



Пресепсин – ранний маркер септических осложнений при хирургии, эндопротезировании, политравмах и ожогах

**Вельков В.В.,
АО «ДИАКОН»,
г. Пущино, Московская область.
2019.**

**Пригодны ли
С-реактивный белок (СРБ),
и прокальцитонин (ПКТ)
для ранней диагностики
инфекционных осложнений после
- хирургии,
- травм,
- ожогов?**

Проблемы, связанные с СРБ и ПКТ

- *СРБ – неспецифический маркер воспалений, не дифференцирует «стерильные» от инфекционных.*
- **«Ложно положительный ПКТ».** Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ при массовой гибели клеток (тяжелые травмы, хирургия, ожоги) после которых ПКТ повышается и, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней, в течение которых уверенно диагностировать сепсис весьма проблематично.
- **«Ложно отрицательный ПКТ».** На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, ПКТ низкий и находится в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса “on-line”.

**Клинические состояния,
не связанные с инфекциями,
при которых повышается прокальцитонин**

- **Хирургические вмешательства**
- **Травмы**
- **Ожоги**
- **Солнечный (тепловой) удар**

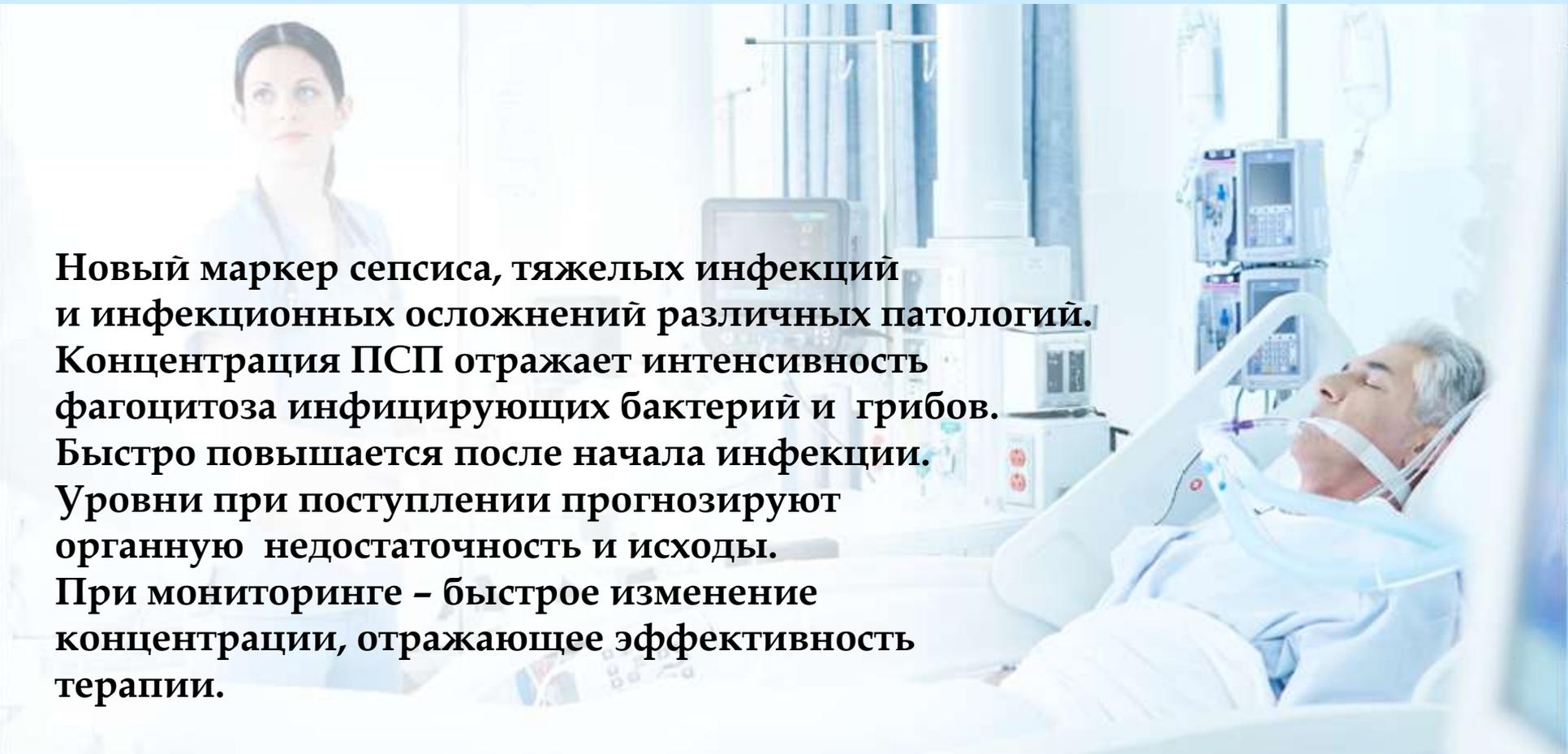
Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512-1525.

ПКТ и СРБ после хирургии, травм и ожогов

Динамика ПКТ и СРБ после хирургии, ожогов и травм сходна:

- сначала – повышение и ПКТ, и СРБ
- При развитии:
 - **неинфекционного ССВО** –
 снижение ПКТ, **повышение** СРБ,
 - **сепсиса** – **повышение** и ПКТ, и СРБ
- ПКТ оценивает тяжесть инфекции,
- СРБ – острой фазы воспаления.

Пресепсин



Новый маркер сепсиса, тяжелых инфекций и инфекционных осложнений различных патологий. Концентрация ПСП отражает интенсивность фагоцитоза инфицирующих бактерий и грибов. Быстро повышается после начала инфекции. Уровни при поступлении прогнозируют органную недостаточность и исходы. При мониторинге – быстрое изменение концентрации, отражающее эффективность терапии.

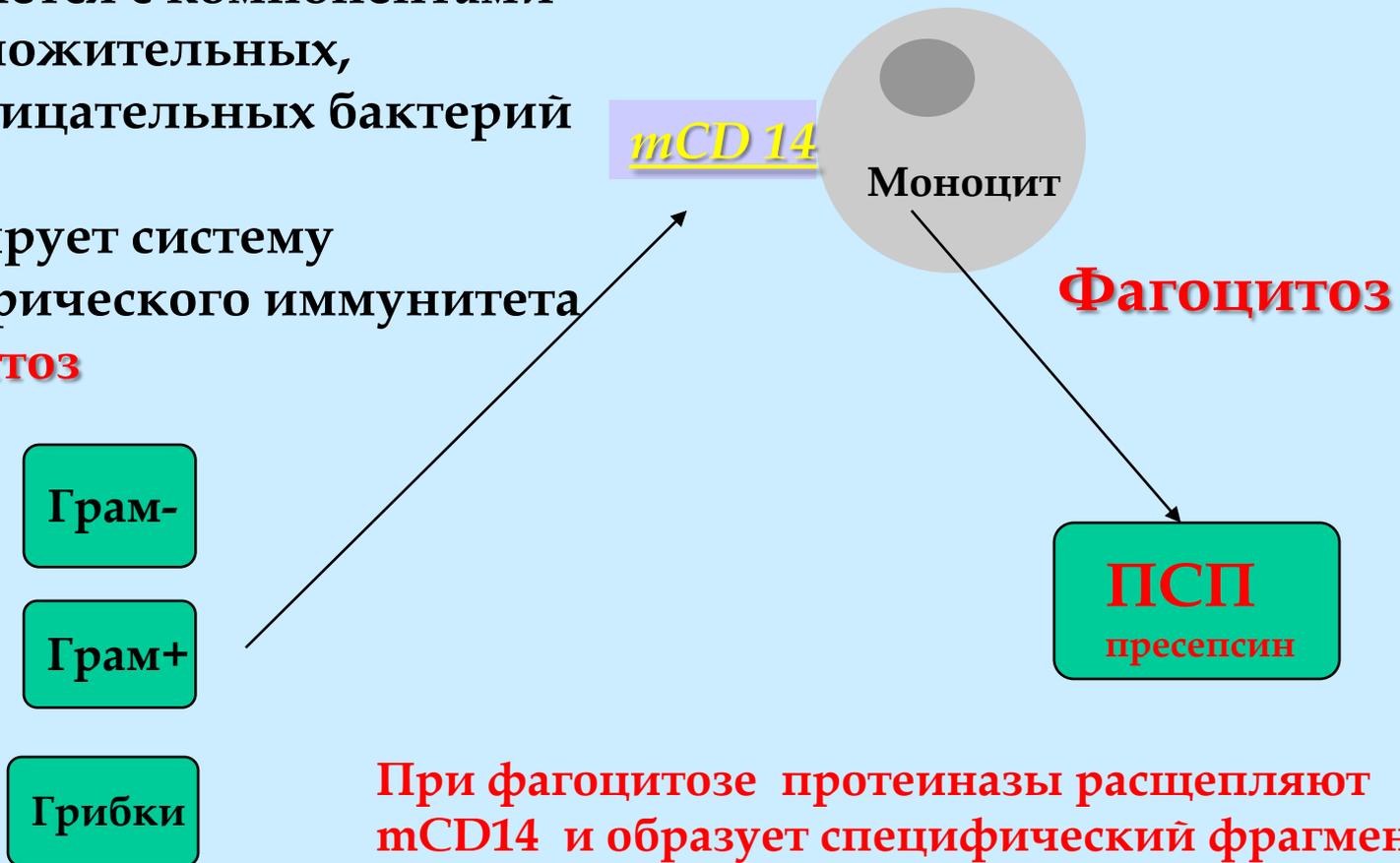
Полностью автоматизированное количественное определение в цельной крови, в плазме, в ликворе, в плевральной жидкости; иммунохемилюминесценция, время анализа – 15 минут.

