatal sepsis: systematic review and metaanalysis *Expert Review of Anti-infective Therapy* 2019; 17 (4): 223–232.
36. Sakyi S. Individual and combined bioscore model of presepsin, procalcitonin, and high sensitive C - reactive protein as biomarkers for early diagnosis of paediatric sepsis *Heliyon* 2020; 9.
37. Shimoyama Y. Presepsin Values Predict Septic Acute Kidney Injury, Acute Respiratory Distress Syndrome, Disseminated Intravascular Coagulation and Shock *Shock* 2020; 9.
38. Takeuchi M. The perioperative presepsin as an accurate diagnostic marker of postoperative infectious complications after esophagectomy: a prospective cohort study *Esophagus*. 2020; 17(4): 399–407.
39. Van Maldeghem I. Soluble CD14 subtype (sCD14-ST) as biomarker in neonatal early-onset sepsis and late-onset sepsis: a systematic review and metaanalysis *BMC Immunology* 2019; 20 (17).
40. Vodnik T. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2013; 51.
41. Yao S. Diagnostic potential of presepsin in bacterial infection following hepato-biliary-pancreatic surgery: A prospective observational study. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences* 2020; 11.
42. Yoon Sh. Presepsin as a diagnostic marker of sepsis in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis SH. *BMC Infectious Diseases* 2019; 19: 760.