



КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование биомаркёра «Пресепсин» для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса

Тип клинических рекомендаций:
Правила проведения клинических лабораторных исследований

Москва, 2014

Разработчик: Василий Васильевич Вельков

Клинические рекомендации касаются диагностического потенциала нового биомаркера сепсиса – пресепсина (ПСП). Приводятся и анализируются опубликованные данные, свидетельствующие о том, что:

- ПСП - это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций;
- механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и при его течении отличается от такового, характерного для конвенциональных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ (прокальцитонин) и СРБ (С-реактивный белок) и связан преимущественно с активацией фагоцитоза;
- при развитии системных инфекций ПСП повышается; раньше, чем другие маркеры сепсиса и независимо от их повышения или снижения;
- ПСП со 100% надежностью, подтверждаемой впоследствии гемокультурами, а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию и, б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров, надежно отражает реальную динамику его тяжести, быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии, прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические признаки сепсиса и уровни ПКТ нормализуются.

При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

Имеющиеся результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП является эффективным маркером для ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

Ключевые слова: системная инфекция, сепсис, диагностика, маркеры, пресепсин, прокальцитонин

Одобрены на Всероссийской VI научно-практической междисциплинарной конференции "Актуальные вопросы диагностики и лечения заболеваний микробной этиологии" в г. Железноводске 4-5 декабря 2014 года.

Оглавление

Актуальность проблемы сепсиса	4
Пресепсин – новый биомаркер сепсиса.	6
Механизм образования пресепсина.	7
Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибки, но не вирусы.	9
Чем тяжелее сепсис – тем выше ПСП.	10
Связь между уровнями ПСП и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.	13
ПСП при поступлении в ОНТ.	14
Прогностическое значение ПСП.	15
ПСП в мониторинге терапии сепсиса.	16
ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ.	20
ПСП при хирургии.	20
Кинетика ПСП при ожогах.	23
ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом.	25
ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией.	25
ПСП при неонатальном и педиатрическом сепсисе.	26
ПСП и оценка риска преждевременных родов.	29
ПСП – маркер инфекционного ревматоидного артрита.	30
ПСП в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени.	30
ПСП – маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита.	31
Диагностическая роль ПСП при сепсисе и остром повреждении почек	31
ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации.	32
ПСП при пульмонарных инфекционных патологиях.	33
ПСП при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме.	34
Заключение.	36
Литература.	37

Актуальность проблемы сепсиса

Эпидемия сепсиса. В США сепсис и септический шок диагностируются в 10 раз чаще, чем миокардиальная ишемия или эмболия легких [1]. Количество госпитализаций по поводу сепсиса в расчете на 100 000 человек возросло со 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414 280, в 2003 – 711 763 (рост на 71%). Общие затраты на лечение сепсиса в 2003 г. – 15,4 млрд. \$, в 2007 – 24,3 млрд. \$ (рост на 57%) [3]. Прогноз до 2020 г. – ежегодное повышение на 1,5% [4].

Сепсис в отделениях интенсивной и неотложной терапии. В США сепсис – основная причина смертности в некоронарных ОНТ и десятая – в целом [5]. За четыре года (с 2007 по 2010 г.) – 372 844 465 случаев поступления в ОНТ. За этот период количество выявленных в ОНТ случаев системного воспалительного ответа (ССВО) выросло от 17,8% до 26% (от 16,6 млн. до 24,2 млн.), при этом инфекции были выявлены у 26% пациентов ОНТ [6]. Каждый четвертый септический пациент ОНТ погибает. Смертность от септического шока составляет примерно половину [5].

Хирургический сепсис. Хирургический сепсис составляет 30% от всех его случаев [7] и является основной причиной смертности в хирургических отделениях интенсивной терапии (ОИТ) [8, 9]. При плановой хирургии развитие септического шока связано с 30% смертностью, при неотложной – с 39% [9].

Неонатальный и педиатрический сепсис. Анализ статистики педиатрического и неонатального сепсиса (дети в возрасте от 0 до 19 лет) в семи американских штатах за 1995, 2000 и 2005 гг. показал, что с 1995 г. по 2000 г. количество случаев тяжелого педиатрического сепсиса повысилось на 81%, а с 2000 г. по 2005 г. – на 45%. Между 1995 и 2005 гг. количество случаев тяжелого сепсиса у новорожденных возросло с 4,5 до 9,7 случаев на 1000 рождений [10].

Экономика терапии сепсиса. В США ежегодные затраты на терапию сепсиса – 14 млрд. долларов [5].

Ранняя диагностика сепсиса. «Золотое терапевтическое окно»: чем уже – тем лучше.

Применение эффективной антибиотикотерапии в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9%. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6%. Согласно статистическому анализу именно время начала эффективной антибиотикотерапии – самый сильный предиктор исходов. Медианное время для начала эффективной терапии – 6 ч (25-75-ая перцентиль, 2,0-15,0) ч. В США только 50% пациентов с септическим шоком получают эффективную антибиотикотерапию в течение первых часов после его документирования (данные на 2006 г.) [11].

Анализ 5 715 случаев сепсиса, проведенный в трех странах, показал, что эффективная антибиотикотерапия была начата 80,1% случаях, общая выживаемость составила 43,7%. При этом в случаях адекватной терапии выживаемость составляла 52,0%, при неадекватной – 10,3%. В случае пневмококковой инфекции начальная неадекватная терапия снижала выживаемость в 2-3 раза; а при первичной бактериемии – в 17,6 раза. После статистической обработки с необходимыми поправками было установлено, что несвоевременное начало эффективной антимикробной терапии связано с риском смертности, составляющим 8,99 (6,60-12,23). В целом, начальная неэффективная антимикробная терапия имела место у 20% септических пациентов и была связана с пятикратным снижением выживаемости [12]. «Если пациентам (несмотря на агрессивную терапию) «будет позволено» прогрессировать к септическому шоку – смертность будет непозволительно высокой – свыше 30%» [9].

Проблемы диагностики сепсиса: если быстро, то не специфично, если специфично, то поздно.

Широко применяемые биомаркеры сепсиса – это цитокины, С-реактивный белок, прокальцитонин. Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение при развитии как системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях, демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-10 и ИЛ-6, уровни которых достигают пика через 2-4 часа [обзоры 13-15]. После этого начинает повышаться прокальцитонин (ПКТ), который достигает максимума через 8-12 ч и затем, если воспаление «стерильное», снижается, а если развивается системное инфекционное – повышается, а затем, в зависимости от динамики развития сепсиса, повышается или снижается [16]. После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления, как «стерильного», так и инфекционного – С-реактивный белок, который достигает пика через 12-24 ч [17, 18].

Именно ПКТ считается наиболее специфическим маркером сепсиса. К проблемам, связанным с ПКТ относятся:

1) большая «серая зона» неопределенности, в которой уровни ПКТ (нг/мл) составляют:

а) при *ССВО без инфекции* – ниже 1,0;

б) при *локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений* – 0,3-1,5;

в) при *тяжелых вирусных инфекциях* – 0,5 - 2,0 (во всех этих случаях диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя, рекомендуется повторить измерения через 6-24 ч);

2) неспецифическое по отношению к инфекции повышение в течение 24-48 ч при состояниях, связанных с массовым повреждением тканей: хирургия, ожоги, травмы;

3) неспецифическое по отношению к инфекции повышение у новорожденных в первые 48 ч жизни;

4) большое время полужизни – 25-30 ч, что затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса.

Список состояний, связанных с «неинфекционным» повышением ПКТ, приведен в обзорах [18 - 23].

Название одного из недавних обзоров, посвященных ПКТ можно приблизительно перевести на русский так: *«Эффективность прокальцитонина как маркера при терапии сепсиса: убить дракона или сражаться с ветряными мельницами»* [24]. В этом обзоре проанализированы результаты исследований, опубликованных в 1996-2011 гг. и посвященных эффективности ПКТ для диагностики и мониторинга и сепсиса. Согласно проведенному анализу [24]:

- с 1996 по 2011 г. для изучения эффективности ПКТ для диагностики сепсиса было проведено 46 исследований, 39 дали положительные результаты, 7 – отрицательные;

- для оценки прогностических характеристик ПКТ проведено 17 исследований, 12 дали положительные результаты, 5 – отрицательные или «двусмысленные»;

- для оценки специфичности ПКТ для выявления инфекционной этиологии системного воспаления проведено 14 исследований, 13 дали положительный результат, 1 – отрицательный.

В самом масштабном из этих исследований (общее количество пациентов n=400) показано, что послеоперационные уровни ПКТ при инфекции остаются повышенными до 4 дней, а затем, при присоединении инфекции на 4 - 6 день происходит вторичное повышение ПКТ; при отсутствии инфекции исходно повышенный ПКТ начинает снижаться на второй послеоперационный день;

- для оценки эффективности мониторинга ПКТ с целью *повышения* интенсивности антибиотикотерапии проведено одно большое исследование (n=1200), которое дало отрицательный результат. Повышение интенсивности антибиотикотерапии на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) не приводило к улучшению

исходов, но увеличивало время пребывания в ОИТ, длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и снижало скорость клубочковой фильтрации (СКФ);

- для оценки эффективности мониторинга ПКТ с целью *снижения* интенсивности антибиотикотерапии проведено одно исследование (n=621). Снижение интенсивности антибиотикотерапии на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) приводило к уменьшению длительности антимикробной терапии на 4 дня без повышения смертности.

Авторы сделали следующие выводы [24]: «диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом все еще должны быть установлены (remains to be established)».

Хотя высокие уровни ПКТ свидетельствуют о системной бактериальной инфекции (в отличие от вирусной, грибковой или воспалительной этиологии сепсиса), сывороточные уровни ПКТ не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью.

В настоящее время сывороточные уровни ПКТ, применяемые для оценки эффективности антибиотикотерапии и формулировки решения о целесообразности повышения/снижения ее интенсивности, имеют только исследовательское применение.

Тем не менее, сывороточные концентрации ПКТ имеют установленную пригодность:

а) для мониторинга клинических последствий медицинской и хирургической терапии сепсиса,

б) для наблюдения развития сепсиса у ожоговых пациентов и пациентов ОИТ;

в) могут играть роль для снижения интенсивности антибиотикотерапии» [24].

В целом, основная проблема, связанная с ПКТ – его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, когда может происходить его «неинфекционное» повышение. ПКТ имеет пониженное диагностическое значение именно тогда, когда это значение имеет наивысшую цену.

Пресепсин – новый биомаркер сепсиса.

Пресепсин (ПСП) – это циркулирующий белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии системных инфекций, сепсиса, тяжелого сепсиса и септического шока, впервые был описан в 2005 г. группой исследователей из Медицинского университета Иватэ, Япония [25].

Дальнейшие международные исследования, в том числе и многоцентровые, показали, что:

1) механизм повышения уровней пресепсина принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, прокальцитонин, С-реактивный белок;

2) при индукции системных воспалений повышение пресепсина происходит:

а) до повышения указанных маркеров, и

б) быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.

Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS;

при мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение часов) снижается или повышается и, в отличие от других маркеров:

а) отражает реальную динамику сепсиса;

б) прогнозирует исходы и

в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), тем не менее, в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы [обзоры 26-32].

Механизм образования пресепсина.

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен *мембранный рецепторный белок mCD14*. mCD14 – это мембранный гликопротеин (m – membrane) с молекулярной массой 55 Кда. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток [33, 34]. mCD14 – это рецептор, который «узнает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий и включает систему неспецифического иммунитета и связанный с нею воспалительный процесс.

mCD14 и бактериальные эндотоксины. mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них – липополисахарид (ЛПС, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки); б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибов [34-37]. Рецептор mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, однако специальный липополисахарид-связывающий белок (ЛСБ, LBP – *lipopolysaccharide binding protein*) повышает эффективность такого связывания в 100-1000 раз. *In vivo* при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасть) ЛСБ заблаговременно «усиливает» сигнал для активации воспалительного ответа [38]. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий – липотехойевыми кислотами, пептидогликанами [36, 39]; б) микобактерий – липопротеинами, липоманнанами [34]; в) микоплазм – липопептидами [40]; г) спирохет – гликолипидами и липопротеинами [35] и д) грибов [37].

Таким образом, спектр микроорганизмов, активирующих моноциты/макрофаги путем взаимодействия с mCD14 весьма широк, что теоретически может указывать на специфичность индукции образования ПСП по отношению к различным типам инфекций.

Индукция образования ПСП. Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом ЛСБ-ЛПС, активируется и передает сигнал корецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране, и относящемуся к так называемым толл-подобным рецепторам (Toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет.

После активации макрофагов mCD14 отсоединяется от мембраны, выходит в циркуляцию и становится растворимым *sCD14* (s – soluble). Функция sCD14: он индуцирует воспаление в эндотелиальных и других клетках, *не* имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины.

Полагается, что циркулирующий sCD14 – маркер ответа моноцитов на действие ЛПС; повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и развитием септического шока [41].

Образование ПСП. Следующий этап воспалительного процесса – активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые, выполняя свою основную функцию, также и *в строго определенной точке белковой молекулы специфически* расщепляют циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (субтипа) sCD14-ST, который позднее был назван пресепсином [25, 32, 42], Рис.1.

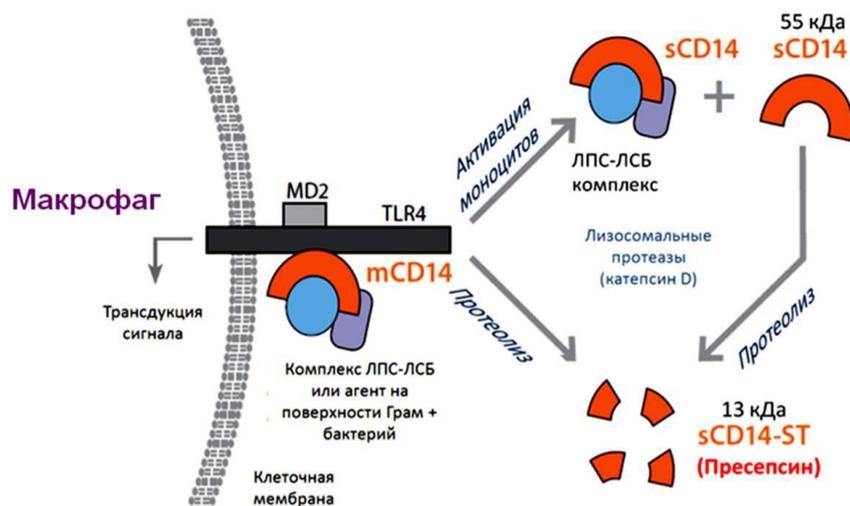


Рис. 1. Схема образования пресепсина [32]. Подробности в тексте.

Таким образом, образование ПСП и его циркулирующие концентрации отражают факт активации фагоцитоза и его интенсивность. Хотя для активации mCD14 *in vivo* требуется присутствие ЛПС (и, очевидно, компонентов грамположительных и грибковых инфицирующих агентов), инъекция лабораторным животным стерильных препаратов ЛПС к синтезу ПСП не приводит. А инфекция, индуцированная с помощью перевязки и пункции слепой кишки, резко повышает уровни ПСП. Это свидетельствует о том, что активация лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП не достаточна, для образования ПСП необходим фагоцитоз жизнеспособных бактерий [42].

Отметим, что в отличие от ПСП, инъекция препарата ЛПС здоровым добровольцам стимулирует синтез ПКТ, при этом через 1 ч после инъекции начинает возрастать синтез ФНО-альфа (пик через 90 мин), затем ИЛ-6 (пик через 3 ч) и затем ПКТ (пик через 6 ч) [43]. Специальное исследование показало, что уровни ПСП резко возрастают до повышения концентраций ФНО-альфа, провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и СРБ [42], Рис. 2.