Пресепсин – маркер активации воспалений, связанных с инфекциями

mCD14 – мембранный рецептор моноцитов

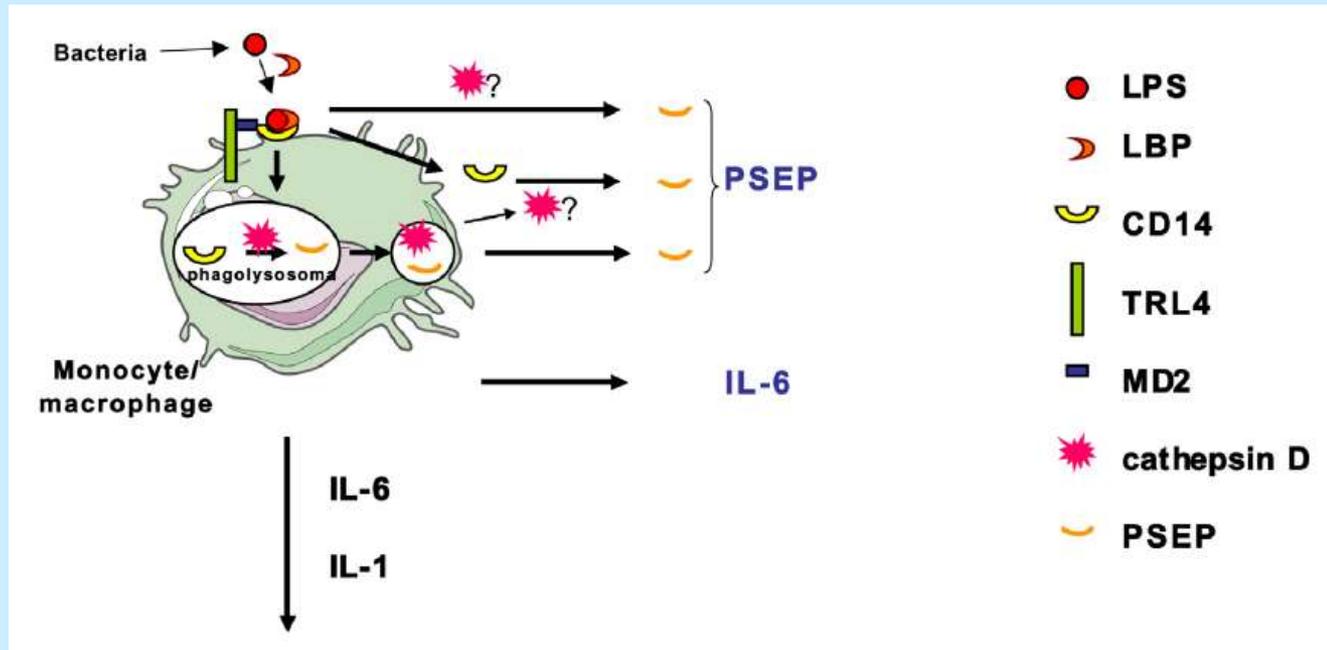
- связывается с компонентами
- грамположительных,
- грамотрицательных бактерий
- грибов

и активирует систему неспецифического иммунитета и фагоцитоз



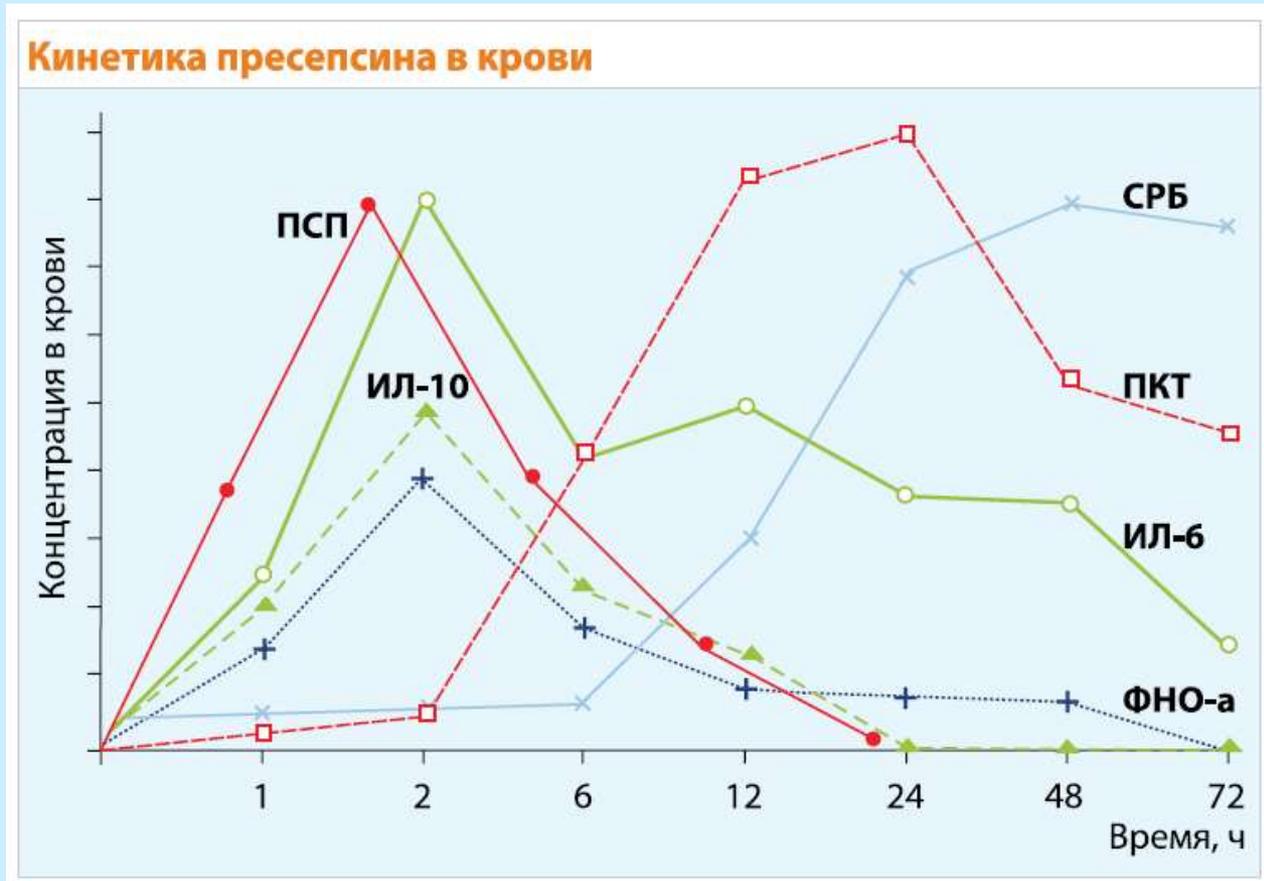
При фагоцитозе протеиназы расщепляют *mCD14* и образует специфический фрагмент – пресепсин, который выходит в циркуляцию

ПСП – маркер реакции врожденного иммунитета на сепсис



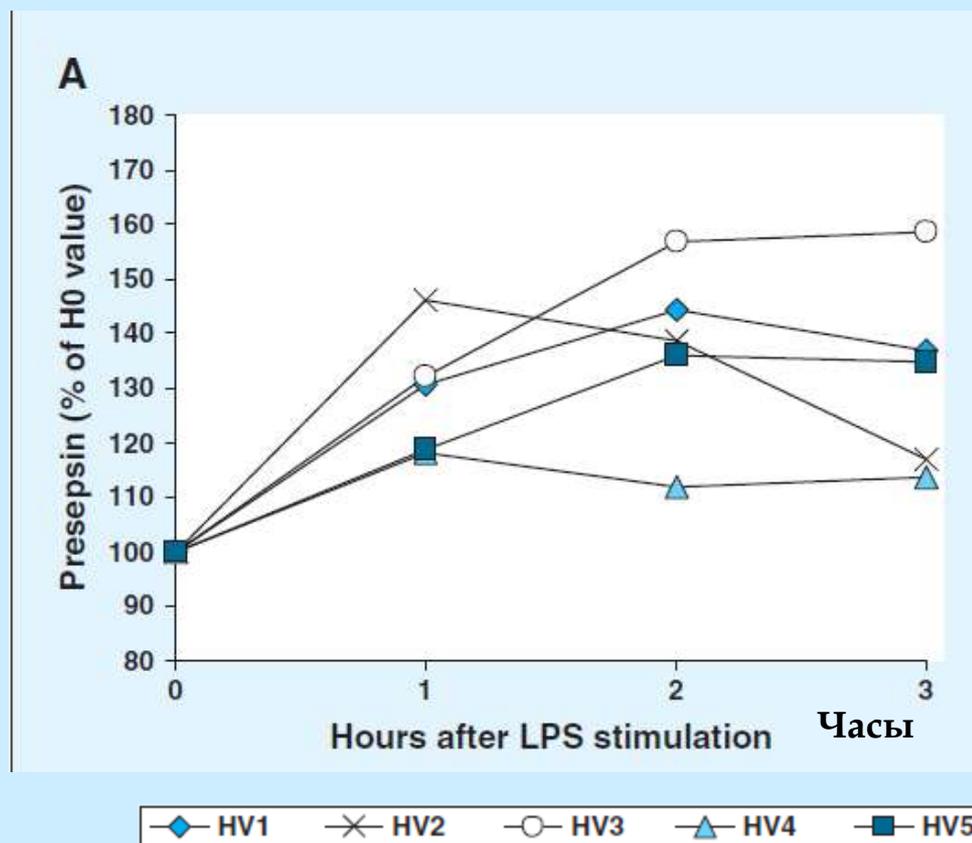
«ПСП – маркер начальной фазы системной инфекции.
Циркулирующий ПСП –
свидетель активации моноцитов-макрофагов
в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки)».

Быстрое повышение ПСП при инциации и развитии сепсиса: *перед* повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ



Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272
Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

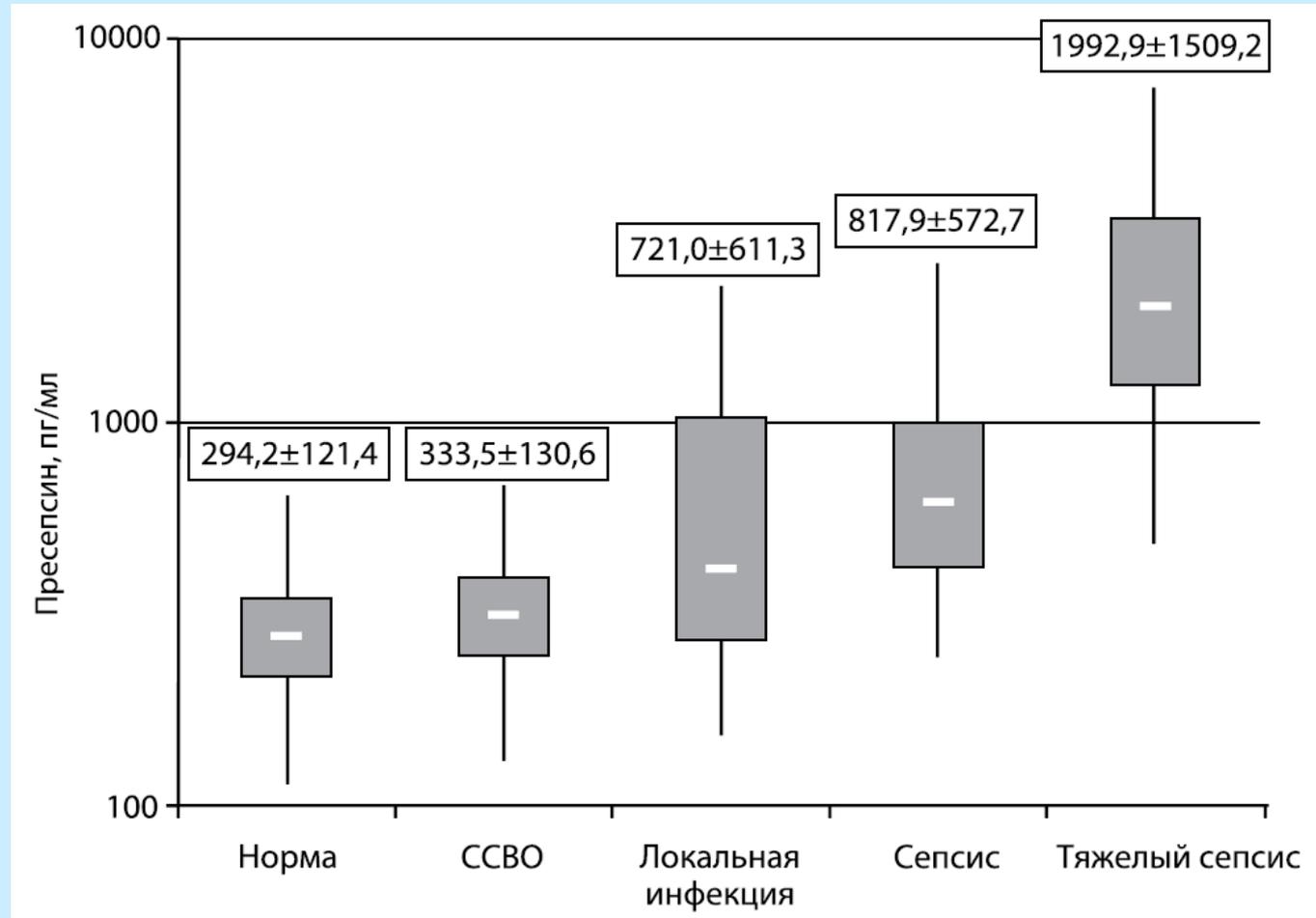
Динамика синтеза ПСП *in vivo*, после введения стерильного препарата ЛПС



Здоровые добровольцы

Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. Clin Chim Acta, 2016,74(1):93-7

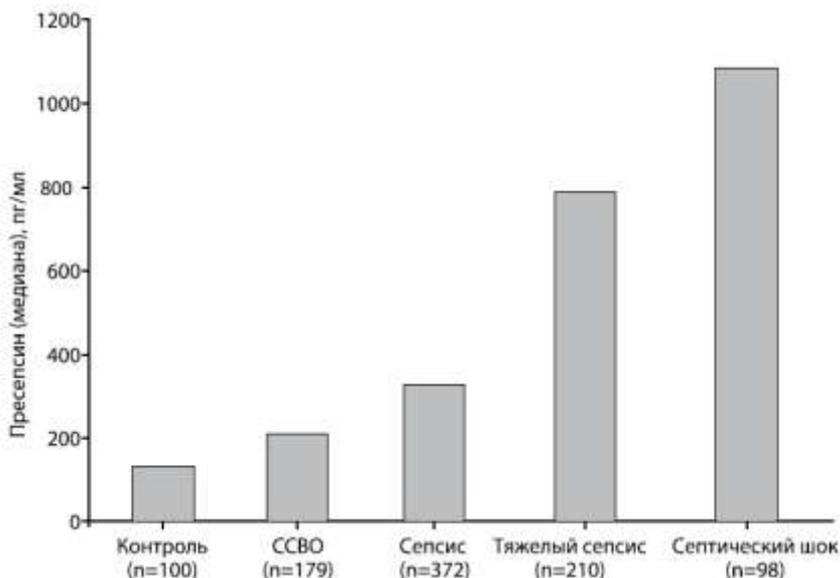
ПСП при разных патологических состояниях



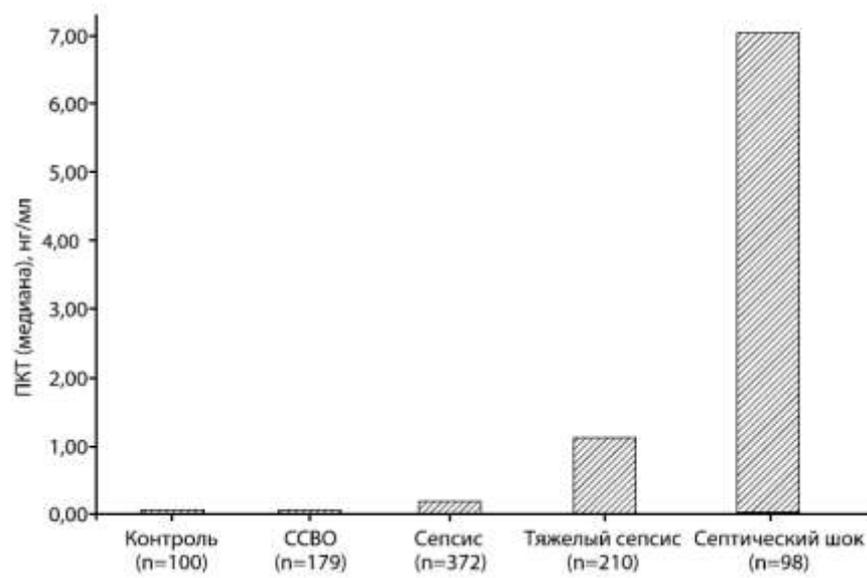
Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. *J Infect Chemother.* 2011;17(6):764-9. 11

Повышение ПСП и ПКТ при ССВО и при развитии сепсиса и септического шока

ПСП



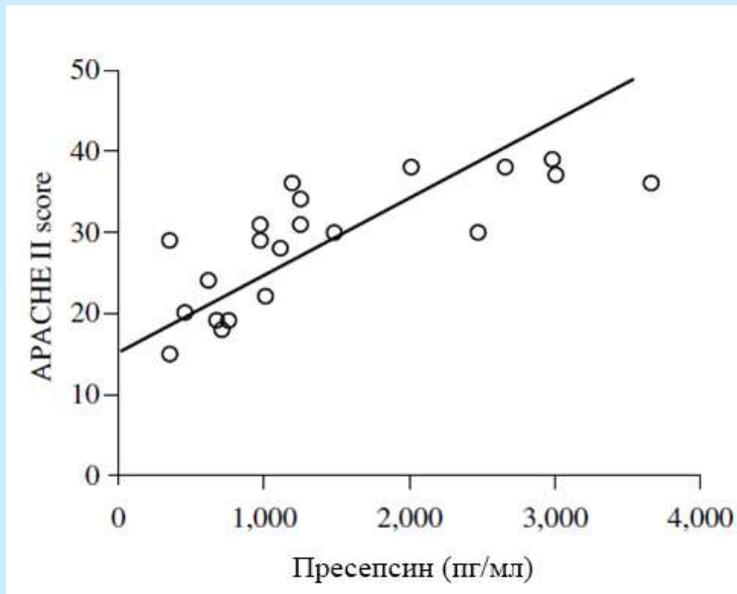
ПКТ



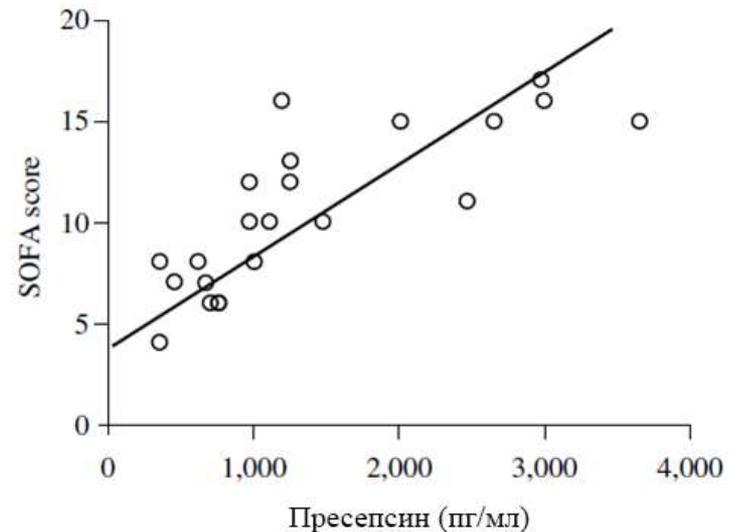
ПСП, в отличие от ПКТ, повышается на ранних стадиях развития сепсиса