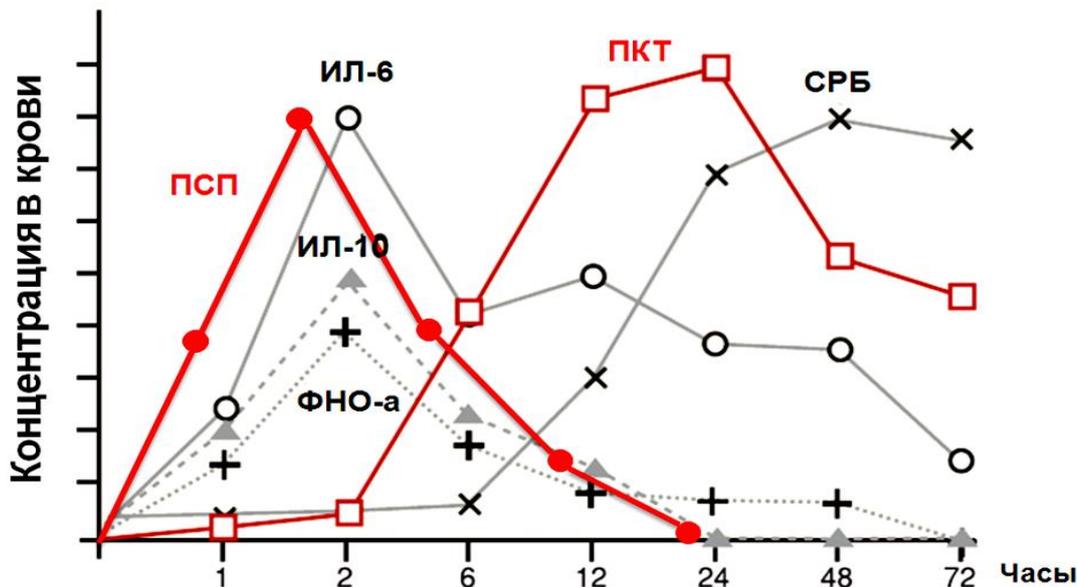


Рис.2. Кинетика концентраций ПСП, ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-6, ПКТ и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления [42].

Каковы же диагностические и прогностические характеристики этого нового маркера, проведенные на практике? Рассмотрим кратко результаты специальных исследований.

Специфичность повышения ПСП: бактерии, грибки, но не вирусы.

Первый вопрос: на какие именно типы инфекций отвечает пресепсин?

Специальные исследования показали, что ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях, но практически не повышается при вирусных.

Так, в многоцентровом исследовании пациентов (n=207), поступивших с подозрением на сепсис было обнаружено, что значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,908, для ПКТ – 0,905 и для ИЛ-6 – 0,825. Оптимальный пограничный уровень для выявления сепсиса для ПСП составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность – 87,8%.

При этом ПСП не дискриминировал между грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Чувствительность гемокультур составляла 35,4%, а чувствительность ПСП – 91,4%, см. Табл. 1. Авторы заключили что «пресепсин применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур» [44].

Табл. 1. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции.

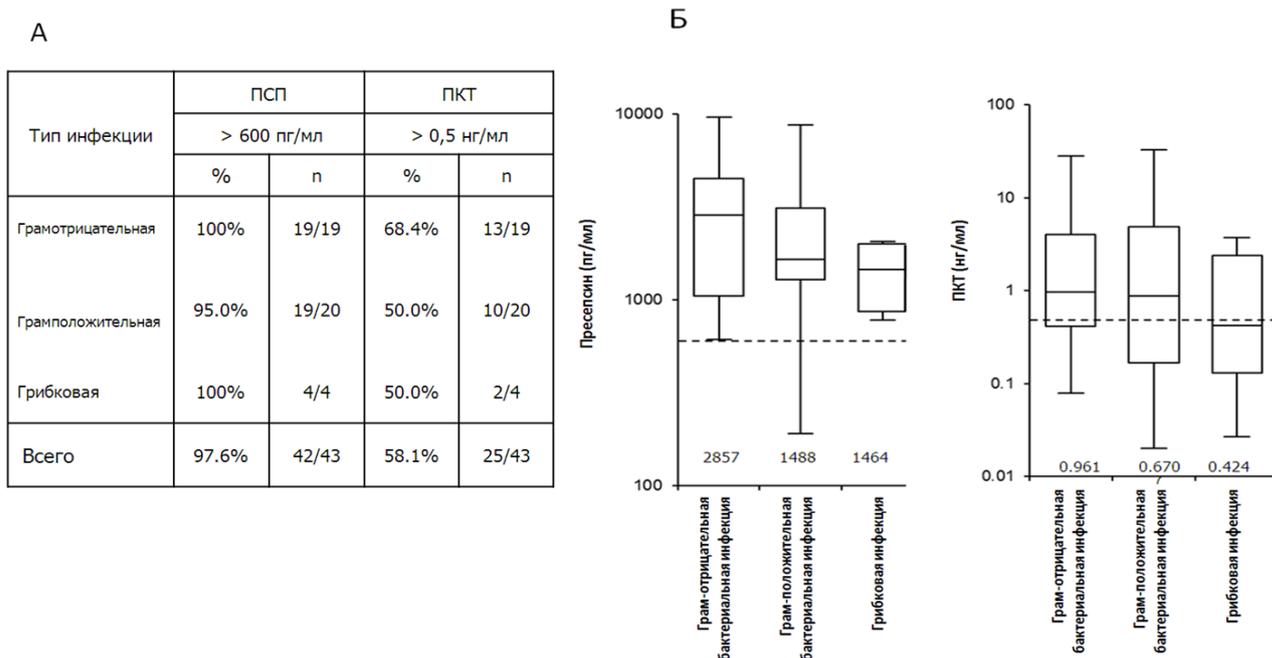
Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0,5 нг/мл		ИЛ-6, 100 пг/мл	
	%	кол-во	%	кол-во	%	кол-во
Грамположительная	95,5	21/22	95,5	21/22	100	22/22
Грамотрицательная	77,8	28/36	86,1	31/36	88,9	32/36
Смешанная, Грам +/-	94,7	18/19	94,7	18/19	89,5	17/19
Смешанная, бактериально-грибковая	100	1/1	100	1/1	100	1/1
Неизвестная этиология	89,2	33/37	75,7	28/37	67,6	25/37
ВСЕГО	87,8	101/115	86,1	99/115	84,3	97/115

	Грамположительная	Грамотрицательная
Уровни ПСП, пг/мл	2 881 ± 4374	2 641 ± 3709
Чувствительность ПСП, %	95,5%	77,8%

В таблице указан процент совпадения случаев повышения биомаркера с положительными гемокультурами [44].

Аналогичные результаты были получены и в другом исследовании при наблюдении пациентов (n=43), среди которых 19 имели грамотрицательные инфекции, 20 – грамположительные и 4 – грибковые [45]. Как следует из таблицы 2 уровни ПСП повышались при бактериальном и грибковом сепсисе. При этом совпадение повышенных уровней ПСП с данными гемокультур было значительно выше такового для ПКТ (Табл. 2А). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены в Табл. 2Б.

Табл. 2. Специфичность повышения ПСП при разных типах инфекции [45].



В таблице указаны; А – % совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами; Б – степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции [45].

Чем тяжелее сепсис – тем выше ПСП.

Следующий вопрос, как сильно и как быстро реагирует ПСП на тяжесть системной инфекции?

В специальном исследовании было установлено, что средний уровень ПСП (пг/мл) у здоровых индивидов (n=128) составлял 190 пг/мл. При наблюдении пациентов (n=41), поступивших с наличием, по крайней мере, двух критериев ССВО, были установлены следующие уровни ПСП (пг/мл):

- норма – $294,2 \pm 121,4$;
- ССВО – $333,5 \pm 130,6$;
- локальная инфекция – $721,0 \pm 611,3$;
- сепсис – $817,9 \pm 572,7$;
- тяжелый сепсис – $1992,9 \pm 1509,2$ [46], Рис. 3.

Пациенты с локальными инфекциями имели уровень ПСП, достоверно повышенный по сравнению с пациентами, не имевшими инфекций. При сравнении с другими маркерами оказалось, что значения AUC ROC для ПСП составили 0,845, для ПКТ – 0,652, для СРБ – 0,815 и для ИЛ-6 – 0,672 [46].

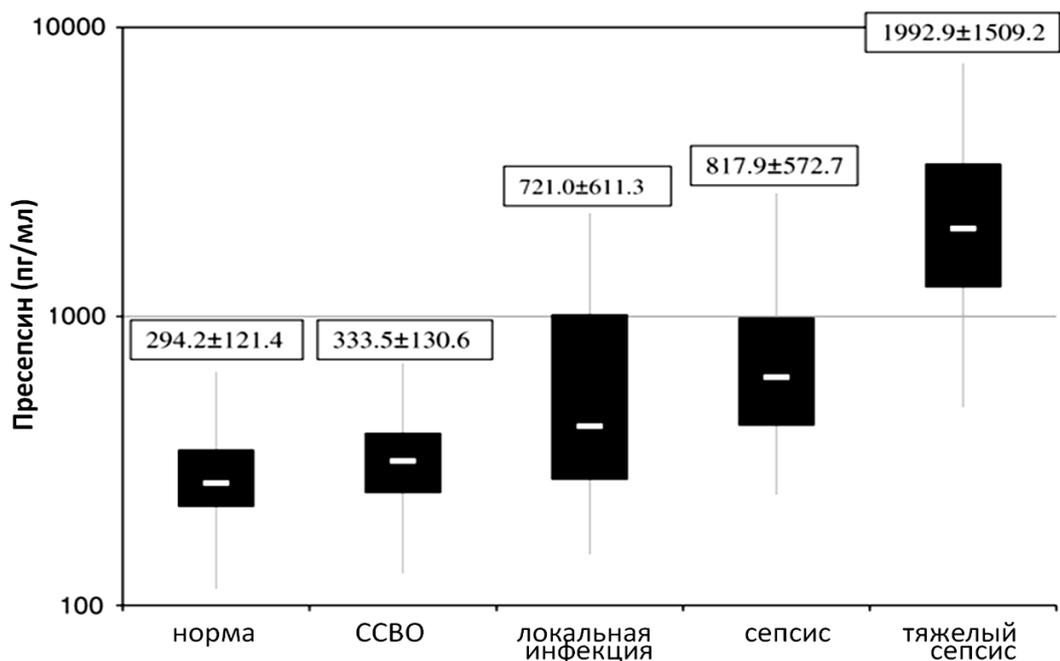


Рис. 4. Уровни ПСП в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46].

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании [44] были получены следующие результаты:

- в отсутствии инфекции (n=70) медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли 312;
- при локальной инфекции (n=77) – 1168 и
- при системной инфекции (n=38) – 1579.

При пограничном уровне ПСП, составлявшем 600 пг/мл чувствительность для выявления сепсиса составляла 87,8%, специфичность – 81,4%, положительное предиктивное значение – 88,6%, отрицательное предиктивное значение – 80,3%. Сделан вывод: «пограничный уровень ПСП, составляющий 600 пг/мл – оптимальный для выявления системной инфекции» [44].

Весьма показательны результаты недавнего многоцентрового исследования [47], включавшего наблюдение пациентов (n=858), поступивших в ОНТ с признаками ССВО (контрольная группа, n=100). Медианные уровни ПСП (пг/мл) и ПКТ (нг/мл) составляли: контроль – 130 и 0,05; ССВО – 215 и 0,05; сепсис – 325 и 0,17; тяжелый сепсис – 787 и 1,09; септический шок – 1084 и 6,99 соответственно, см. Рис 5.

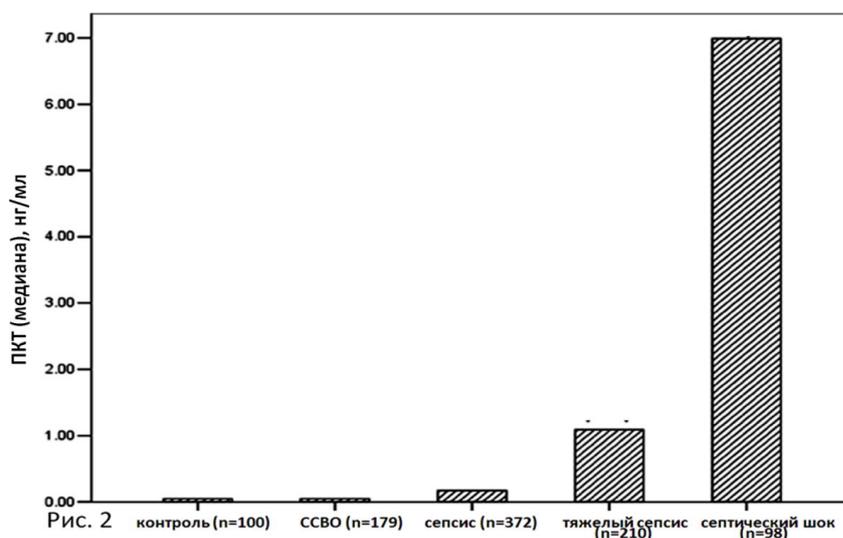
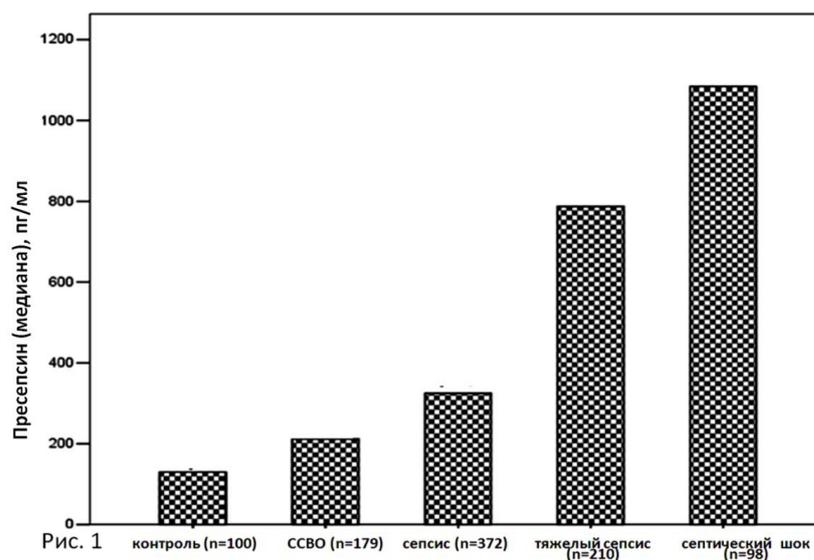


Рис. 5. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47].

Из приведенных результатов следует, что повышение уровней ПСП в большей степени, чем повышение уровней ПКТ связано с повышением степени тяжести системной инфекции. Повышение ПКТ имело место преимущественно при тяжелом сепсисе и при септическом шоке.

Для диагностики сепсиса

- При пограничном уровне ПСП 317 пг/мл чувствительность составляла 70,8%, специфичность – 85,8%, положительное предиктивное значение – 92,3%, отрицательное – 51,5%.

- При пограничном уровне ПКТ 0,25 нг/мл чувствительность составляла 60,0%, специфичность – 77,7%, положительное предиктивное значение – 92,8%, отрицательное – 28,4%. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,820, для ПКТ – 0,724.

Для диагностики тяжелого сепсиса

- При пограничном уровне ПСП 449 пг/мл чувствительность составляла 82,4%, специфичность – 72,4%, положительное предиктивное значение – 71,3%, отрицательное – 83,2%.

- При пограничном уровне ПКТ 1,435 нг/мл, чувствительность составляла 52,0%, специфичность – 79,8%, положительное предиктивное значение – 69,6%, отрицательное – 65,1%. Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,840, для ПКТ – 0,741.

Для диагностики септического шока

- При пограничном уровне ПСП 550 пг/мл чувствительность – 85,7%, специфичность – 63,6%, положительное предиктивное значение – 28,5%, отрицательное – 96,3%.

- При пограничном уровне ПКТ 4,415 нг/мл, чувствительность – 54,1%, специфичность – 81,1%, положительное предиктивное значение – 34,2%, отрицательное – 90,7%.

Значения AUC ROC для ПСП составляли 0,790, для ПКТ – 0,768, но отличия между этими показателями были статистически недостоверны.

Таким образом, «на ранних стадиях развития системной инфекции ПСП – это наиболее чувствительный и специфичный маркер сепсиса, отражающий его динамику, тяжесть состояния пациентов и прогнозирующий исходы» [47].

Связь между уровнями ПСП и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS.

Связь между уровнями ПСП и баллами, оценивающими тяжесть критических пациентов согласно шкалам APACHE II и SOFA, была обнаружена в еще ранних и предварительных исследованиях при наблюдении пациентов (n=11), поступивших с симптомами ССВО [48], см. Рис 6.

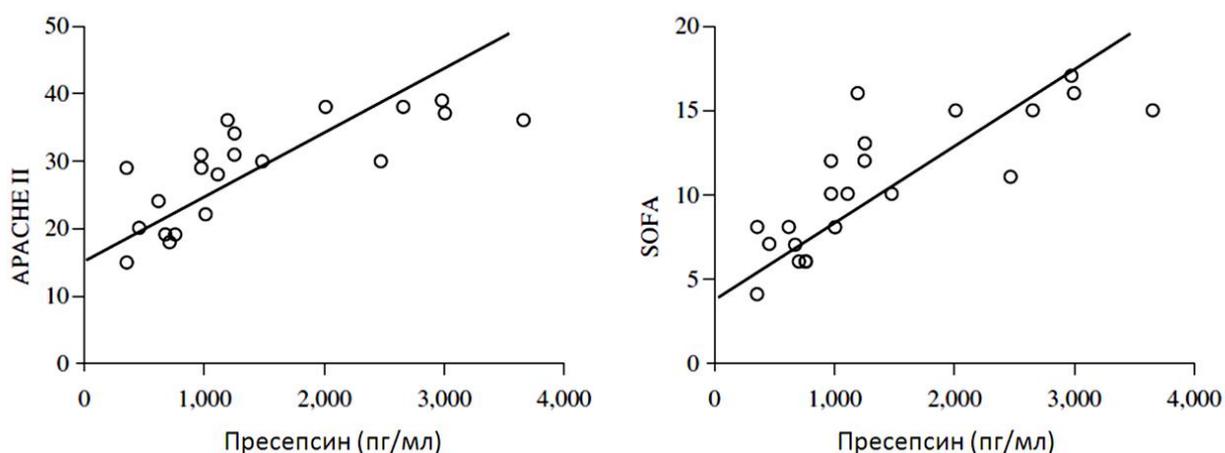


Рис. 6. Связь уровней ПСП и показателей тяжести критических пациентов согласно шкалам [48].

Затем было подтверждено [49], что степень повышение уровня ПСП действительно коррелирует с тяжестью критических пациентов, оцениваемой по шкалам APACHE II, SOFA, MEDS. При наблюдении пациентов (n=146), поступивших в ОНТ с признаками ССВО было отмечено, что повышенные уровни ПСП (пг/мл, медиана) коррелируют с показателями тяжести критических пациентов, определяемым по различным клиническим шкалам. В частности:

- уровень ПСП 728 пг/мл характеризовал сепсис и был связан с 14 баллами по APACHE II, 4 баллами по SOFA, с 8 баллами по MEDS;

- уровень ПСП 1407 пг/мл характеризовал тяжелый сепсис, 23 балла по APACHE II, 6 баллов по SOFA и 11 баллов по MEDS;

- уровень ПСП 1823 пг/мл характеризовал выживших, 16 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 8 баллов по MEDS;

- уровень ПСП 2124 пг/мл характеризовал не выживших, 28 баллов по APACHE II, 4 балла по SOFA, 17 баллов по MEDS [49].

В дальнейшем связь между ПСП и баллами по шкале APACHE II была подтверждена. Так, при баллах 0-10 (n=23) уровень ПСП (пг/мл) составлял $430 \pm 268,9$; при 11-20 (n= 59) – $866,1 \pm 823,4$, при > 21 (n=22) – $1322,4 \pm 1286,8$ [46].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов (n=858), поступивших с признаками ССВО [47], также была показана четкая корреляция между уровнями ПСП и показателями согласно шкалам MEDS и APACHE II.

Более того, оказалось, что определение тяжести пациентов согласно шкалам MEDS и APACHE II и одновременное измерение уровней ПСП значительно улучшает диагностику тяжелого сепсиса по сравнению с тем, как то делает каждый из этих показателей по отдельности. Так, для диагностики:

- тяжелого сепсиса значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,840; MEDS – 0,818; APACHE II – 0,744; MEDS+ПСП – 0,875; APACHE II+ПСП – 0,859;

- септического шока: ПСП – 0,790; ПКТ – 0,768; MEDS – 0,904; APACHE II – 0,820, MEDS+ПСП – 0,924; APACHE II+ПСП – 0,869.

Таким образом, *определение тяжести критических пациентов с помощью соответствующих шкал с одновременным измерением уровней ПСП значительно улучшает стратификацию критических пациентов и более точно выявляет наиболее тяжелых больных, нуждающихся в неотложном проведении более агрессивной терапии* [47].

ПСП при поступлении в ОНТ.

Следующий вопрос: насколько надежно первое измерение ПСП при поступлении с подозрением на сепсис, нужно ли ждать второго?

В предварительном исследовании (n=146) было показано, что для выявления сепсиса в день поступления в ОНТ с признаками ССВО значения AUC ROC составляли: для ПСП – 0,878, для ПКТ – 0,668 и для APACHE II – 0,815 [50].

Для стратификации пациентов, поступающих в ОНТ, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП (пг/мл):

- < 200 – очень низкий риск развития сепсиса;
- $200 - 300$ – низкий риск развития сепсиса;
- $300 - 500$ – умеренный риск развития сепсиса;
- $500 - 1000$ – сепсис;
- ≥ 1000 – тяжелый сепсис, септический шок [50].

В многоцентровом исследовании [51] было показано, что при поступлении в ОНТ (n=93) пограничные уровни ПСП (пг/мл, медиана) и ПКТ (нг/мл, медиана) составляли:

- при острых симптомах ССВО: ПСП – 517; ПКТ – 1,0;
- при сепсисе: ПСП – 875, ПКТ – 9,0;
- при тяжелом сепсисе и септическом шоке: ПСП – 1460; ПКТ – 19,0.

Весьма существенно, что *у пациентов с установленным диагнозом инфекции уровень ПСП был максимальным при поступлении (T0) по сравнению с таковым через 24 ч (T1) и 72 часа (T2), тогда как максимальный уровень ПКТ наблюдался через 24 ч (T1).*

При этом пограничное значение ПСП для выявления сепсиса составляло 600 пг/мл; чувствительность – 78,95%, специфичность – 61,9%; для ПКТ – 0,18 нг/мл, чувствительность – 89,47%, специфичность – 75,90% [51].

В другом исследовании [52] также наблюдали пациентов (n=226), поступивших в ОНТ с признаками ССВО. Измерения проводились сразу при поступлении. У 37 пациентов гемокультуры впоследствии были положительными.

При этом диагностические характеристики ПСП и ПКТ составляли:

- ПСП, пограничный уровень – 729 пг/мл, чувствительность – 81,1%, специфичность – 63,0%; положительное предиктивное значение – 30,0% отрицательное – 94,4%, AUC ROC – 0,750;

- ПКТ, пограничный уровень – 0,45 нг/мл, чувствительность – 75,7%, специфичность – 64,0%, положительное предиктивное значение – 29,2%, отрицательное – 93,1%, AUC ROC – 0,785 [52].

При наблюдении пациентов (n=68), поступивших в ОРИТ с клиническими признаками сепсиса, для выявления сепсиса значения AUC ROC составляли для ПСП – 0,775, для ПКТ 0,712 [53].

Пациенты, поступающие в ОНТ, представляют, как правило, весьма клинически гетерогенную группу больных, имеющих различные острые патологии и осложнения как инфекционного, так и не инфекционного характера. Каковы уровни ПСП у критических пациентов, поступающих в ОНТ и не имеющих острых инфекционных заболеваний?

При исследовании пациентов (n=144), поступивших в 117 различных ОНТ и не имевших острых инфекционных патологий, было установлено, что уровни ПСП при этом составляли 750 пг/мл (95-ая перцентиль), в том числе: у мужчин (пг/мл, медиана) – 443 (343-563) и у женщин 430 (337-561) [54]. У пациентов старше 70 лет уровни ПСП были повышены по сравнению с более молодыми пациентами и составляли (пг/мл, медиана) 470 (380-602 против 300 (201-457)). Также уровни ПСП были слегка повышены у пациентов со сниженной СКФ [54].

Прогностическое значение ПСП.

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 пациента был сепсис, при этом скончалось 3 пациента (7,3%); у 18 – тяжелый сепсис, скончалось 8 пациентов (44,4%); у 10 – септический шок, умерло 8 пациентов (80%). Общая 30-дневная смертность составляла 27,5%. Уровни ПСП с высокой достоверностью дискриминировали пациентов как с благоприятными и неблагоприятными исходами, так и с исходами различной тяжести (помещение в ОИТ, ИВЛ, диализ).

Значения AUC ROC составляли:

- для прогнозирования смертности: для APACHE II – 0,835; для ПСП – 0,833; для ПКТ – 0,568;

- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: для APACHE II – 0,923; для ПСП – 0,796; для ПКТ – 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдении пациентов (n=106), поступивших в ОНТ с признаками ССВО было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-ти дневную выживаемость, в то время как уровни ПКТ такой прогностической способностью не обладали [51]. Так, при поступлении исходный средний уровень ПСП, составлявший 4232,4 пг/мл, был связан со смертностью, а 3451,2 пг/мл – с выживанием. Уровни ПКТ, измеренные в первый и на второй день прогностической ценностью не обладали [51].

В другом многоцентровом исследовании пациентов, поступивших в ОИТ с сепсисом и септическим шоком (n=100) показано [55]:

- уровень ПСП (пг/мл, медиана), составлявший в первый день 2269 (1171-4300) был связан с 28 дневной смертностью, а уровень 1184 (875-2113) – с выживанием.

- Уровень ПКТ (нг/мл, медиана), составлявший в первый день 18,5 (3,4-45,2) прогностическими характеристиками не обладал.

Прогностическая эффективность (AUC ROC) для ПСП составляла: в первый день – 0,69; во второй – 0,70; на седьмой день – 0,74, таковая для ПКТ – 0,56; 0,55 и 0,64

соответственно. Прогностическая эффективность шкалы SOFA в указанные дни составляла: 0,69; 0,65 и 0,75 соответственно [55].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов (n=858), поступивших в ОИТ с признаками ССВО, были получены и данные, касающиеся прогностических характеристик ПСП [47].

Для прогноза развития тяжелого сепсиса: значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,840, для ПКТ – 0,741;
- для показателей MEDS+ПСП против MEDS – 0,875 против 0,818;
- для показателей APACHE II+ ПСП против APACHE II – 0,858 против 0,744.

Для прогноза развития септического шока значения AUC ROC составляли:

- для ПСП – 0,790, для ПКТ – 0,768;
- для показателей MEDS – 0,924,
- для показателей APACHE II – 0,868.

Комбинации MEDS+ПСП и APACHE II+ПСП прогностических значений для тяжелого сепсиса не улучшали.

Для прогноза 28-дневной смертности септических пациентов: значения AUC ROC составляли;

- для ПСП – 0,658;
- для ПКТ – 0,679;
- для показателей MEDS – 0,719;
- для APACHE II – 0,722;
- для MEDS+ПСП – 0,731;
- для APACHE II+ПСП – 0,734 [47].

В редакционной статье майского номера журнала *Clinical Biochemistry* за 2014 г. отмечается, что «у пациентов с сепсисом исходные уровни пресепсина предсказывают исходы; для других биомаркеров, включая прокальцитонин, такая характеристика до сих пор не показана» [29].

ПСП в мониторинге терапии сепсиса.

Следующий вопрос: как быстро и что отражают изменения уровней ПСП?

Определяющее значение для оперативности мониторинга сепсиса имеет время полужизни маркера. Если это время большое, концентрация маркера будет отражать не текущую тяжесть сепсиса, а ту, которая была в прошлом. При внутривенной инъекции препарата ПСП лабораторным животным и регистрации его появления в моче было установлено, что время его полужизни в циркуляции составляет от 30 мин до 1 ч, Рис. 7, [56]. Напомним, что время полужизни ПКТ – 25-30 ч.

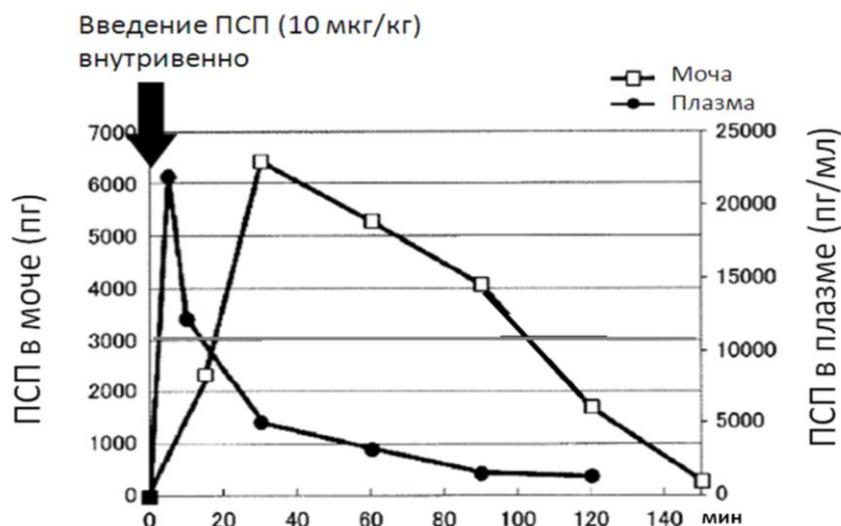


Рис. 7. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56].

Насколько точно и быстро уровни ПСП изменяются при терапии сепсиса? В многоцентровом и проспективном исследовании пациенты (n=103), поступившие в ОНТ, были разделены на группы (сепсис, тяжелый сепсис и септический шок) [44]. Затем на основе показателей шкал SOFA и APACHE II все пациенты были разделены на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ измерялись в 1, 3, 5 и 7 день, Рис. 8.

Действительно, оказалось, что у пациентов с благоприятным прогнозом на 3 и 7 день после поступления все указанные маркеры понижались (Рис.8).

Однако в группе с неблагоприятным прогнозом также произошло понижение уровней ПКТ, ИЛ-6 и СРБ, но не ПСП. При этом длительность антибиотикотерапии в группе с неблагоприятным прогнозом была выше, а 28 дневная смертность – выше.

Медианные значения уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ при мониторинге сепсиса составляли: при благоприятном прогнозе (SOFA – 7,0) и при неблагоприятном (SOFA – 9,0):

- ПКТ (нг/мл, медиана), благоприятный прогноз – 27,3, неблагоприятный – 16,2 (снижение на 40%);
- ИЛ-6 (пг/мл), благоприятный прогноз – 1972, неблагоприятный – 1555 (снижение на 8%);
- СРБ (мг/л), благоприятный прогноз – 137,0, неблагоприятный – 121,0 (снижение на 12%);
- ПСП (пг/мл, медиана), прогноз благоприятный – 1512, неблагоприятный – 1539 (повышение на 2%).

Сходные результаты были получены и в том, случае, когда пациенты были стратифицированы согласно показателям по шкале APACHE II.

Чем же вызвано то, что при мониторинге сепсиса ПСП объективно отражал его динамику, а остальные маркеры – нет? Как указывалось, поскольку ПСП индуцируется при фагоцитозе бактерий независимо от ЛПС и цитокинов, механизм продукции ПСП отличается от таковых для ИЛ-6, ПКТ и СРБ. Авторы полагают что «ПСП может в большей степени отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа» [44].