Связь между уровнями пресепсина и показателями по шкале APACHE II и SOFA

APACHE II



SOFA



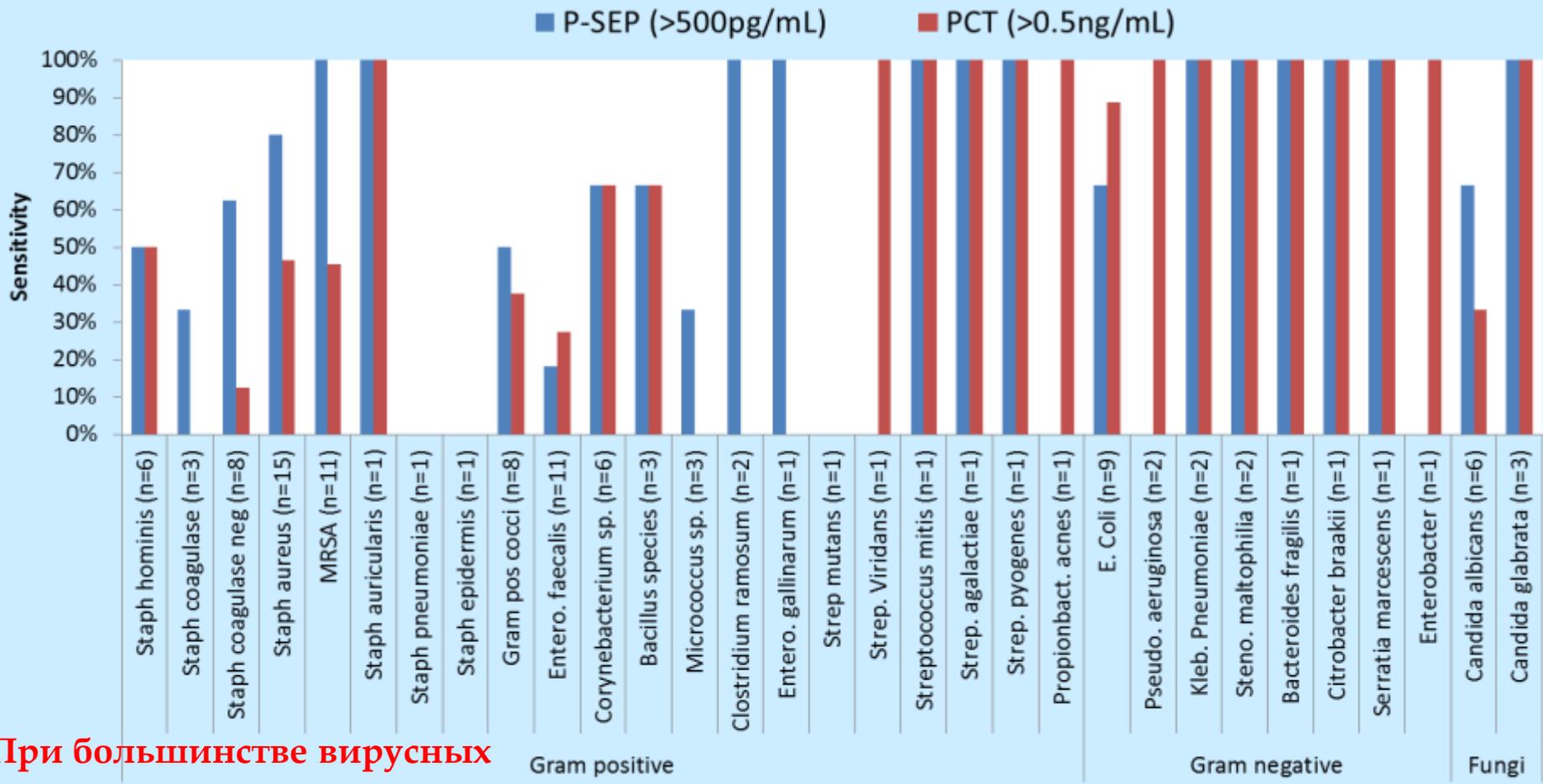
APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

SOFA - шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / Динамическая оценка органной недостаточности

Чувствительность ПСП и ПКТ к инфицирующим микроорганизмам

Чувствительность ПСП к грам+ инфекциям выше, чем у ПКТ

Sample: EDTA plasma sample collected before or after blood culture positive



При большинстве вирусных инфекций не повышается

Грам+

Type of infection

Грам-

Грибки

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

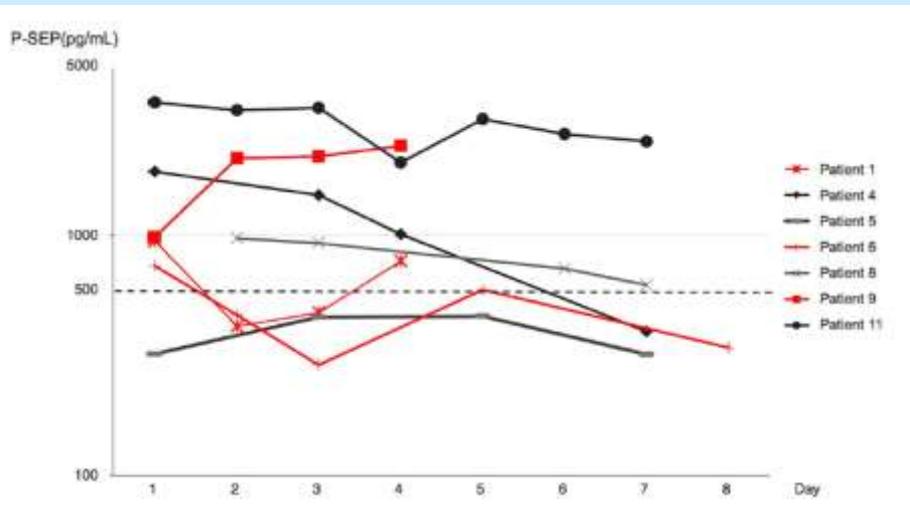
Table 1. Background characteristics of 11 patients with fungal bloodstream infection.

	Age (years)	Sex	Isolates	Underlying diseases	Antifungal drugs	Clinical outcomes
1	88	F	<i>C. tropicalis</i>	extensive burn	MCFG/CPFG/ FLCZ/L-AMB	survived
2	74	M	<i>C. tropicalis</i>	post treatment of invasive pneumococcal infection	MCFG	died (day 50)
3	37	F	<i>C. guilliermondii</i>	ulcerative colitis	F-FLCZ	survived
4	80	M	<i>C. albicans</i>	diabetes, peripheral arterial disease, infectious leg ulcer*	MCFG	survived
5	74	F	<i>C. parapsilosis</i>	ulcerative colitis, diabetes	F-FLCZ	survived
6	35	F	<i>C. parapsilosis</i>	intestinal pseudoobstruction	F-FLCZ	survived
7	41	F	<i>C. tropicalis</i>	acute myelogenous leukemia (post cord blood cell transplantation and remission), drug-induced lung injury, diabetes, chronic renal failure	MCFG	died (day 1)
8	80	M	<i>C. albicans</i>	pyogenic spondylitis, iliopsoas abscess	MCFG/FLCZ/ L-AMB	died (day 81)
9	34	M	<i>Trichosporon spp.</i>	acute lymphoid leukemia, chronic renal failure, chronic heart failure, neutrophil aplasia	CPFG/L-AMB	died (day 4)
10	51	F	<i>C. albicans, C. glabrata</i>	systemic lupus erythematosus, short bowel syndrome	MCFG	survived
11	75	F	<i>C. albicans, E. faecium*</i>	post treatment of ventilator-associated pneumonia, chronic heart failure, chronic renal failure (on hemodialysis)	MCFG	survived

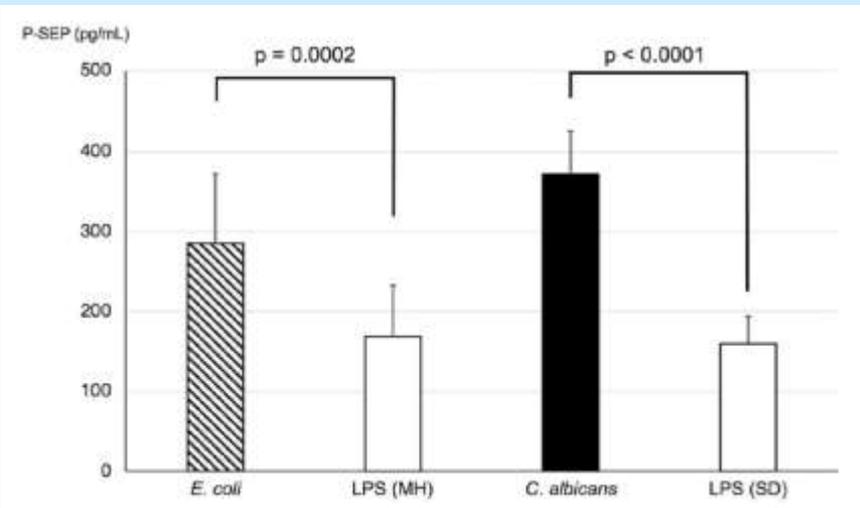
Уровни при фунгемии
 СРБ (мг/дл) 8,6 (0,2–16,6)
 ПКТ (нг/мл) 0,5 (0,1–11,5)
 ПСП (пг/мл) 975 (748–3591)