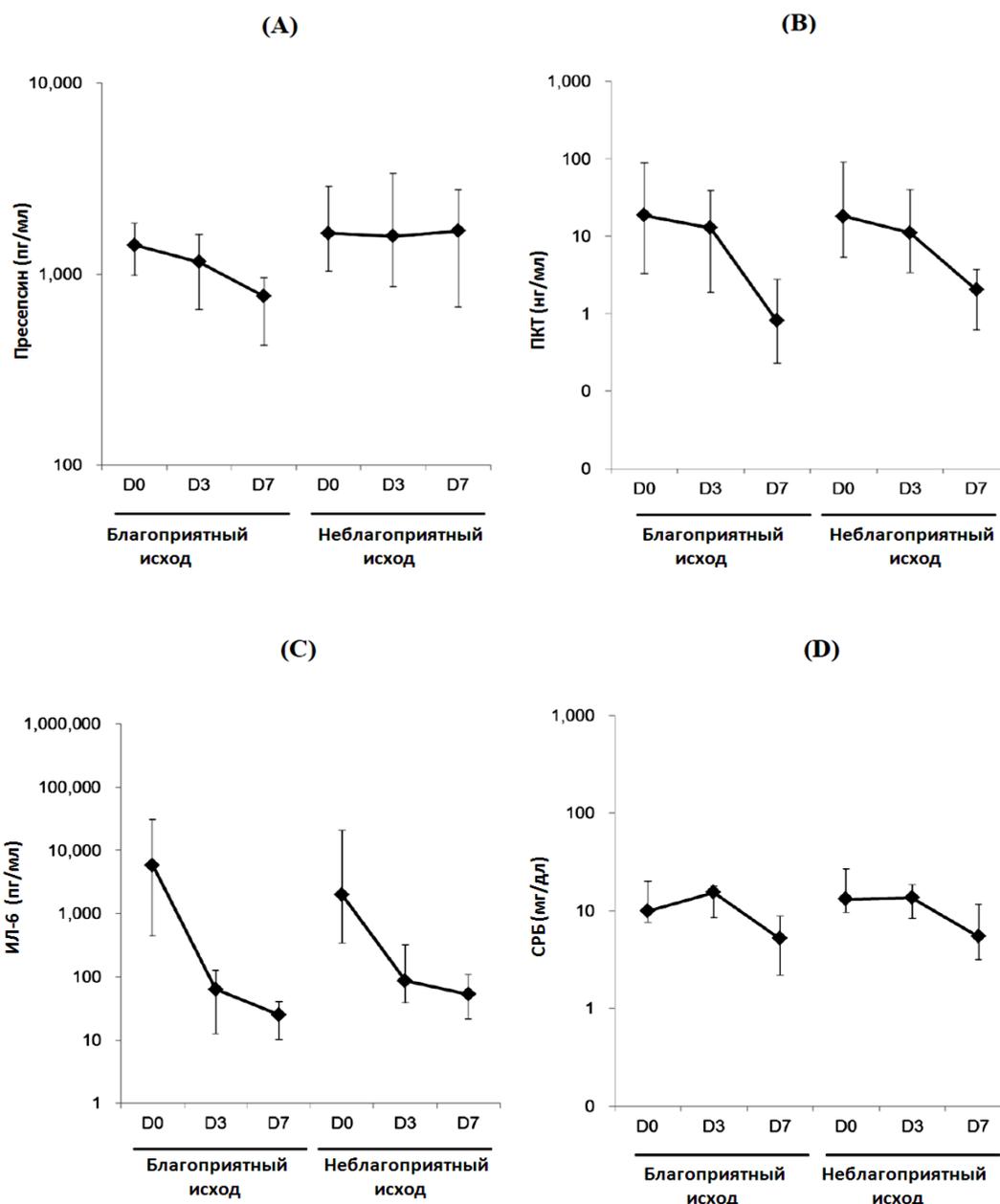


Рис. 8. Кинетика уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течением сепсиса согласно шкале SOFA; А – ПСП, В – ПКТ, С – ИЛ-6, D – СРБ, измерения при поступлении, на 3 и 7 день [44].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и 50 не выживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1, 2 и 7 день после поступления в ОИТ. Исходы регистрировались через 28 и 90 дней.

В день поступления

- уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: у выживших – 1184 (875-2113), у не выживших – 2269 (1171-4300) и достоверно различались,
- уровни ПКТ (нг/мл, медиана) составляли: у выживших – 10,8 (2,7-41,9), у не выживших – 18,5 (3,4-45,2) и достоверно *не* различались.

Также показательна кинетика ПСП и ПКТ у выживших и не выживших пациентов. У выживших ПСП снижался, у не выживших не снижался. ПКТ снижался и у тех и у других, (Рис. 9). 28-дневную смертность прогнозировали только уровни ПСП, но не ПКТ.

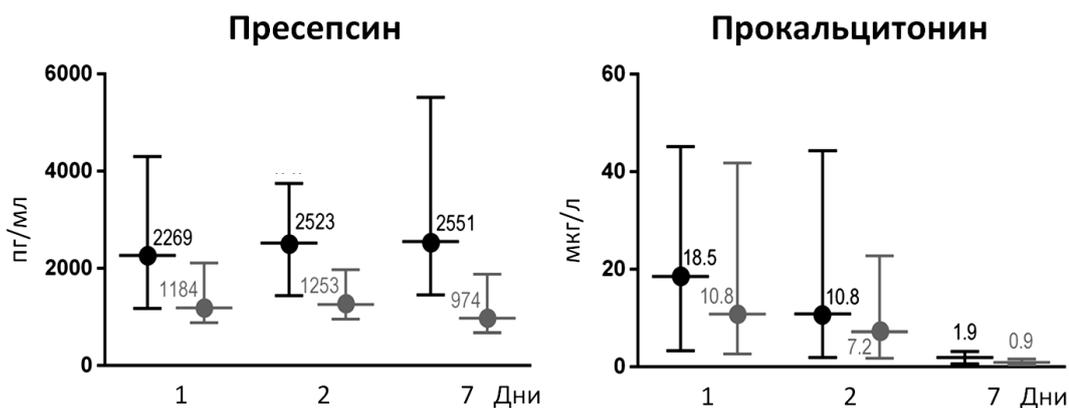


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока. Черные круги – не выжившие пациенты, серые – выжившие [55].

Следующий вопрос – обладают ли биомаркеры сепсиса способностью прогнозировать его рецидивы после исчезновения клинических симптомов тяжелого воспаления?

Весьма принципиальными оказались результаты мониторинга ПСП и ПКТ у 9 пациентов, которые проходили терапию по поводу нозокомиальных инфекций, под и у которых наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом, Рис. 10 [57].

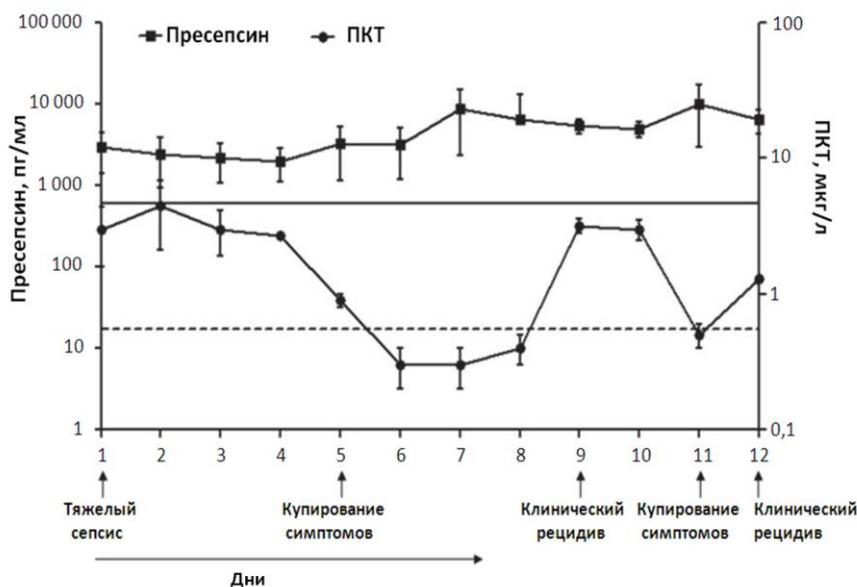


Рис. 10. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57].

У 7 (77,8%) пациентов, у которых при поступлении был диагностирован тяжелый сепсис, на начальной стадии инфекции уровень ПСП составлял > 1000 пг/мл, и оставался все время высоким, несмотря на антибиотикотерапию, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровней ПКТ, Рис. 10.

Еще раз подчеркнем, что у пациентов, у которых имел место рецидив сепсиса, уровни ПСП оставались высокими (> 1000 пг/мл), а уровни ПКТ при ремиссии снижались и затем, при рецидиве сепсиса – снова повышались. Существенно, что у 9 пациентов с рецидивом сепсиса и высоким ПСП в период клинической ремиссии в пробах ректального содержимого в больших количествах обнаруживалась мультирезистентная *Klebsiella pneumoniae*.

В целом, авторы полагают, что «это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы

получать надежный диагноз. Максимальные уровни пресепсина могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме» [57].

ПСП в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ.

Пациенты ОНТ и ОИТ весьма часто находятся на искусственной вентиляции легких.

Наблюдались пациенты (n=120), поступившие в ОИТ с острыми патологиями и нуждавшиеся в ИВЛ [58]. В течение наблюдения умерло 38 (31,7%) пациентов, у 16 (13,3%) развился сепсис, 9 пациентов с сепсисом погибли. Измерения ПСП проводили сразу после интубации, перед включением ИВЛ, после экстубации и перед выпиской из ОНТ. Кинетика ПСП у выживших и не выживших пациентов представлена на Рис. 11. Медианные значения ПСП (пг/мл) для дифференциации между септическими и асептическими пациентами составляли: 1098 (886-1263) и 3185 (1734-3904) соответственно. Оптимальный пограничный уровень для выявления развития сепсиса при ИВЛ – 1965 пг/мл, чувствительность – 85,7%, специфичность – 84,0%. Медианные значения ПСП в течение ИВЛ показаны на Рис. 11. При отсутствии развития сепсиса ПСП оставался ниже 1600 пг/мл [58].

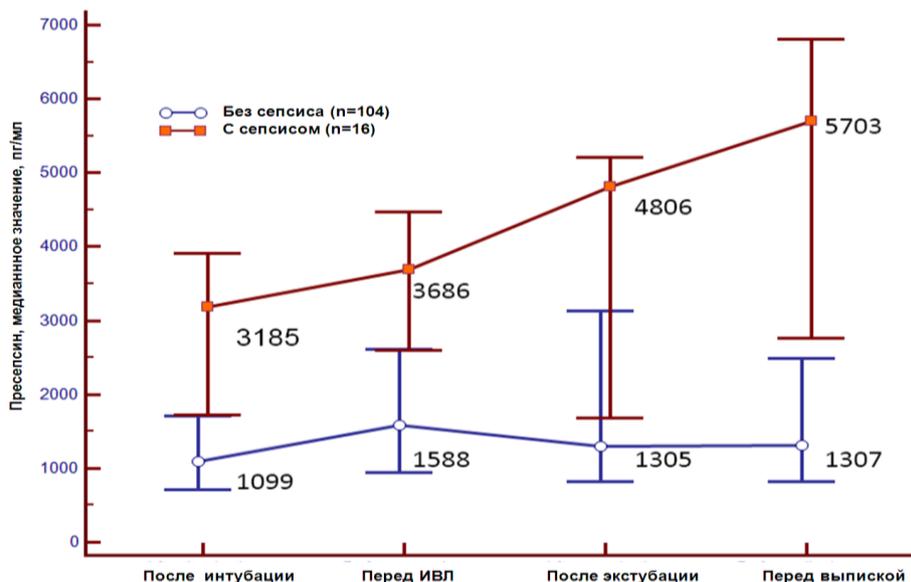


Рис. 11 Кинетика ПСП при ИВЛ [58].

ПСП при хирургии.

Один из самых важных вопросов – насколько эффективен ПСП для ранней диагностики хирургического сепсиса?

Предоперационные уровни ПСП. Наблюдались 60 пациентов, поступивших в ОНТ с признаками ССВО и с показаниями для неотложной абдоминальной хирургии. Предоперационные средние уровни ПСП (пг/мл) у пациентов и контрольной группы составляли: контроль – $258,7 \pm 92,5$; при ССВО – $430 \pm 141,3$; при сепсисе – $1357 \pm 887,4$; при тяжелом сепсисе – $1810,3 \pm 778,0$. Показатели по шкале АРАСНЕ II: при ССВО – 0-10; при сепсисе – 11-20 и при тяжелом сепсисе – > 21 . При этом уровни ПКТ (нг/мл) составляли: в норме $0,195 \pm 0,119$; при ССВО – $0,334 \pm 0,104$, при сепсисе – $4,479 \pm 6,999$.

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для ПСП (пг/мл) – 630, чувствительность – 100%,

специфичность – 98%, AUC ROC – 0,999; для ПКТ (нг/мл) – 0,494, чувствительность – 87%, специфичность – 97%, AUC ROC – 0,956 [59].

Послеоперационные уровни ПСП. Наблюдались 70 пациентов, из них 35 перенесли кадаверную трансплантацию, 35 – абдоминальную хирургию. Средние уровни ПСП (пг/мл) у 50 пациентов с подтвержденными впоследствии положительными гемокультурами составляли 3957,45 (225-20000).

У пациентов после трансплантации уровни ПСП составляли $3034,43 \pm 2280,79$. При этом в момент взятия крови для определения ПСП у 70% этих пациентов не было признаков инфекции, наличие которой было подтверждено гемокультурами через $69 \pm 2,5$ ч после поступления и взятия крови. Согласованность между высокими значениями ПСП и положительными гемокультурами составляла 100%.

У 15 пациентов, перенесших абдоминальную хирургию, уровни ПСП были нормальными (345 пг/мл), что через $67 \pm 1,8$ ч было подтверждено отрицательными гемокультурами.

У 20 абдоминальных пациентов уровни ПСП составляли $2363 \pm 7988,47$, при этом у четверти этих пациентов в момент измерения ПСП симптомов инфекции не было. Совпадение между высоким ПСП и положительными гемокультурами было 100%.

Авторы сделали вывод, что «*ПСП – это ранний индикатор бактериальной инфекции. Через 15 мин после взятия кров, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса. Значения ПСП перед хирургией, после хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса. ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтверждаемой гемокультурами*» [60].

Показательны исследования, проведенные в Институт хирургии им. А.В. Вишневского (Москва). При наблюдении пациентов (n=50) с хирургическими инфекционными осложнениями было показано, что у пациентов на ранних стадиях развития инфекции и со средним уровнем ПСП (пг/мл) – $1544,92 \pm 1478,15$ был более высокий риск неблагоприятного прогноза, по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом, имевшими уровни ПСП $590,75 \pm 541,74$.

У впоследствии умерших пациентов уровень ПСП был повышен до $3827,5 \pm 6042,44$ с эпизодами подъема до 20000 и выше (!). Наиболее высокие уровни ПСП обнаруживались у пациентов с сепсисом, оперированных по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости. У пациентов с благоприятным исходом отмечено снижение и нормализация уровня ПСП.

Пациенты с ССВО (n=11) при поступлении в ОИТ имели уровни ПСП от 400 до 4516 (при альвеококкозе – 10207). При неблагоприятном исходе (n=8) средние значения ПСП составили $2000,20 \pm 1566,42$. При благоприятном исходе все маркеры в динамике имели тенденцию к снижению. Отмечается, что при остеомиелите с неблагоприятным исходом (n=2) все маркеры имели наиболее высокие уровни: ПСП – 1574 и 4516; СРБ (мг/л) – 184 и 229.

В группе с локальными раневыми процессами (n=18) различных нозологий уровни ПСП составляли $361,48 \pm 305,71$. Авторы полагают, что «при хирургии ПСП является наиболее информативным лабораторным показателем ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести и прогнозирования неблагоприятных исходов» [61].

ПСП при кардиохирургии. В исследовании, проведенном в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева (Москва), при наблюдении пациентов (n=51), оперированных по поводу приобретенных пороков сердца, определялась прогностическая ценность ПСП и ПКТ в отношении развития инфекционных осложнений. До операции у всех пациентов отсутствовали признаки инфекции. Исходные уровни ПСП и ПКТ у пациентов с будущими инфекционными осложнениями и без таковых и у пациентов с благоприятными и неблагоприятными исходами не различались. При этом у 6 (11,8%) из

51 пациента в отличие от других исследованных показателей исходный уровень ПСП (пг/мл) превышал верхнюю границу нормы, составив 543 (519-602) с максимальным значением 1597 пг/мл. При этом инфекционные осложнения развились у 3 пациентов, умер 1.

В целом, инфекционные осложнения развились у 19 (37%) пациентов, госпитальная летальность составила 7 (13,7%), причем все случаи неблагоприятного исхода были у пациентов с инфекцией. Статистически значимые различия по уровням ПСП и тяжести пациентов по шкале АРАСНЕ II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, согласно повышению ПСП в *первые* послеоперационные сутки, а согласно повышению ПКТ – во вторые.

Пограничные предиктивные значения септических осложнений составляли:

- для ПСП (702 пг/мл) в *первые* послеоперационные сутки: AUC ROC – 0,75, чувствительность – 72%, специфичность – 66%,

- для ПКТ (3,3 нг/мл) на *вторые* сутки: чувствительность – 0,82, специфичность – 0,79;

- для АРАСНЕ II (8,5): AUC ROC – 0,84, чувствительность – 78%, специфичность – 74%.

Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде был связан с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятной была персистенция супранормальных концентраций ПСП, при которой инфекционные осложнения развились более чем у половины пациентов. Также повышенный уровень ПСП, вне зависимости от характера его последующей динамики, был связан с увеличением риска неблагоприятного исхода [62].

В НИИ кардиологии, г. Томск, при обследовании 42 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургическое вмешательство и имевших признаков развития инфекционного ССВО, были выделены: 1 группа (n=23) – с неосложненным течением ССВО, 2 группа (n=12) с осложненным течением ССВО, 3 группа (n=7) – с сепсисом. На 3-5 сутки после операции у пациентов 1 группы ПСП (пг/мл) составил $407,6 \pm 175,3$; пг/мл, у 2 группы – $1412,9 \pm 445,4$, у пациентов с сепсисом – $2853,2 \pm 703,3$. При эффективной антимикробной терапии отмечено снижение ПСП, но не СРБ [63].

В НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва, проводилось наблюдение пациентов (n=17) с нестабильной стенокардией, которым выполнялась реваскуляризация миокарда в условиях искусственного кровообращения (ИК, длительность $90,5 \pm 15,4$ мин). До операции у всех пациентов отсутствовали признаки острого инфекционного процесса. Перед операцией ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105-185). Сразу после ИК уровни ПСП повысились до $330,5$ (279,3-603,5). Через 24 ч уровень ПСП снизился до 262 (190,5-393). Уровень СРБ (мг/л, средние значения) после ИК достоверно не отличался от исходного и составлял: до операции – 4,02 (2,41-7,06); после – 3,08 (1,94-9,27). Через 24 ч СРБ повысился до 105,5 (94,63-128). У одного пациента на 6-е сутки после операции было отмечено нагноение подкожно-жировой клетчатки в области послеоперационной раны (из раневого отделяемого выделен энтерококк $\sim 10^2$), что сопровождалось почти трехкратным повышением как уровня ПСП (с 262 до 676), так и уровня СРБ (с 50,2 до 172). Примечательно, что у данного больного непосредственно после ИК, было выявлено более чем десятикратное повышение ПСП (с 88,5 до 905), нехарактерное для остальных 16 пациентов. Авторы заключили, что «при оперативном лечении больных с ИБС в условиях ИК наблюдается значительное повышение в крови уровня ПСП (в среднем от 1,5 до 4,5 раз)» [64]. Отметим, что как хирургическое вмешательство само по себе, так и ИК – мощные индукторы ССВО. После кардиохирургии, как с ИК, так и без такового, происходит транзиторное повышение ПКТ в диапазоне от 0,5 до 7 нг/мл; через 24 ч при отсутствии инфекционных осложнений уровни ПКТ нормализуются [65]. Полагается, что этой причине

пограничный уровень ПКТ для присоединения инфекции после кардиохирургии должен составлять 5 нг/мл [66].

Итак, ПСП – весьма эффективный и ранний маркер хирургического сепсиса. Повышается ли ПСП при ожогах?

Кинетика ПСП при ожогах.

Весьма показателен клинический случай, опубликованный еще в 2011 г. [46]. Пациент Н., 51 год, поступил с обширными ожогами, составлявшими ~ 76% поверхности тела. При поступлении: лейкоциты – 38 880/мкл, гемокультуры отрицательные, уровни биомаркеров ниже пограничных: ПКТ – 0,98 нг/мл, ПСП – 281 пг/мл. Диагноз – ССВО.

На шестой день в гемокультуре обнаружен стафилококк. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 представлена на Рис. 12. Видно, что в течение первых двух суток наблюдалось транзитное, неспецифическое по отношению к инфекции, повышение ПКТ и СРБ (начиная с третьих - четвертых суток). Подъем ПСП (до ~ 500 пг/мл), характерный для ССВО, происходил в течение трех суток. Резкий подъем ПСП, связанный с инфекцией, начался на пятые сутки, а резкий подъем ПКТ – на четырнадцатые.

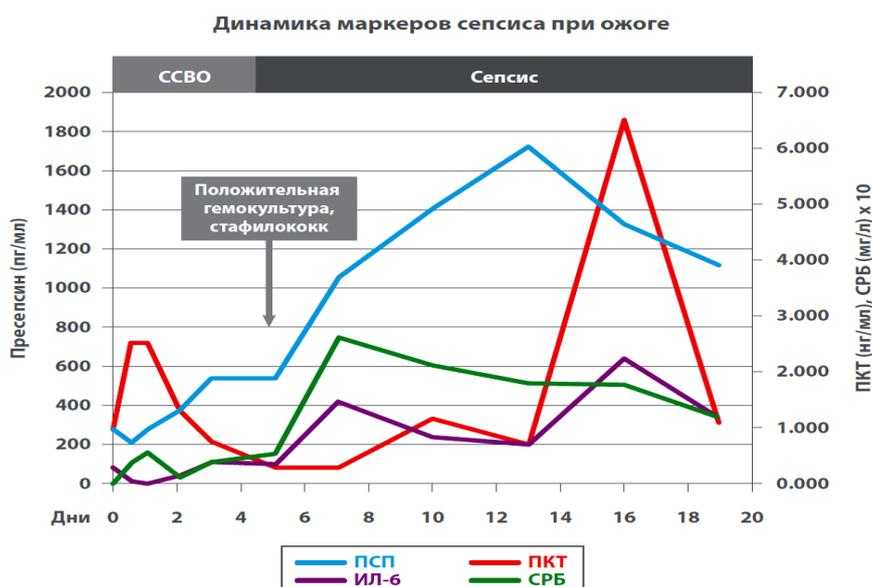


Рис. 12. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге, клинический случай [46].

В специальном исследовании наблюдались пациенты (n=37), поступившие в ожоговый центр, у 26 (70%) развился сепсис, 11 – без сепсиса [67]. Медианные уровни (2,5-97,5 процентиля) составляли:

у септических / несептических пациентов:

- для ПСП (пг/мл) – 847 (207-12364) против 332 (64-1523),
- для ПКТ (нг/мл) – 2,04 (0,206-87,4) против 0,293 (0,034-10,55);

у не выживших / выживших пациентов:

- ПСП – 935 (155-18514) против 468 (93-1710),
- ПКТ – 3,631 (0,93-80,687) против 0,539 (0,0647-14,845).

Оптимальные пограничные уровни для дискриминации между септическими и асептическими ожоговыми пациентами составляли:

- для ПСП – 525 пг/мл, чувствительность – 77,3%, специфичность – 76,4%, положительное предиктивное значение – 72,3%, отрицательное – 80,7%, AUC ROC – 83,4% (79,6-86,8);

- для ПКТ – 0,759 нг/мл, чувствительность – 75,7%, специфичность – 78,6%, положительное предиктивное значение – 73,6%, отрицательное – 80,3%, AUC ROC – 84,7% (81-87,9).

Параллельное измерение ПСП и ПКТ повышало чувствительность до 93,2% и положительное предиктивное значение до 91,5%.

Весьма показательными оказались данные по мониторингу ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов. Момент манифестации сепсиса определялся согласно дате взятия образцов (кровь, кожные смывы), которые потом дали положительные результаты при микробиологическом анализе.

Оказалось, что уровни ПСП начинали повышаться за 2 дня до проявления сепсиса, в то время, как уровни ПКТ повысились только в день его манифестации.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- за 3 дня до манифестации сепсиса – 343 (57-1711);
- за 2 дня до манифестации – 387 (115-1055);
- за 1 день – 447 (97-874);
- в день манифестации – 650 (148-2100),

Уровни ПКТ (нг/мл) составляли:

- за три дня до манифестации – 0,690 (0,082-4,737);
- за 2 дня до манифестации – 0,759 (0,044-3,758);
- за 1 день до манифестации – 0,665 (0,062-3);
- в день манифестации – 0,973 (0,266-16,6), см. Рис. 13.

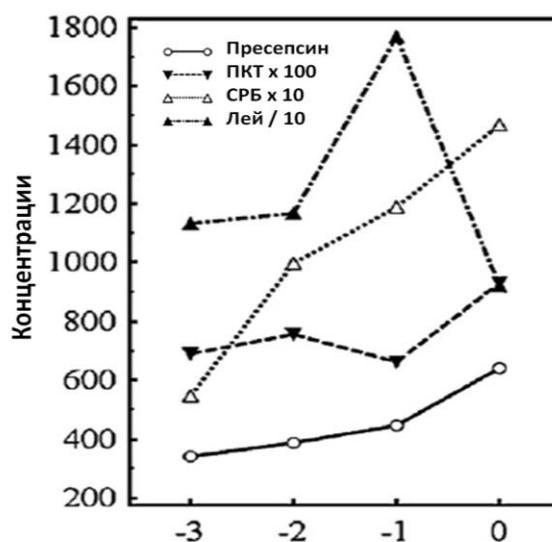


Рис. 13 Мониторинг ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов у ожоговых пациентов. Внизу – дни манифестации сепсиса согласно положительным гемокультурам [67].

В исследовании, проведенном в институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), у септических пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами уровни ПСП (пг/мл) при поступлении составляли 402,7, которые возрастали у не выживших пациентов (n=9) до 6481,1, а у выживших (n=13) – до 2235,46 [61].

Выявлено также, что у выживших пациентов с пневмонией (n=5) уровни ПСП достигали более высоких значений, чем у пациентов без таковой (n=8): 2922,8 против 1801,0 [61].

Существенно, что при «стерильных» ожогах уровни ПСП не повышаются даже транзиторно [26, 46, 67].

ПСП и протеин С – оценка риска развития ДВС-синдрома, индуцированного сепсисом.

Следующая проблема – у 20-40% септических пациентов развивается синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) [68]. Смертность от сепсиса составляет 30-50%, от сепсиса, осложненного ДВС – 63% [69].

При наблюдении септических пациентов (n=82), поступивших в ОИТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, Д-димер, тромбомодулин), значения которых сопоставляли с риском развития ДВС [70]. Оказалось, что предиктивными характеристиками по отношению к риску развития ДВС и степени его тяжести обладала комбинация ПСП (пг/мл) и протеин С (маркер коагуляции). Пограничные уровни обоих маркеров составляли:

- для сепсиса без ДВС: ПСП – 647, протеин С – 47%;
- для сепсиса с ДВС: ПСП – 899, протеин С – 55%, чувствительность – 80,7%, специфичность – 87,5%, положительное предиктивное значение – 90,7%, отрицательное – 75,0%, значения AUC ROC для диагностики сепсиса – 0,913, для диагностики ДВС – 0,880.

Предложены следующие критерии оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС:

- тяжелый: ПСП > 900, протеин С < 45%;
- слабый (mild): ПСП < 650, протеин С > 45%
или 650 < ПСП < 900, протеин С > 55%;
- умеренный: уровни ПСП и протеина С в диапазоне между тяжелым и слабым.

Авторы полагают, что «предложенные диагностические критерии являются очень простыми, удобными в применении и могут использоваться в ОИТ как point-of-care тестирование. Система оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС, полезна для применения в отделениях критических пациентов для проведения ранней терапии ДВС, индуцированного сепсисом» [70].

ПСП в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией.

Следующая проблема – диагностика сепсиса, связанного с лейкопенией, в частности, у онкогематологических пациентов, находящихся на химиотерапии.

Как указывалось, ПСП образуется путем специфического протеолиза рецептора макрофагов CD14. Может ли ПСП быть маркером сепсиса у пациентов, находящихся в состоянии агранулоцитоза, у которых сепсис развивается в 30% случаев?

При наблюдении педиатрических онкологических пациентов (n=37) с фебрильной нейтропенией (абсолютное количество нейтрофилов < $0,5 \times 10^9/\text{л}$) было обнаружено, что у пациентов с сепсисом (положительные гемокультуры) по сравнению с пациентами с лихорадкой неясного генеза (отрицательные гемокультуры) уровни ПКТ (нг/мл, медиана) были повышены (0,83 против 0,27), однако уровни ПСП (пг/мл, медиана) достоверно не различались (401 против 356) [71].

Принципиально другие данные были получены, когда в Гематологическом научном центре (Москва) при наблюдении взрослых онкогематологических пациентов (n=27) с лейкопенией (лейкоциты < $0,5 \times 10^9/\text{л}$) [72]. Из них 15 пациентов были с септическим шоком и 12 – без инфекционных осложнений. Показано, что у пациентов с септическим шоком (по сравнению с таковыми без инфекций) уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ были повышены.

Особый интерес представляла кинетика указанных маркеров при развитии септического шока. В первый день развития септического шока уровни ПСП (пг/мл) у выживших и не выживших пациентов не различались. Однако, на 2, 3 и 7 день у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у не выживших и составляли (пг/мл,

медиана): на 2-й день – 2208 против 4790, на 3-й – 2085 против 4920 и на 7-й день – 993 против 7972 (Рис. 14). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитромбина III в плазме, длительностью ХШа зависимого фибринолиза и с показателями по шкалам SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

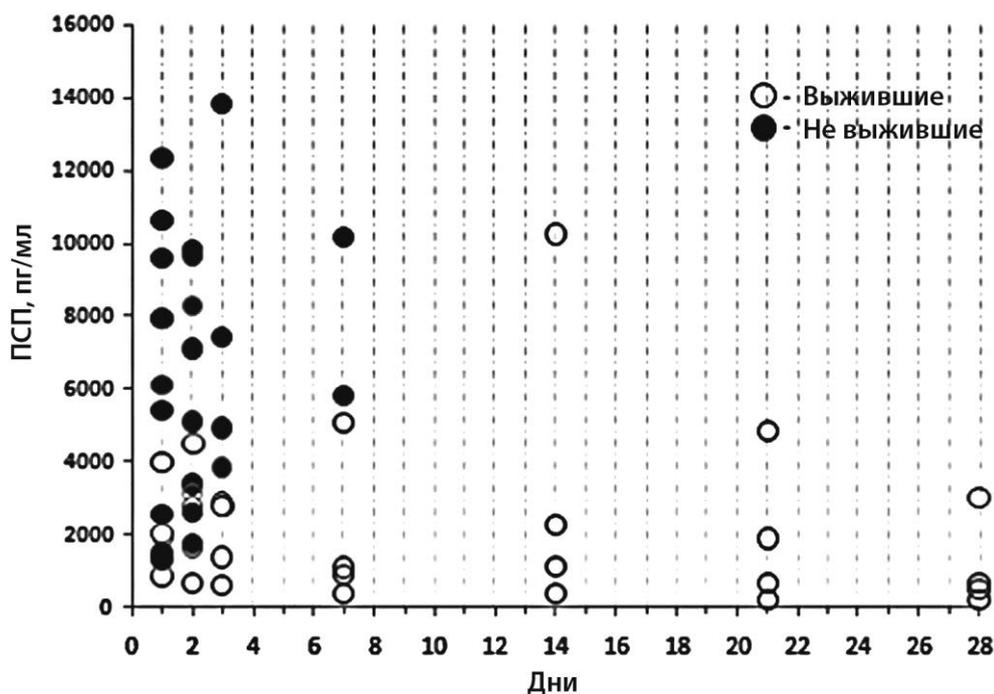


Рис. 14. Кинетика ПСП у выживших и не выживших септических пациентов с лейкопений [72].