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

Динамика ПСП при благоприятном и **неблагоприятном** течении сепсиса, первая неделя инфекции



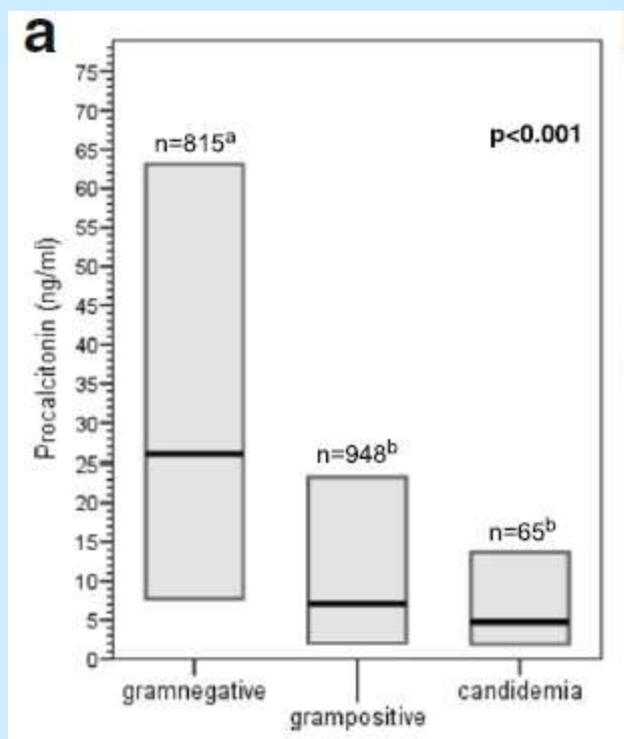
Уровни ПСП в контрольной цельной крови, инкубированной 3 ч с *C. albicans* и *E. coli*



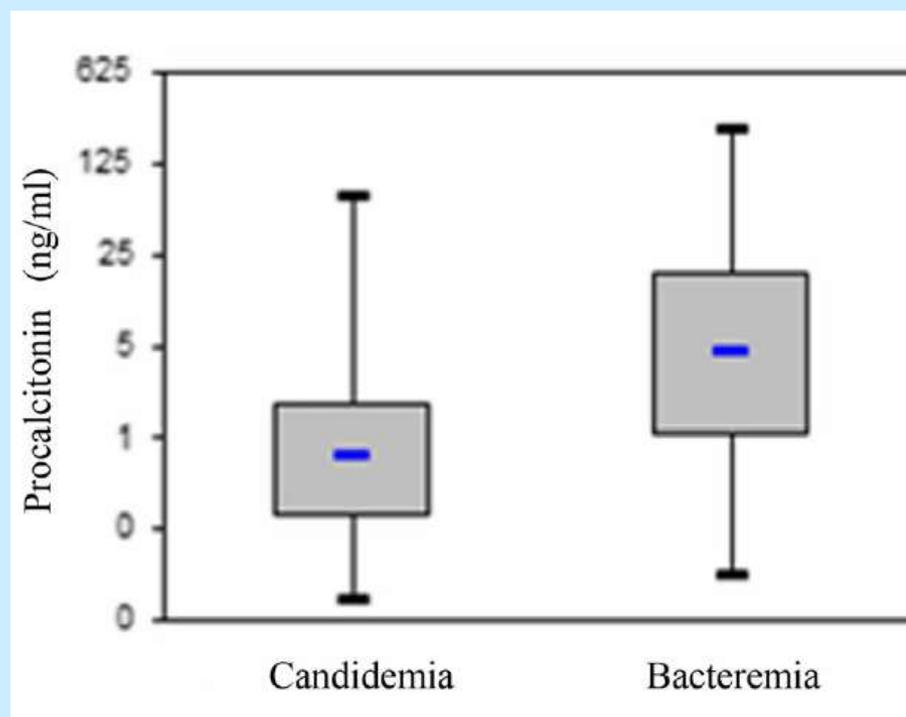
Степень повышения ПСП при фунгемии связана с тяжестью инфекции, при этом ПСП превосходит аналогичные диагностические характеристики ПКТ и СРБ и может применяться как маркер сепсиса, вторичного по отношению к грибковой инфекции.

При грибковых инфекциях ПКТ повышается незначительно

Уровни ПКТ при бактериальном и грибковом сепсисе



Thomas-Rüddel DO, et al. Influence of pathogen and focus of infection on Procalcitonin values in sepsis patients bacterial sepsis or candidemia. Crit Care 2018;22:128

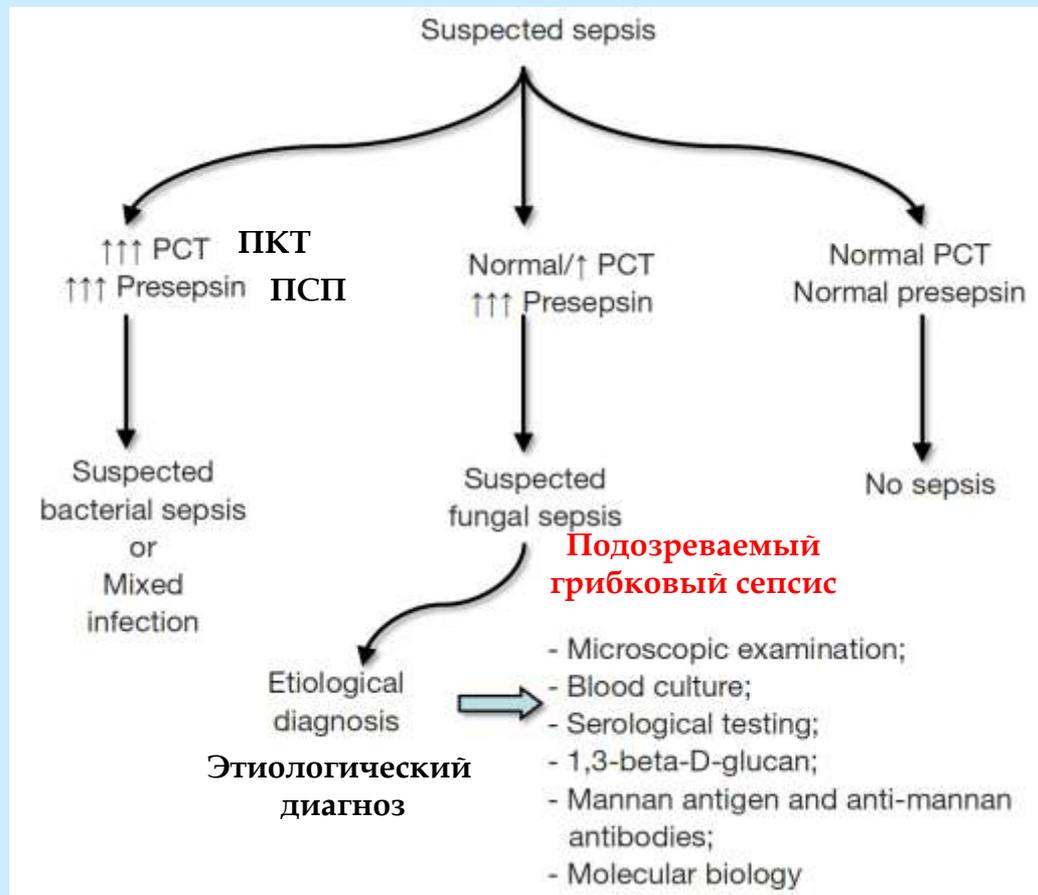


Pieralli F, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. Intern Emerg Med 2017;12:629-35.

Можно ли применять пресепсин для скрининга инвазивных грибковых инфекций?

Примерный алгоритм параллельного измерения ПКТ и ПСП

Подозреваемый сепсис



Подозреваемый
бак. сепсис или
смешанная
инфекция

Сепсиса нет

Подозреваемый
грибковый сепсис

Cerebrospinal Fluid Presepsin As a Marker of Nosocomial Infections of the Central Nervous System: A Prospective Observational Study

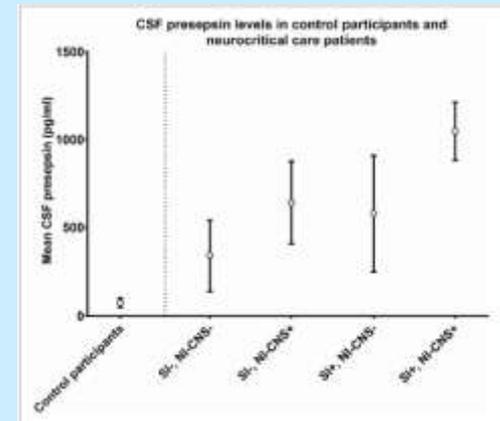
Sergey A. Abudeev¹, Kirill V. Kiselev², Nikolay M. Kruglyakov¹, Ksenia A. Belousova¹, Inna N. Lobanova¹, Oleg V. Parinov⁴, Yuriy D. Udalov⁴, Maxim A. Zabelin¹, Alexandr S. Samoilov¹, Evaldas Cesnulis³, Tim Killeen³ and Konstantin A. Popugaev^{1*}

¹Buruzhan State Research Center, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia, ²Progov Russian National Research Medical University, Russian Ministry of Education, Moscow, Russia, ³Department of Neurosurgery, Klinik Hirslanden, Zurich, Switzerland

ПСП в СМЖ – маркер нозокомиальных инфекций (НИ) в ЦНС

ПСП в СМЖ (пг/мл):

Без НИ ЦНС и без системной инфекции - 340.4 ± 201.1
Системная инфекция без НИ ЦНС - 580.1 ± 329.7 .
При НИ ЦНС и без системной инфекции 640.8 ± 235.5 ,
При НИ ЦНС + системная инфекция - $1,047.7 \pm 166.2$



Для пациентов нейро-ОИТ без системных инфекций
Пограничный уровень для диагностики НИ ЦНС – 321
Чувствительность - 100%, специфичность – 58,3%

Пресепсин в диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы

С.А. Абудеев¹, К.В. Киселев², О.В. Паринов¹, Ю.Д. Удалов¹, М.В. Забелин¹, А.С. Самойлов¹,
К.А. Попугаев^{1*}

Отделение нейрореанимации и нейроанестезиологии

¹ ФГБУ «ГНЦ – ФМБЦ имени А.И. Бурназяна» ФМБА,

Выводы

1. Нормальным уровнем пресепсина в спинномозговой жидкости является 50–100 пг/мл. Его повышение до 537 пг/мл и выше у нейрореанимационных пациентов без системной инфекции означает наличие нозокомиальной инфекции центральной нервной системы с чувствительностью 68,8% и специфичностью 85,7%.