Авторы полагают, что «несмотря на лейкопению, плазменные уровни ПСП могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов» [72].

ПСП при неонатальном и педиатрическом сепсисе.

Какова эффективность ПСП для диагностики неонатального сепсиса? Как известно, в первые 24-48 ч после рождения как у доношенных, так и у недоношенных новорожденных уровни ПКТ и СРБ повышены и при отсутствии инфекции [73].

При исследовании критических больных недоношенных новорожденных (n=26, гестационный возраст – 26-36 недель), поступивших в первый день после рождения в отделение интенсивной неонатальной терапии с различными тяжелыми заболеваниями (без сепсиса), было показано, что уровни ПСП (пг/мл) составляли: средний – 643,1, медиана – 578. Связи между гестационным возрастом (26-36 недель) и уровнями ПСП обнаружено не было. Авторы считают, что «указанные концентрации ПСП целесообразно использовать как референтные уровни для недоношенных новорожденных с гестационным возрастом 26 - 36 недель» [74].

В другом исследовании при измерении в пуповинной крови у здоровых новорожденных (n=64) средний уровень ПСП (пг/мл) составлял 953 ± 419 (661-1114). На третий день средний уровень ПСП (измеренный в 23 пробах) составил 741 ± 316 (490-937) [75].

При наблюдении новорожденных с сепсисом (n=27) и новорожденных без сепсиса (n=18), но с перинатальными факторами риска или с симптомами, характерными для инфекции, было установлено, что средние уровни ПСП (пг/мл) при сепсисе составляли 1772

± 1009 , без сепсиса – 556 ± 158 . Авторы полагают, что «измерение пресепсина в цельной крови новорожденных может использоваться для ранней диагностики сепсиса» [76].

Весьма показательны результаты, полученные при наблюдении новорожденных ($n=188$), из которых 124 были с сепсисом, 64 – без сепсиса [77]. Пограничные уровни для выявления сепсиса в первые три дня составляли: для ПСП (пг/мл) – 781, для ПКТ (нг/мл) – 0,5, для СРБ (мг/л) – 10. Значения чувствительности и специфичности (показатели AUC ROC) для выявления сепсиса в первые три дня составляли:

- в 1 день: ПСП – 0,97; ПКТ – 0,90; СРБ – 0,68;
- во 2 день: ПСП – 0,98, ПКТ – 0,92, СРБ – 0,75;
- в 3 день: ПСП – 0,98, ПКТ – 0,93, СРБ – 0,77.

Авторы полагают, что «ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем ПКТ и СРБ» [77].

В другом исследовании новорожденные ($n=26$, гестационный возраст 26-41 недель) были разделены на группу А (системная инфекция/сепсис, подтвержденные гемокультурами, $n=10$) и группу Б (без сепсиса, $n=16$). ПСП (пг/мл) и СРБ (мг/л) в группе А составляли 2411 и 65 соответственно, в группе Б – 899 и 5,7. Авторы предлагают следующие предварительные референтные уровни ПСП для недоношенных новорожденных: сепсис – 1000-2000, септический шок – 2001-5000, полиорганная недостаточность > 5000 [78].

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: пресепсин», на котором были представлены четыре сообщения, посвященные применению ПСП для диагностики неонатального сепсиса.

В исследовании, проведенном в Детской городской клинической больнице №1 (Нижний Новгород), наблюдались доношенные новорожденные с нормально протекавшим периодом адаптации, поступившие в стационар на второй - третьей неделе жизни по экстренным показаниям, связанным с подозрением на вирусные или бактериальные инфекции [79]. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены две группы пациентов: 1 группа ($n=50$) – с вирусными или локальными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и т.п.); 2 группа ($n=8$) – 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. Взятие крови проводилось в первый час после поступления.

Показано, что уровень ПСП (пг/мл, медиана) в 1 группе составлял: 291,00, 5-й перцентиль – 152,20, 95-й перцентиль – 860,00 пг/мл.

Уровень ПСП во 2 группе был несколько выше – 359,0; 5-й перцентиль – 252,0, 95-й перцентиль – 1302,0. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у одного ребенка второй группы. Таким образом, в данном исследовании были установлены диапазон варьирования уровней ПСП у доношенных детей, поступивших в стационар в позднем неонатальном периоде по экстренным показаниям с проявлениями вирусных или бактериальных инфекций [79].

Весьма интересными оказались результаты измерения ПСП в спинно-мозговой жидкости (СМЖ). Наблюдались новорожденные ($n=25$, возраст 12 ± 7 суток), которым по показаниям со стороны центральной нервной системы (синдром угнетения, судорожный синдром) или в связи с повышением температуры тела без уточненного очага инфекции с целью исключения менингита проводилась люмбальная пункция. В СМЖ исследовались количество и состав клеточных элементов, уровень глюкозы и белка, а также проводилось 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 (пг/мл) в СМЖ оказались следующими: медиана – 139,00, 5-я百分иль – 63,8; 95-я百分иль – 268,75. Так как группа новорожденных 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 детей был диагностирован гнойный менингит.

Ребенок А.: масса тела 3320 г, срок гестации 38 недель, возраст 5 дней, цитоз – 1365 клеток в 1 мкл, 1250 нейтрофилов, ПСП ликвора – 767 пг/мл, ПСП в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок Б.: масса тела 850 г, срок гестации 26 недель, возраст 8 дней, цитоз – 651 клетка в 1 мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора – 717, в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В.: масса тела 3050 г, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз – 222 клетки в 1 мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора – 649, в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E.coli*, гемокультуры отрицательные. Авторы полагают, что «полученные результаты позволяют говорить о повышении уровня ПСП в СМЖ у новорожденных детей с диагнозом гнойный менингит» [80].

В другом исследовании, проведенном в Областной детской клинической больнице (Иркутск), наблюдали детей (n=40, возраст – от 5 мес. до 16 лет) с признаками ССВО. Пациенты были разделены на 2 группы (*контрольная*: терапевтические пациенты с разными нозологическими формами заболевания и *патологическая*: больные с признаками ССВО). Показано, что количество лейкоцитов $> 12 \times 10^9$ /л определялось у 97,3% пациентов с признаками ССВО, в контрольной группе – у 56,2% пациентов – $< 6 \times 10^9$ /л. В контрольной группе уровни ПСП (пг/мл) составляли 149-365, в группе с ССВО – от 414 до 3134 (в зависимости от тяжести состояния). Во всех случаях была показана корреляция между высокими уровнями ПСП (от 673 до 3105) и положительными гемокультурами. Авторы полагают, что «определение ПСП у больных детей с признаками системного воспалительного процесса имеет раннюю диагностическую и клиническую ценность» [81].

Для определения предоперационных уровней ПСП у кардиохирургических пациентов детского возраста в Научном центре сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н Бакулева (Москва), были обследованы дети (n=39) с врожденными пороками сердца. Все пациенты были поделены на две группы в зависимости от возраста: 1 группа (n=20), средний возраст 5 (3-7) мес., ПСП (пг/мл, средний уровень) – 194 (163-250); 2 группа (n=19), средний возраст 10 (9-11) мес., ПСП – 283 (194-335), эти различия были статистически достоверными. Авторы полагают, что «для детей первого года с врожденными пороками сердца указанные уровни ПСП могут быть использованы как референтные для последующего выявления послеоперационных инфекционных осложнений» [82]. В таблице 3 представлены предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

Табл. 3. Уровни ПСП (пг/мл) в крови и в СМЖ у новорожденных и детей.

Пациенты	без сепсиса	сепсис	источник
ПСП в крови -----	-----	-----	-----
Новорожденные:			[75]
1-й день	953 (\pm 419)	н/д*	
3-й день	741 (\pm 316)	н/д	
Новорожденные	556 \pm 158	1772 \pm 1009	[76]
Новорожденные (26 - 41 недель гестации)	899	2411	[78]
Критические больные недоношенные новорожденные (26 - 36 недель гестации)	643,1	н/д	[74]

Новорожденные	НД	>781 пг/мл	[77]
Доношенные новорожденные (возраст 12,2 ± 7,1 дней)	291,00 (медиана)	н/д	[79]
Дети (возраст 5 мес. - 16 лет)	365	673 - 3015	[81]
Дети с врожденными пороками сердца: возраст 3 - 7 мес. возраст 9 - 11 мес.	194 (163-250) 283 (194- 335)	н/д н/д	[82]
ПСП в СМЖ	Без менингита	С менингитом	[80]
Доношенные новорожденные (возраст 12 ± 7 суток)	139,00	649 - 717	

* н/д – нет данных

Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне от 300 до 500 может быть характерным для неинфекционного ССВО. Имеет ли клиническое значение ПСП в этом диапазоне?

ПСП и оценка риска преждевременных родов.

Принято считать, что длительный конфликт матери и плода (feto-maternal conflict) может приводить к активации воспалительных процессов, связанных с преждевременными родами. Как указывалось, повышение ПСП в диапазоне до ~ 500 пг/мл характерно для «неинфекционного» ССВО.

Наблюдались беременные женщины (n=60, 34 и 37 недели гестации), имевшие признаки риска преждевременных родов, контрольная группа – с нормальной беременностью (n=61). Признаков системных инфекций в обеих группах зафиксировано не было [83].

При этом медианные уровни ПСП (пг/мл) составляли при нормальной беременности:

- 10 неделя, n=25 – 0,273 (0,00-3,230);
- 20-22 неделя, n=15 – 95,35 (25-128,25);
- 37-41 неделя, n=12 – 143,50 (106,75-175,8);

при риске преждевременных родов:

- 24-32 неделя, n=60 – 454,0 (262,0-569,5).

При этом самые высокие уровни ПСП были в тех случаях, когда преждевременные роды имели место в течение 48 ч после измерения ПСП.

В целом, отношения рисков преждевременных родов при повышенном ПСП составляли: в течение 48 ч после измерения – 28,7 (9,3-57,8); до 34-й недели – 13,5 (3,3-54,7); до 37-й недели – 4,0 (1,37-11,7).

Уровни AUC ROC для предсказания преждевременных родов при этом составляли: в течение 48 ч – 0,863; до 34-й недели – 0,791; до 37-й недели – 0,788. Другие проверенные маркеры (высокочувствительный СРБ, ИЛ-6, и кальпротектин (MRP 3/14) подобными предиктивными характеристиками не обладали.

В целом, «повышенная концентрация ПСП в сыворотке матери является важным и независимым фактором риска преждевременных родов. При этом пограничный уровень ПСП в сыворотке матери, связанный с преждевременными родами, составляет 623,5 пг/мл».

Особо эффективным оказался метод оценки риска преждевременных родов, включающий измерение уровней ПСП и проведение трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. Показано: при параллельном измерении ПСП и цервикометрии: отношения рисков преждевременных родов составляют:

- в течение 48 ч – 50,4 (51-571);
- до 34-й недели – 105 (8,5-1290);

- до 37-й недели – 33,0 (2,3-324).

В целом, «укорочение шейки матки согласно данным трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии менее чем на 18 мм и повышение ПСП более 623,5 пг/мл свидетельствуют о высоком риске преждевременных родов» [83].

ПСП – маркер инфекционного ревматоидного артрита.

Весьма показательны результаты исследований по выяснению диагностической роли ПСП при развитии тяжелых инфекционных осложнений, связанных с заболеваниями различной этиологии.

В исследование были включены пациенты (n=25) с ревматоидным артритом (РА), осложненным бактериальной инфекцией, 34 пациента с тяжелым РА и 34 здоровых индивида. Пациенты с РА, у которых были выявлены патоген, были обозначены как iРА (infection); пациенты с тяжелым РА, но без инфекции – как fРА (flare – гореть ярким пламенем).

Уровни ПСП (пг/мл) составляли: при iРА – $2088,4 \pm 4243,7$; при fРА – $319,3 \pm 321,8$ пг/мл; в контроле – $136,0 \pm 57,0$. При iРА ПСП коррелировал с уровнями СРБ, при fРА – не коррелировал. Существенно, что при терапии iРА уровни ПСП и СРБ снижались, а при терапии fРА снижался СРБ, но не уровни ПСП.

Диагностическая эффективность ПСП для диагностики инфекционного РА согласно значениям AUC ROC, составляла 0,817, что указывало «на эффективность измерения уровней ПСП для диагностики инфекционного ревматоидного артрита» [84].

ПСП в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени.

Наблюдались пациенты (n=25) с циррозом печени, измерения проводили для выявления бактериальной инфекции при поступлении и для мониторинга терапии: через 48, 96 и 144 ч и через 15 дней. У 16 пациентов уровни ПСП (пг/мл, среднее значение) составили 1854 ± 1744 . Через $72 \pm 4,8$ ч микробиологические тесты подтвердили наличие инфекций у всех 16 пациентов. При мониторинге у 5 (31%) пациентов через 24 и 48 ч ПСП оставался неизменными, эти пациенты не реагировали на эмпирическую антибиотикотерапию, после получения результатов антибиотикограммы терапия была изменена. Авторы полагают, что «измерение уровней ПСП имеет 100% специфичность по отношению к гемокультурам и может применяться для выявления инфекционных осложнений цирроза печени и мониторинга его терапии» [85].

Спонтанный бактериальный перитонит (СБП) – наиболее частое и опасное осложнение у пациентов с циррозом печени, связанным с вирусным гепатитом С. Наблюдались пациенты (n=30) с хроническим гепатитом, имевшие асциты, из них 10 (группа I) имели стерильные асциты, 20 (группа II) – СБП. Концентрации ПСП (пг/мл, средние значения) составляли: при стерильном асците – $148,6 \pm 34,9$; при СБП – $3473,0 \pm 1911,6$; медиана – 4621,5. У пациентов с СБП также измеряли ПСП через 10 дней после начала антибактериальной терапии, при этом уровни ПСП оказались сниженными и составляли: средний – $673,4 \pm 245,0$, медиана – $3473 \pm 1911,6$. Смертность в группе с СБП составила 20% (4 случая из 20), у не выживших уровни ПСП составляли: средний – 4631, медиана – 3915.

По мнению авторов, «ПСП может быть полезным маркером для ранней диагностики спонтанного перитонита у пациентов с циррозом, так как ПСП имеет 100% специфичность для выявления спонтанных перитонитов и у таких пациентов достоверно коррелирует с исходами» [86].

ПСП – маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита.

В предварительное исследование были включены пациенты (n=18) с панкреонекрозом. С момента заболевания у всех пациентов измерялись уровни ПСП и ПКТ. У 14 пациентов ПКТ повышался, начиная со 2-5-го дня заболевания. У 8 из этих пациентов было повышение ПСП, именно у этих пациентов в последствие были диагностированы гнойно-септические осложнения: абсцесс поджелудочной железы (n=2), флегмона поджелудочной железы (n=2), забрюшинная флегмона (n=1), пневмония (n=4). Клинические признаки этих осложнений проявлялись на $1,8 \pm 0,3$ дня позже, чем повышение ПСП. У 6 пациентов с повышенным ПКТ и нормальным ПСП отмечались признаки ССВО и интоксикации (APACHE II > 24), но без гнойно-септических осложнений. Полагается, что «ПСП – более чувствительный маркер гнойно-септических осложнений панкреонекроза, чем ПКТ, ПСП повышается раньше клинических проявлений гнойно-септических осложнений» [87].