2. Наличие крови в ликворе статистически значимо не влияет на уровень пресепсина в спинномозговой жидкости.

3. При диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы пресепсин спинномозговой жидкости должен анализироваться вместе с традиционными маркерами инфекции центральной нервной системы в качестве дополнительного диагностического критерия.

Абудеев С.А., Киселев К.В., Паринов О.В. и др.

Пресепсин в диагностике нозокомиальной инфекции центральной нервной системы. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2019; 8(1): 18–29.

Биомаркеры для диагностики сепсиса у пациентов с ССВО, мета-анализ

Table 1 Research results of biomarkers with at least 4 references

Test	Studies	Cut-off	n	TP	FP	FN	TN	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
PCT	59	0.96 (0.5, 1.7) ng/ml ^a	7376	3173	847	1060	2296	0.85 [0.82, 0.88]	0.79 [0.75, 0.83]	0.78 [0.74, 0.81]
CRP	45	84 (38, 140) mg/l	5654	2356	719	1014	1565	0.77 [0.73, 0.81]	0.75 [0.69, 0.79]	0.67 [0.58, 0.74]
IL-6	22	138 (75, 220) pg/ml	3450	1376	403	625	1046	0.79 [0.75, 0.82]	0.72 [0.63, 0.80]	0.73 [0.67, 0.79]
sTREM-1	8	123 (635, 594) pg/ml	831	406	82	126	217	0.85 [0.82, 0.88]	0.78 [0.66, 0.87]	0.78 [0.65, 0.87]
Presepsin	9	600 (415, 647) pg/ml	1510	777	155	168	410	0.88 [0.85, 0.90]	0.84 [0.79, 0.88]	0.77 [0.68, 0.84]
LBP	5	30 (24.35, 32) µg/ml	1136	305	208	191	432	0.71 [0.67, 0.75]	0.62 [0.53, 0.71]	0.70 [0.59, 0.79]
CD64	4	–	558	300	13	76	169	0.96 [0.94, 0.97]	0.87 [0.75, 0.94]	0.93 [0.87, 0.96]

TP true positive, FP false positive, FN false negative, TN true negative

^a Median (25% percentiles, 75% percentiles)

Liu Y et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis.

Springerplus. 2016 Dec 12;5(1):2091.

Диагностические уровни пресепсина у взрослых пациентов (пг/мл)

Сепсис исключен – до 300

Системная инфекция возможна – 300 - 500

Умеренный риск сепсиса (и тяжелого сепсиса) – 500 – 1000

• Высокий риск сепсиса, септического шока – более 1000

• Сепсис при остром повреждении почек (ОПП).

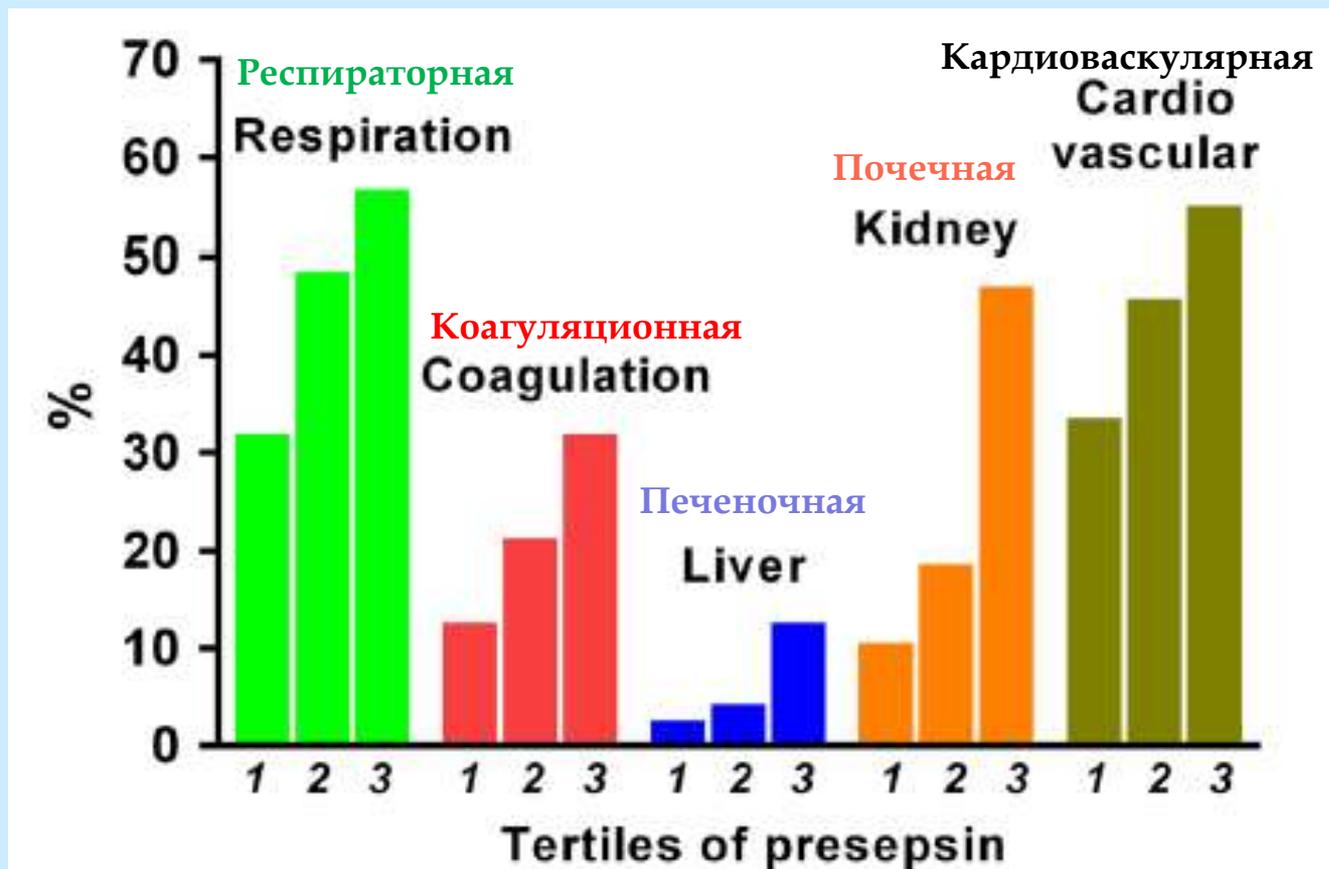
При ОПП и отсутствии сепсиса уровни ПСП повышаются из-за снижения его клиренса.

Для пациентов с ОПП септические диагностические уровни ПСП примерно в два раза выше, чем для септических пациентов без ОПП.

ПСП при поступлении – предиктор развития органной недостаточности

ПСП терцили, (пг/мл): 1. <597; 2. 597–1397; 3. >1397

Пациенты с органной недостаточностью



Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial.

Intensive Care Med. 2014 Oct 16

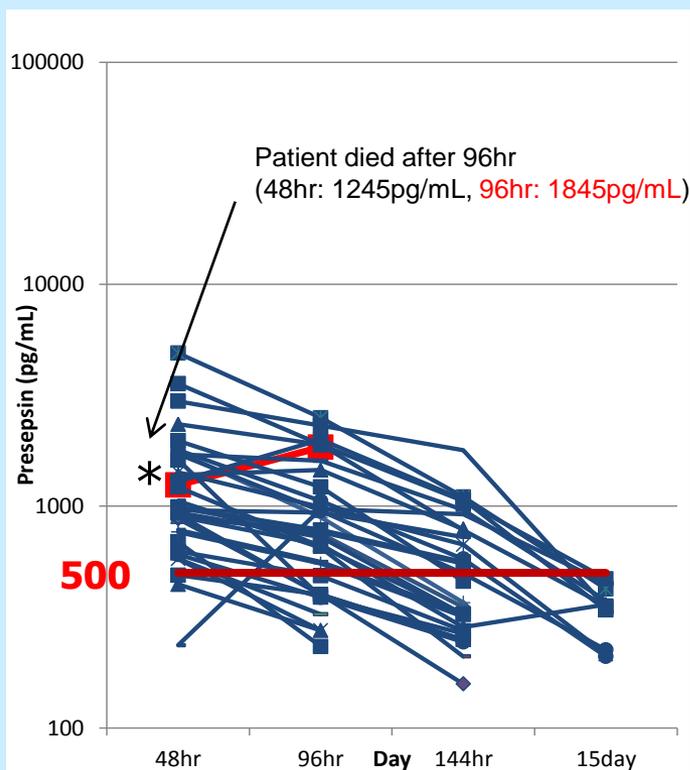
ПСП в мониторинге: быстрый и адекватный ответ на эффективность антибиотикотерапии.