Диагностическая роль ПСП при сепсисе и остром повреждении почек

Сепсис – наиболее частая причина развития ОПП. Более того, накапливаются данные, что у пациентов, находящихся в ОИТ по поводу исходно асептического ОПП, с высокой частотой развивается сепсис. Крайне существенно, что между тяжестью исходного сепсиса и тяжестью последующего ОПП и, наоборот, между тяжестью исходного ОПП и тяжестью последующего сепсиса, существует прямая зависимость. Чем тяжелее исходный сепсис – тем более высокий риск развития тяжелого ОПП, и наоборот [88-91].

Имеет ли ПСП клинические значения ПСП для выявления сепсиса при ренальной дисфункции? Не будет ли ПСП в таких клинических ситуациях повышаться в основном за счет снижения почечного клиренса, а не за счет системной инфекции?

При наблюдении пациентов (n=144), поступивших ОИТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было связано со слегка повышенным ПСП (пг/мл) до 470, при СКФ ≥ 60 мм/1,73м², уровень ПСП составлял 386 пг/мл [92].

В другом исследовании в течение 1 года наблюдались септические пациенты (n=20), перенесшие сердечно-сосудистую хирургию и находившиеся на гемодиализе, контроль (n=10, здоровые индивиды). Уровни ПСП (пг/мл) у пациентов с сепсисом составляли 4368 ± 3088 против $694,1 \pm 239,1$ в контроле. При этом уровни ПСП и ПКТ (нг/мл) после гемодиализа не изменялись. Разницы в уровнях ПСП и ПКТ между выжившими и не выжившими не наблюдалось: ПСП – $4184,1 \pm 3039,5$ против $4593,5 \pm 3316,2$; ПКТ – $9,66 \pm 17,55$ против $14,93 \pm 20,54$ [93].

Интересными оказались результаты наблюдения пациентов (n=254), поступивших в ОИТ с подозрением на сепсис и с другими заболеваниями, в частности, с острым повреждением почек (ОПП). Оказалось, что при поступлении уровни ПСП (пг/мл, медиана) и значения AUC ROC составляли:

- без сепсиса и без ОПП (n=78), ПСП – 406 (6-4374);
- сепсис без ОПП, (n=37) – 1065 (86-9960). AUC ROC – 0,789;
- ОПП без сепсиса (n=14) – 1607 (454-8516);
- сепсис и ОПП (n=27) – 1523 (293-16764), AUC ROC – 0,593.

Был сделан вывод, что тяжелая ренальная дисфункция снижает диагностическую точность ПСП для диагностики сепсиса [94].

Затем, в продолжение предыдущего исследования наблюдались пациенты (n=629), поступившие в ОИТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены две группы, с ОПП и без ОПП. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса для ПСП и ПКТ составляли: без ОПП – 0,883 и 0,870 соответственно; с ОПП – 0,669 и 0,804. Однако после нормирования (деления) значений AUC ROC у группы ОПП + сепсис на уровни креатинина, значения AUC ROC стали составлять 0,828 и 0,852 соответственно. Авторы

полагают, что «оптимальными пограничным уровнями ПСП и ПКТ для диагностики сепсиса у пациентов с острой ренальной недостаточностью являются: для ПСП – 409 мг/мл/креатинин, чувствительность – 66,0%, специфичность – 91,7% и для ПКТ – 1,5 мг/мл/креатинин (чувствительность – 63,5% и специфичность – 95,8%) соответственно [95].

Существенно, что проблемы диагностики сепсиса при ОПП существуют и у ПКТ. Недавно проведенный мета-анализ (201 исследование, n=803, 255 эпизодов бактериальной инфекции) показал, что суммарная чувствительность ПКТ для выявления сепсиса при тяжелой ренальной дисфункции составляет 73% (54-86%), а для СРБ – 78% (52-83%), а суммарная специфичность для ПКТ – 88% (79-83%) и для СРБ – 84% (52-86%). Полагается, что «для диагностики системной инфекции у пациентов с повреждением почек ПКТ и СРБ имеют низкую чувствительность, но приемлемую специфичность. Учитывая низкое отрицательное предиктивное значение этих маркеров, их пригодность для исключения сепсиса при ОПП остается под вопросом» [96].

Более того, для диагностики сепсиса при ренальной дисфункции нужны также как и при хирургии, более высокие пограничные уровни. Так, при наблюдении пациентов (n=276), перенесших плановую кардиохирургию, у 67 была выявлена инфекция, а у 75 (27%) – ренальная дисфункция. У пациентов с инфекцией ПКТ был повышен, но еще больше повышен он был при инфекции и ренальной дисфункции одновременно. Для пациентов только с инфекцией пограничный уровень ПКТ (мг/мл) составлял 0,80; при инфекции и ренальной дисфункции – 2,57 [97].

В недавнем мета-анализе регистров (n=1331) было установлено, что пограничные уровни ПКТ для выявления сепсиса повышаются со снижением СКФ. Так, средние значения ПКТ (мг/мл) для выявления сепсиса (положительные гемокультуры) составляли:

- при СКФ ≥ 60 мл/мин (n=836) – $1,7 \pm 6,8$, пограничный уровень – 0,37;
- при СКФ $30 < 60$ (n = 481) – $6,6 \pm 17,5$, пограничный уровень – 1,06;
- при СКФ < 30 (n = 497) – $12,6 \pm 25,9$, пограничный уровень – 2,50 [98].

Таким образом, учитывая, что у пациентов ОНТ и ОИТ весьма часто имеют место нарушения ренальной функции, при диагностике сепсиса необходимо, принимать в расчет количественные показатели этих нарушений. К сожалению, четких и согласованных рекомендаций, как это делать, пока нет.

Исследования диагностической полезности ПСП для оценки риска развития сепсиса при ренальной дисфункции имеют практическое и научное значение, которое трудно переоценить.

ПСП: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации.

Развитие ренальной дисфункции – одна из причин необходимости применения методов экстракорпоральной очистки для гемокоррекции у септических пациентов.

Эффективность продленной вено-венозной гемофильтрации (ПВВГФ) сильно зависит от своевременной диагностики сепсиса и, в частности, от своевременности показаний к ее началу. Некоторые маркеры сепсиса имеют теоретическую возможность удаления из сосудистого русла через мембрану гемофильтра. В связи с этим на самых ранних этапах интенсивной терапии могут возникнуть затруднения с интерпретацией результата мониторинга течения сепсиса. ЛПС играет важнейшую роль в патогенезе сепсиса и полиорганной недостаточности, что требует разработки специфических и неспецифических методов его удаления из сосудистого русла, снижения его эндогенной продукции и транслокации эндотоксина. Показания к применению ЛПС-сорбции базируются на высоких значениях липополисахаридемии при эффективности хирургической санации очага или очагов инфекции.

При исследовании, проведенном в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко (Нижегород) у 11 пациентов с абдоминальным сепсисом при проведении ЛПС-сорбции измерялись уровни ПСП [99]. Обнаружено, что у всех пациентов высокие уровни ПСП коррелировали с высокими значениями ЛПС грамотрицательных бактерий и с уровнями СРБ, у двух пациентов уровни ПКТ были менее 2 нг/мл. После ЛПС-сорбции уровни ПСП снизились с 2149 до 970 пг/мл, ЛПС – с 318 пг/мл до 117 пг/мл. Однако уровни ПКТ и СРБ за время ЛПС-сорбции не изменились. У 2 больных в связи с сохраняющейся активностью очага инфекции повторный рост ЛПС сопровождался нарастанием ПСП, что определило показания для продолжения селективной детоксицирующей терапии. Существенно, что снижение уровней ПСП и ЛПС сопровождалось коррекцией гемодинамических, дыхательных и почечных дисфункций со снижением потребности в инотропной стимуляции, инфузионной терапии, ростом дыхательного коэффициента и диуреза. Авторы полагают, что «контроль пресепсина во время селективной ЛПС-сорбции дополнительно обосновывает детоксицирующую тактику и позволяет контролировать ее эффективность» [99].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном этой же группой авторов, в первые послеоперационные сутки у 21 больного с абдоминальным сепсисом различной этиологии были получены аналогичные результаты [100]. Исходно у всех пациентов были выявлены высокие уровни ПСП, что определяло высокую вероятность летального исхода. В течение первых 12 ч интенсивной терапии при проведении ПВВГФ средние уровни ПСП достоверно снизились. При этом в фильтрате уровень ПСП составлял примерно 10% от его концентрации в крови, притекающей к гемофильтру. Авторы полагают, что «одним из патофизиологических механизмов регресса пресепсинемии при ранней ПВВГФ является восстановление транскапиллярного обмена и соответственно снижение активности транслокационных процессов» [100].

ПСП при пульмонарных инфекционных патологиях.

Наблюдались пациенты (n=359), поступившие в ОНТ с внебольничной пневмонией (ВБП), тяжесть которой, наряду с другими показателями, оценивали по шкале оценки тяжести внебольничной пневмонии CURB65. У 214 пациентов была диагностирована тяжелая ВБП – ТВБП.

При ТВБА и ВБА уровни ПСП (пг/мл, медиана) составляли: 689,0 (395,5-1225,5) против 400,0 (231,5-691,5).

При этом у не выживших и выживших (наблюдение 28 дней) уровни ПСП составляли:
- при ВБП – 588,0 (333,0-891,0) против 361,0 (218,0-589,0);
- при ТВБП – 781,0 (437,0-1427,0) против 520,0 (352,0-1014,5).

Высокие баллы по шкале CURB65 были независимым предиктором острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), а высокий ПСП – независимым предиктором ДВС. Комбинация CURB65 + ПСП была более сильным предиктором 28-дневной смертности, ТВБП и развития ДВС, чем CURB65 и уровни ПСП по отдельности. Более того, ПСП был более сильным предиктором ДВС, чем CURB65 и количество лейкоцитов. Авторы полагают, что «ПСП – более ценный маркер для предсказания тяжести и исходов у пациентов ОНТ с ВБП, а комбинация ПСП и CURB65 значительно повышает указанные предиктивные характеристики» [101].

Особого упоминания заслуживает клинический случай наблюдения пациента с муковисцидозом на стадии обострения хронического обструктивного слизисто-гнойного бронхита [102].

Больной Л., 21 год. Диагноз – муковисцидоз, смешанная форма (с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы). Диагноз подтвержден генетически. Находился на постоянной ферментной, противовоспалительной, ингаляционной терапии.

При поступлении: хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Интермиттирующая колонизация. Септическое состояние. Гемокультуры *отрицательные*. В мокроте – условно-патогенная полирезистентная микрофлора. Исходная терапия: аминокапроновая кислота, амоксиклав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, р-р Рингера, урсосан. С учетом выраженной инфекционно-воспалительной картины были проведены измерения в крови ПСП и СРБ.

Учитывая значительно повышенные уровни ПСП, срочно проведена замена амоксиклава на тиенам. Результаты мониторинга эффективности терапии с помощью ПСП представлены на Рис. 15 [102].



Рис. 15. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Из-за отказа пациента от антибиотикотерапии (АБТ) (06.12.2013 г. в 07:30) очередная доза тиенама была подана (в/в струйно) с задержкой на 4 часа – в 11:30 ч. При адекватной терапии ПСП за 10,5 ч снизился с 3817 до 242 пг/мл; из-за прекращения подачи антибиотика на 4 ч в течение следующих 24 ч имело место транзитное повышение ПСП до 1654 пг/мл [102].

Отметим, что в случае данной патологии повышенные в крови уровни ПСП имели место при отрицательных гемокультурах, но при наличии условно-патогенной полирезистентной микрофлоры в мокроте [102].

Напомним, что при гнойном менингите новорожденных уровни ПСП в СМЖ были повышены, а в крови – нет, при этом гемокультуры были отрицательными, а результаты микробиологического анализа СМЖ – положительными [80].

Всё это еще раз подчеркивает научную и практическую актуальность исследований механизмов повышения ПСП и их диагностического значения.

ПСП при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме.

Воспаление играет главную роль в патогенезе атеросклероза и патофизиологии острых коронарных событий. Недавние исследования показали, что, в частности, экспрессия рецептора TLR4, связанного с циркулирующими моноцитами CD14 + также может играть кардинальную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Так, активация моноцитов может происходить при ишемии, гипоксии, при расширении левого

желудочка. В специальном исследовании наблюдали пациентов (n=60), поступивших в ОНТ с острой сердечной недостаточностью (ОСН), у которых измерялись ПСП и NT-proBNP. Пациенты с инфарктом миокарда или с сепсисом из исследуемой группы были исключены.

При поступлении уровни NT-proBNP варьировали в диапазоне 361-27287 нг/л, за период наблюдения 2 года 24 (41,7%) пациента умерли. У выживших и не выживших исходные уровни ПСП (пг/мл) составляли – 763 (601-1144) против 1141 (1069-1712), ПКТ (нг/мл) – 0,022 (0,02-0,037) против 0,044 (0,02-0,13); СРБ (мг/л) 13,1 (3,8-25,3) против 25,1 (7,28-62,0); NT-proBNP – 5453 (1901-6919).

Значения AUC ROC для прогнозирования неблагоприятных исходов при ОСН составляли: для ПСП – 0,789, для ПКТ – 0,667, для СРБ – 0,640, для NT-proBNP – 0,607. Авторы отмечают: «неожиданно обнаружено, что ПСП – наилучший прогностический маркер для предсказания смертности у пациентов, поступивших в ОНТ с диагнозом ОСН» [103].

В следующем исследовании наблюдались; здоровые добровольцы (n=112), пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) низкой тяжести (n=40) и пациенты с загрудинной болью и диспноэ (n=106) [104]. При выписке диагнозы составляли: 17 пациентов – нестабильная стенокардия, 29 – ИМ без элевации ST-сегмента (ИМБСТ), 60 – ОСН.

Уровни ПСП (пг/мл) составляли:

- контроль, 95-я перцентиль – 258 (237-276),
99-я перцентиль – 304 (288-320);
- при ХСН – 198 (173-221);
- при нестабильной стенокардии – 435 (321-610);
- при ИМБСТ – 715 (503-1015);
- при ОСН – 1009 (723-1501).

Для нестабильной стенокардии значение AUC ROC составляло 0,992, для ИМБСТ – 0,982. При пограничном уровне ПСП 304 пг/мл чувствительность для диагностики ИМБСТ составляла 100%, специфичность 98,2%. Авторы полагают, что «уровни ПСП имеют сильную связь с тяжестью кардиальных заболеваний и отражают течение воспалительного процесса в патогенезе кардиоваскулярной патологии» [104].

Существенно, что и ПКТ повышается при кардиальных патологиях, притом не только при острых, но и при хронических. Вот некоторые примеры.

При наблюдении в течение 3,6 лет пациентов (n=2131) с заболеваниями коронарных артерий оказалось, что при кардиоваскулярной смертности уровни ПКТ (нг/мл) составляли 0,021 (0,012-0,036) против 0,015 (0,010-0,023) при благоприятных исходах. У пациентов с ОКС ПКТ составлял 0,016 (0,011-0,027) против 0,014 (0,009-0,014) при нестабильной стенокардии [105]. Показательна кинетика ПКТ при поступлении (n=60) с симптомами ОИМ. ПКТ (нг/мл, медиана) при поступлении составлял 1,3; через 12-24 ч – 3,57 (2,89-4,55). При этом ПКТ повышался раньше, чем КК-МБ. Снижение ПКТ до < 0,5 нг/мл наблюдалось на 7-й день [106].

Показательны результаты наблюдения кардиологических пациентов (n=52), поступивших в ОИТ. Из них: 4 – с кардиогенным шоком после ИМСТ; 15 – с неосложненным ИМСТ; 24 – с ИМБСТ или с нестабильной стенокардией. Инфекции были исключены у всех пациентов.

Уровни ПКТ (нг/мл) и СРБ (мг/л) составляли:

- при ИМБСТ: ПКТ – 0,04 (0,03-0,05), СРБ – 8,0 (7,0-17,0);
- при ИМСТ: ПКТ – 0,05 (0,04-0,19), СРБ – 20,0 (9,0-139,0);
- при кардиогенном шоке: ПКТ – 6,61 (1,07-35,90), СРБ – 86,5 (28,8–231,0) [107].

Таким образом, при диагностике сепсиса у пациентов с сердечно-сосудистыми патологиями следует учитывать, что тяжесть указанных патологий может быть связана с повышением уровней маркеров сепсиса вне зависимости от наличия системных инфекций.

Заключение.

1. ПСП – это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций.

2. Механизм продукции ПСП при индукции сепсиса и его течения отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ и СРБ.

3. Механизм продукции ПСП связан преимущественно с активацией фагоцитоза, детали этого механизма и роль ПСП в патогенезе системных инфекций мало изучены.

4. При развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса и независимо от их повышения или снижения.

5. ПСП со 100% надежностью, впоследствии подтверждаемой гемокультурами:

а) диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию и

б) прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.

6. При мониторинге сепсиса ПСП, в отличие от других маркеров:

а) надежно отражает реальную динамику его тяжести;

б) быстро и адекватно изменяется в зависимости от эффективности терапии;

в) прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики сепсиса и уровни ПКТ временно нормализуются.

7. При хирургии, травмах и ожогах в отсутствие присоединения инфекции ПСП не повышается.

8. ПСП также повышается при инфекционных осложнениях таких патологий, как: пневмония, обструктивный гнойно-слизистый бронхит, при гнойно-септических осложнениях острого панкреатита, при септическом шоке при лейкопении, при ревматоидном артрите, циррозе печени, в частности, вызванном вирусом гепатита С и, вероятно, при некоторых других заболеваниях.

9. Результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что ПСП – весьма эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.

10. Предварительные результаты позволяют считать, что ПСП весьма перспективный маркер инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Литература.

1. Moore LJ, Moore FA, Todd SR, Jones SL, Turner KL, Bass BL. Sepsis in general surgery: the 2005-2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg.* 2010; 145(7):695-700.
2. Kumar G, Kumar N, Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest.* 2011;140(5):1223-31.
3. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med.* 2012;40(3):754-61.
4. Namas R, Zamora R, Namas R, et al. Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care.* 2012;27(3):314.e1-11.
5. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence.* 2014;5(1):4-11.
6. Horeczko T, Green JP, Panacek EA. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2014;15(3):329-36.
7. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-1310.
8. Moore LJ, Moore FA, Todd SR et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg,* 2010;145(7):695– 700.
9. Moore LJ, Moore FA. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med* 2013;28(2):107–117.
10. Hartman ME, Linde-Zwirble WT, Angus DC et al, Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis . *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):686-93.
11. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med.* 2006;34(6):1589-96.
12. Kumar A, Ellis P, Arabi Y et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009;136(5):1237-48.
13. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009; 37:2290-8.
14. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
15. Samraj RS, Zingarelli B, Wong HR. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013;40:358-65.
16. Reinhart K, Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011;27:253-63.
17. Vincent JL, Donadello K, Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27:241-51.
18. Christ-Crain M, Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly,*2005,135,451-460.
19. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2008, 6 (25), 46-52.
20. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал. 2009, 1 (26), 34-48.
21. Ingram N, Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *JICS,*2013,14,3,226-30.
22. Biller K, Fae F, Germann R et al. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Laboratoriums Medizin* 2012,35,6,1-6.
23. Meisner M. Update on Procalcitonin Measurements. *Ann Lab Med.* 2014;34(4):263-273.
24. Sridharan P, Chamberlain RS. The efficacy of procalcitonin as a biomarker in the management of sepsis: slaying dragons or tilting at windmills? *Surg Infect (Larchmt).* 2013;14(6):489-511.
25. 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;11(5):234-8.
26. Endo S, Takahashi G , Shozushima T et al. Usefulness of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) as a Diagnostic Marker for Sepsis. *JJAAM.* 2012;23:27-38.

27. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум, Научно-практический журнал 2012, № 2 (42), 56- 62.
28. Agilli M, Sener I, Yesildal F et al, A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. *J Investig Biochem.* 2012;1(1):55-57.
29. Faix JD, Presepsin — The new kid on the sepsis block, *Clin Biochem.* 2014;47(7-8):503-4).
30. Pizzolato E, Ulla M, Galluzzo C et al. Role of presepsin for the evaluation of sepsis in the emergency department. *Clin Chem Lab Med.* 2014 Jun 4 [Epub ahead of print].
31. Zou Q, Wen W, Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. *World J Emerg Med,* 2014,5,16-19.
32. Окамура И, Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. «Лаборатория», 2014, N1, с. 9-10.
33. Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense. *Eur J Clin Invest* 2000;30:167–79.
34. Bas S, Gauthier BR, Spenato U, et al. CD14 is an acute phase protein. *J Immunol* 2004;172:4470–4479.
34. Savedra R Jr, Delude RL, Ingalls RR, et al. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. *J Immunol* 1996;157:2549–54.
35. Sellati TJ, Bouis DA, Kitchens RL, et al. *Treponema pallidum* and *Borrelia burgdorferi* lipoproteins and synthetic lipopeptides activate monocytic cells via a CD14-dependent pathway distinct from that used by lipopolysaccharide. *J Immunol* 1998;160:5455–64.
36. Dziarski R, Tapping RI, Tobias PS. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. *J Biol Chem* 1998; 273:8680–90.
37. Klein BS. Role of cell surface molecules of *Blastomyces dermatidis* in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. *Semin Respir Infect* 1997;12:198–205.
38. Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med* 1994;179:269–76.
39. Fan X, Stelter F, Menzel R, Structures in *Bacillus subtilis* are recognized by CD14 in a lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction. *Infect Immun.* 1999;67(6):2964-8.
40. Hasebe A, Mu HH, Washburn LR, Inflammatory lipoproteins purified from a toxigenic and arthritogenic strain of *Mycoplasma arthritidis* are dependent on Toll-like receptor 2 and CD14. *Infect Immun.* 2007;75(4):1820-6.
41. Grunwald U, Krüger C, Westermann J et al. An enzyme-linked immunosorbent assay for the quantification of solubilized CD14 in biological fluids. *J Immunol Methods.* 1992;155(2):225-32.
42. Shirakawa K, Naitou K, Hirose J et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models. *Critical Care* 2010,14(Suppl 2):P19.
43. Dandona P, Nix D, Wilson MF et al. Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(6):1605-8.
44. 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.* 2013;18(6):891-7.
45. Fukui Y, Okamura Y. Clinical performance of a point-of-care assay for measurement of presepsin in patients with bacteremia. *Critical Care* 2013,17(Suppl 4):P58.
46. Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764-9.
47. Liu B, Chen YX, Yin Q et al, Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care.* 2013;17(5):R244.
48. 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.
49. Spanuth E., Ebelt H, Ivandic B, et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin (soluble CD14 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.
50. Spanuth E, Wilhelm J, Loppnow H et al. Utility of PATHFAST Presepsin in Septic Patients Admitted to the Emergency Room. 1st Central and Eastern European Sepsis Forum SepsEast Budapest, September 19-23, 2012.

51. Ulla M, Pizzolato E, Lucchiari M et al. Diagnostic and prognostic value of Presepsin in the management of sepsis in the emergency department: a multicentre prospective study. *Crit Care*. 2013 ;17(4):R168.
52. Romualdo LG, Torrella PE, González MV, Diagnostic accuracy of presepsin (soluble CD14 subtype) for prediction of bacteremia in patients with systemic inflammatory response syndrome in the Emergency Department. *Clin Biochem*. 2014;47(7-8):505-8.
53. Cebreiros-Lopez I, Noguera-Velasco JA , Martinez-Ruiz A et al. Correlation od Presepsin (SCD14-ST) with PCT in critically ill patients: Diagnostics usefulness in Sepsis. *Euro Med Lab* 2013 – poster M097.
54. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M et al. Presepsin (sCD14-ST) in emergency department: the need for adapted threshold values? *Clin Chim Acta*. 2014;427:34-6.
55. 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.
56. Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. *European Patent Application EP 2 711 710 A1*.
57. Sargentini V, Ceccarelli G, D'Alessandro M et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. *Clin Chem Lab Med*. 2014 May 15. [Epub ahead of print].
58. Spanuth E, Giannitsis E. Diagnosis of sepsis and monitoring of weaning from mechanical ventilation in critical ill patients by PATHFAST Presepsin. 20th IFCC-EFLM European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine – 19-23 May 2013 – Milano, Italy, T022.
59. Vodnik T, Kaljevic G, Tadicet T al., Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis . *Clin Chem Lab Med*. 2013;51(10):2053-62. 1-10.
60. 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.
61. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и сотр. Пресеписин в диагностике гнойных осложнений у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой при критических состояниях. *Материалы XV сессии МНОАР 28 марта 2014 г.* С.16-17.
62. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и сотр. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресеписина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология*. 2013 3,30-5.
63. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подоксенов Ю.К и сотр. Использование пресеписина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. *Лаборатория*, 2014 2,56.
64. Полякова И.Н., Андросова М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресеписина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных условиях искусственного кровообращения. VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. Москва, 14 мая 2014. Тезисы.
65. Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, Brunkhorst F. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006;10:R145.
66. Aouifi A, Piriou V, Blanc P et al. Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth*. 1999;83(4):602-7.
67. Cakır Madenci O6 Yakupoğlu S, Benzonana N, et al. Evaluation of soluble CD14 subtype (presepsin) in burn sepsis. *Burns*. 2013,40(4):664-9.
68. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009,37:222–232.
69. Gando S, Iba T, Eguchi Y et al. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria. *Crit Care Med*,2006, 34:625–631.
70. Ishikura H, Nishida T, Murai A et al. New diagnostic strategy for sepsis-induced disseminated intravascular coagulation: a prospective single-center observational study. *Crit Care*. 2014;18(1):R19.
71. Urbonas V, Eidukaitė A, Tamulienė I. The predictive value of soluble biomarkers (CD14 subtype, interleukin-2 receptor, human leucocyte antigen-G) and procalcitonin in the detection of bacteremia and sepsis in pediatric oncology patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. *Cytokine* 2013;62:34–7.

72. 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, Oct, in press.
73. Chiesa C, Natale F, Pascone R et al. C reactive protein and procalcitonin: Reference intervals for preterm and term newborns during the early neonatal period Clinica Chimica Acta, 2011, 412, 1053–59.
74. 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): 51-3.
75. Casani A., Cocca F., Coletta C., et al. Presepsin values in health mature and near term neonates using new immunoassay: a preliminary study. Abstract. J. Pediat. Neonat. Individualized Med. 2012; 1(1): 56.
76. Kwiatkowska-Gruca M., Behrendt J., Sonsala A., et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków. Pediaatria Polska. 2013 88, 5, 392-397.
77. Abd Elaziz H. Diagnosis of Neonatal using different sepsis markers. Abstract. 4th International Conference on Biomarkers and Clinical Research. July 15-17, 2013.
78. 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. Pediat. Neonat. Individualized Med. 2012;1(1):56.
79. Козлова Е.М., Шуныкина Г.Л., Чумак Н.М и сотр. Уровень пресеписина крови у новорожденных детей. Лаборатория. 2014, 2, 31.
80. Козлова Е.М., Шуныкина Г.Л., Чумак Н.М и сотр. Уровень пресеписина ликвора у новорожденных детей Лаборатория. 2014,2,3.
81. Агапова Е.Д., Тетьева И, В., Гвак Г.В. Мониторирование уровня пресеписина у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии детского стационара. Лаборатория. 2014,2,3.
82. Плющ М.Г., Рогальская Е.А., Самсонова Н.Н и сотр. Информативность уровней пресеписина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах. Лаборатория. 2014,2,49.
83. Malíčková K, Koucký M, Pařízek A, et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin in Preterm Deliveries. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014 Jul 8:1-26.
84. Tsuji S, Ohshima S., Yura A et al. Serum presepsin (soluble CD14-subtypr) as a novel useful biomarker for infection in patients with rheumatoid arthritis (RA). Ann Rheum Dis 2013;72(Suppl3):314.
85. Novelli G., Morabito V, Ferretti G et al. Diagnostic value of presepsin in cirrhotic patients. J Hepatol 2013,58, Supplement 1, S95-S96.
86. Okasha H. Elgohary A. Abd El Moety A. et al. Diagnostic and prognostic value of serum presepsin in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Abstracts of 24th ECCMID Congress, Barcelona, May 10-13, 2014.
87. Смирнов Г.В., Красносельский М.Я., Фролков В.В. и сотр. Пресеписин – эффективный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита. Эфферентная терапия, 2014,20,1,30.
88. Bagshaw SM, George C, Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care 2008;12:R47.
89. Matejovic M, Chvojka J, Radej J et al., Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. Contrib Nephrol. 2011;174:78-88.
90. Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. Intensive Care Med 2011;37:241-248.
91. Lai TS, Wang CY, Pan SC et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. Crit Care. 2013;17(5):R231.
92. Chenevier-Gobeaux C, Trabattoni E, Roelens M, et al. Presepsin (sCD14-ST) in Emergency Department: the need for adapted thresholds values? Clin Chim Acta. 2014 Jan 1;427:34-6.
93. Maravic-Stojkovic V, Lausevic-Vuk L, Jovic M et al. Levels of Presepsin and Midregion-Proadrenomedullin in Septic Patients with End-Stage Renal Disease after Cardiovascular Surgery: 1-Year Follow Up Study J Clin Exp Cardiol 2014, 5:5.
94. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in acute kidney injury patients. Critical Care 2013, 17(Suppl 2):P36.
95. Nakamura Y, Ishikura H, Ichiki R et al. Usefulness of presepsin and procalcitonin levels in the diagnosis of sepsis in patients with acute kidney injury. Critical Care, 2014, 18(Suppl 1):P213.

96. Lu XL, Xiao ZH, Yang MY et al. Diagnostic value of serum procalcitonin in patients with chronic renal insufficiency: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(1):122-9.
97. Amour J, Birenbaum A, Langeron O et al. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery. *Crit Care Med* 2008; 36:1147–1154.
98. Hattori T, Nishiyama H, Kato H et al. Clinical value of procalcitonin for patients with suspected bloodstream infection. *Am J Clin Pathol*. 2014;141(1):43-51.
99. Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Серопян М.Ю и сотр. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции. *Лаборатория*. 2014, 2,69.
100. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Ниязатов А.А. и сотр. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации. *Медицинский альманах*, 2013,3,148-9.
101. Liu B, Yin Q, Chen YX, et al. Role of Presepsin (sCD14-ST) and the CURB65 scoring system in predicting severity and outcome of community-acquired pneumonia in an emergency department. *Respir Med*. 2014 Jun 2. [Epub ahead of print].
102. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н.А и сотр. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. *Клинический случай. Лаборатория*, 2014,2,25.
103. Spanuth E, Hess G, Giannitsis E et al. Comparison of sCD14-ST (Presepsin) with Eight Biomarkers for Mortality Prediction in Patients Admitted with Acute Heart Failure. 2014 AACC Annual Meeting Abstracts. B-331.
104. Spanuth E, Thomae R, Giannitsis E. Presepsin (sCD14-ST) in Acute Coronary Syndromes and Heart Failure. 2014, AACC Annual Meeting Abstracts. B-343.
105. Sinning CR, Sinning JM, Schulz A et al. Association of Serum Procalcitonin With Cardiovascular Prognosis in Coronary Artery Disease. *Circ J* 2011; 75(5): 1184 – 1191.
106. Kafkas N, Venetsanou K, Patsilnakos S et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2008;10(1):30-6.
107. Picariello C, Lazzeri C, Chiostrì M et al. Procalcitonin in patients with acute coronary syndromes and cardiogenic shock submitted to percutaneous coronary intervention. *Intern Emerg Med*. 2009;4(5):403-8.