Время полу-жизни в крови: ПСП - 30 мин - 1 ч, ПКТ - 25-30 ч.

Трансплантация и абдоминальная хирургия, положительные гемокультуры

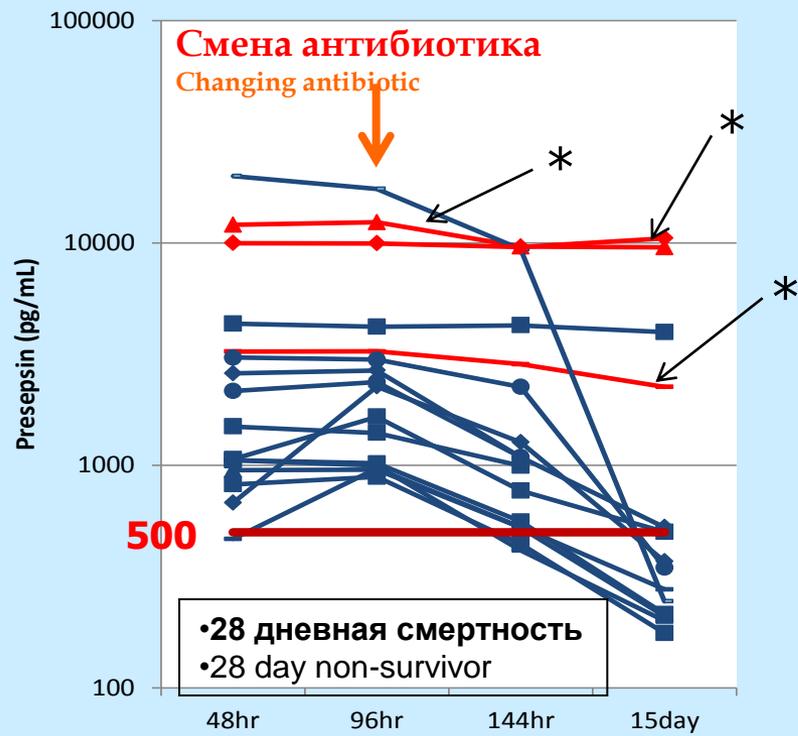
А) Оптимальный антибиотик

Patient group administrated with optimal antibiotics (n=34)



В) Смена антибиотика

patient group changed Antibiotics (n=16)



Presepsin values decreased by the appropriate use of antibiotic

Динамика ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом согласно шкале SOFA

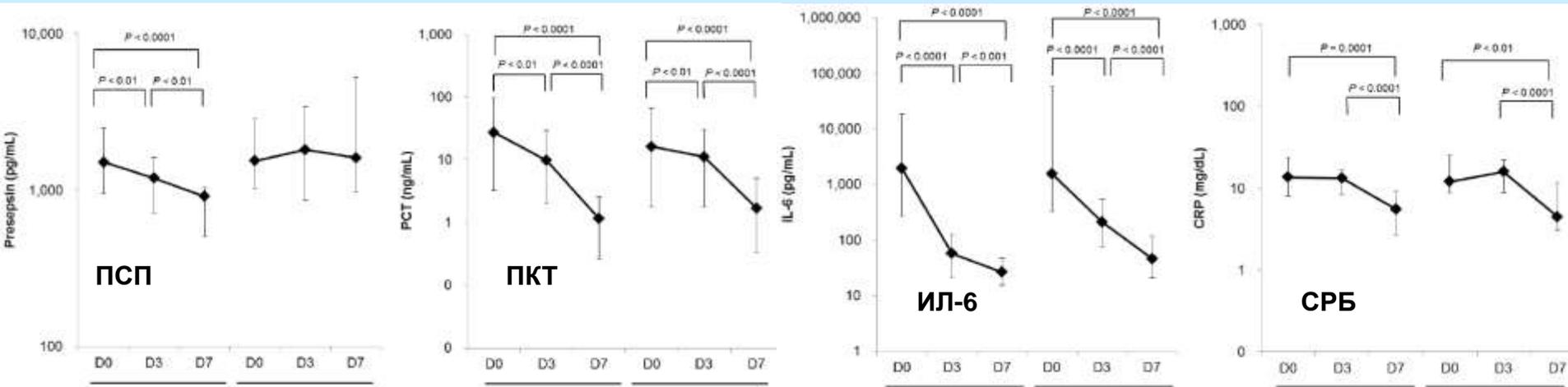
103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок

Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы

с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6 СРБ при поступлении, на 1, 3, 5 и 7 день.



Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

Благо-
приятный

Неблаго-
приятный

Благо-
приятный

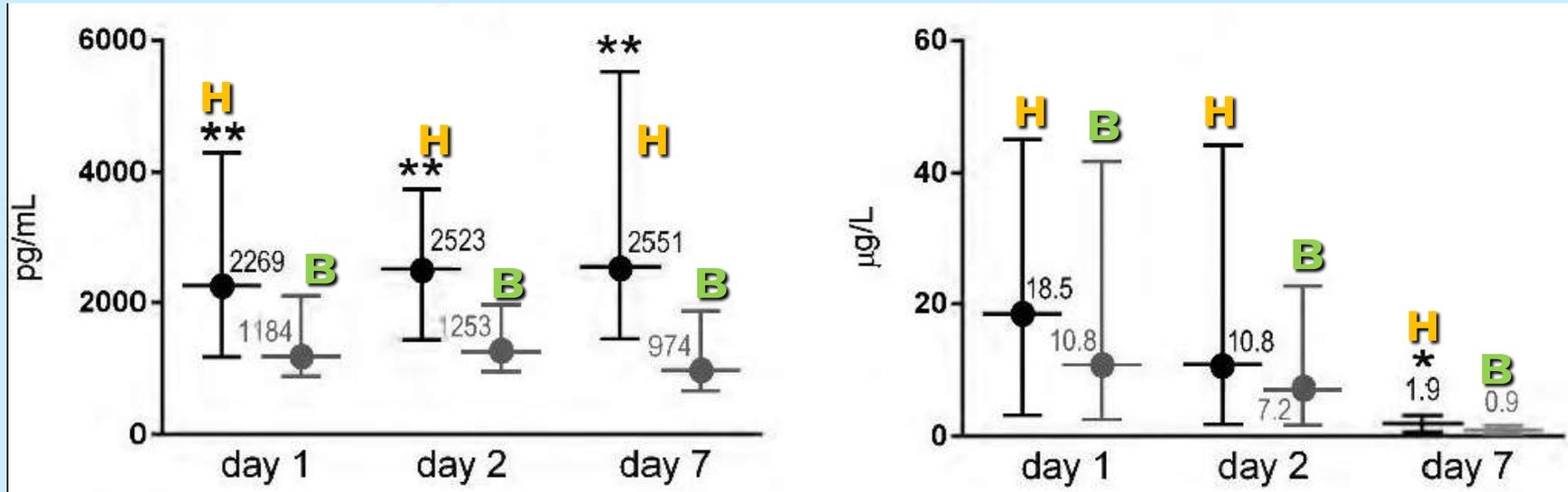
Неблаго-
приятный

Endo S et al Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2013 Dec 1

Динамика ПСП и ПКТ у ВЫЖИВШИХ и НЕВЫЖИВШИХ септических пациентов

ПСП

ПКТ

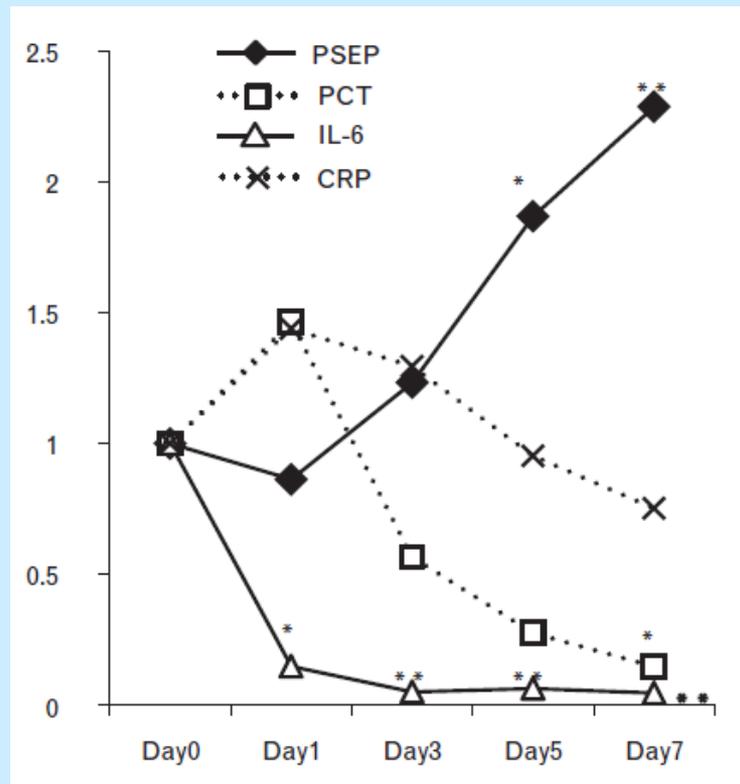
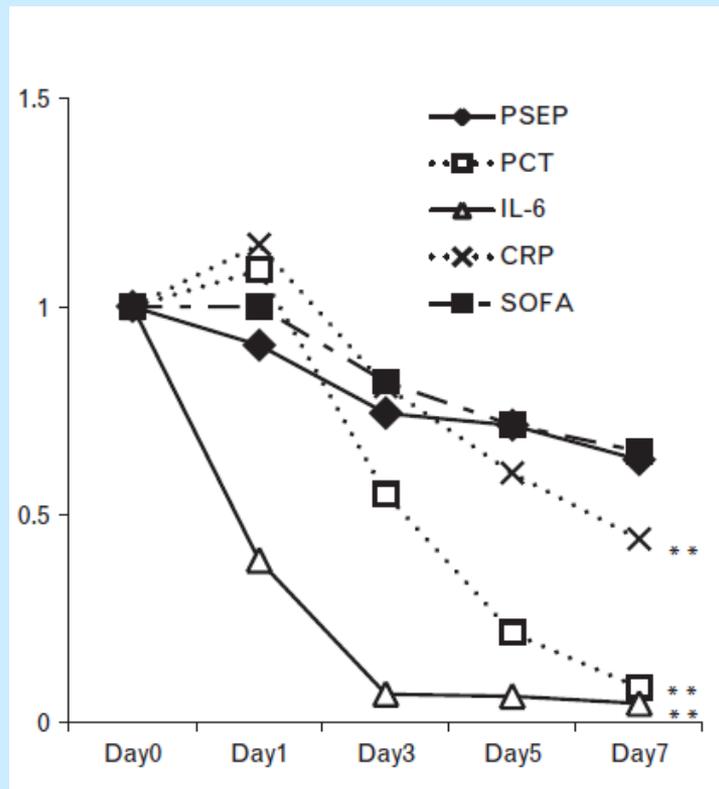


Динамика ПСП, ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и баллов по шкале SOFA

У выживших

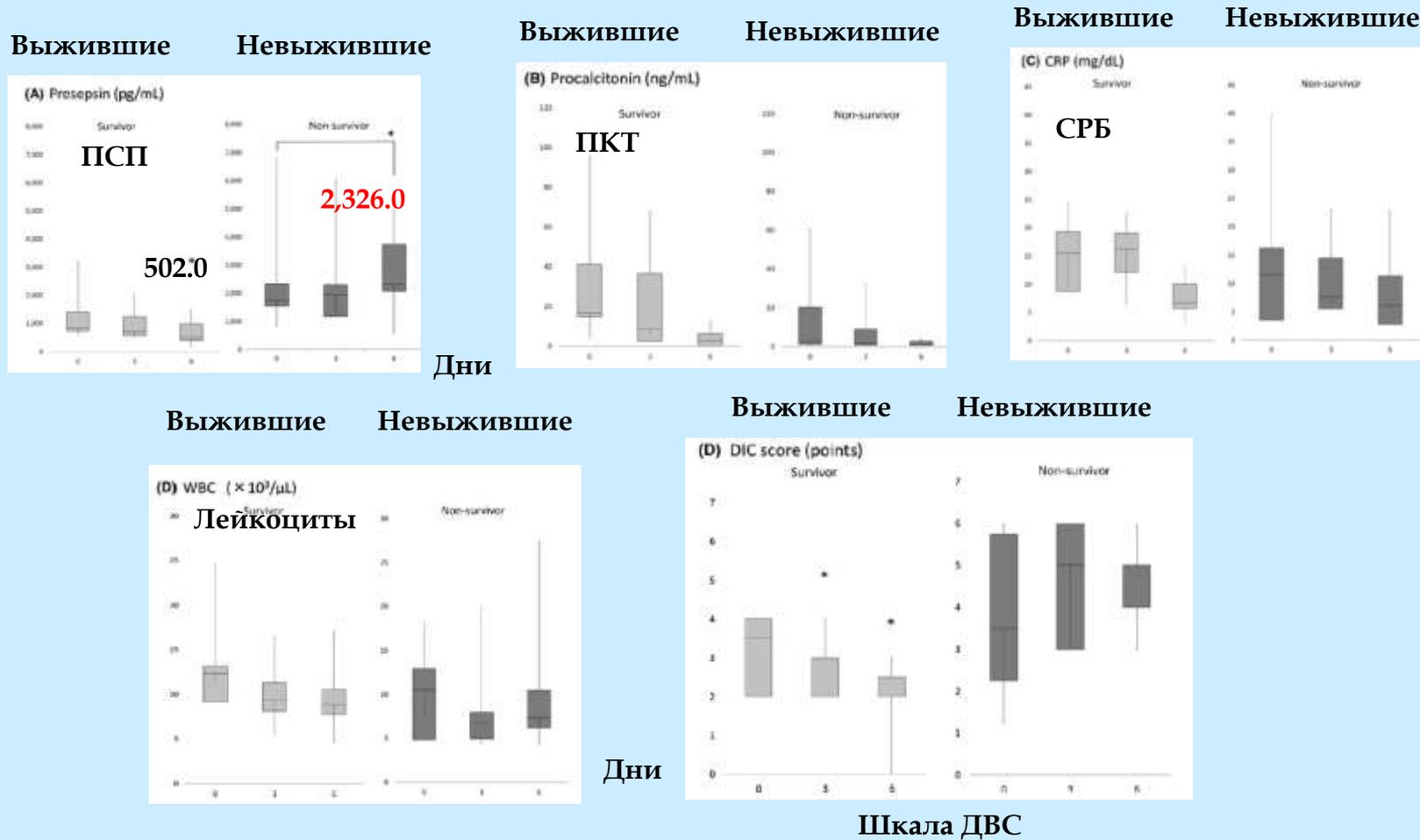
У не выживших

Относительная концентрация маркера (медиана)



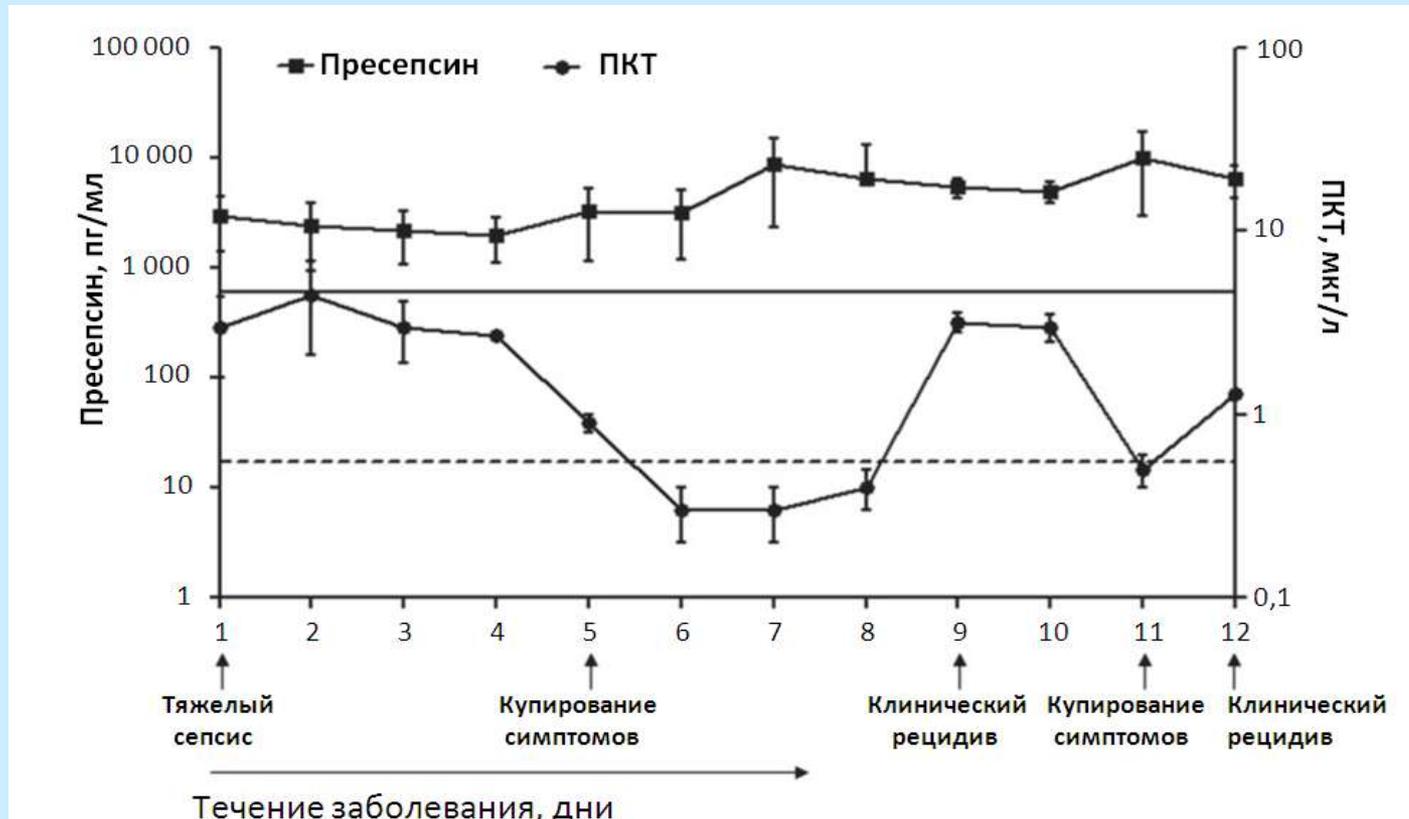
Только уровни ПСП отражают реальную динамику тяжести сепсиса и коррелирует со значениями SOFA

Динамика ПСП, ПКТ и СРБ у выживших и невыживших, повышение ПСП связано с повышением риска коагулопатии



Fuji E et al. An evaluation of clinical inflammatory and coagulation markers in patients with sepsis: a pilot study. Acute Medicine & Surgery 2019; : -.

При купировании клинических симптомов сепсиса динамика ПСП (в отличие от ПКТ) прогнозирует рецидив сепсиса



Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study.[Clin Chem Lab Med 2014;

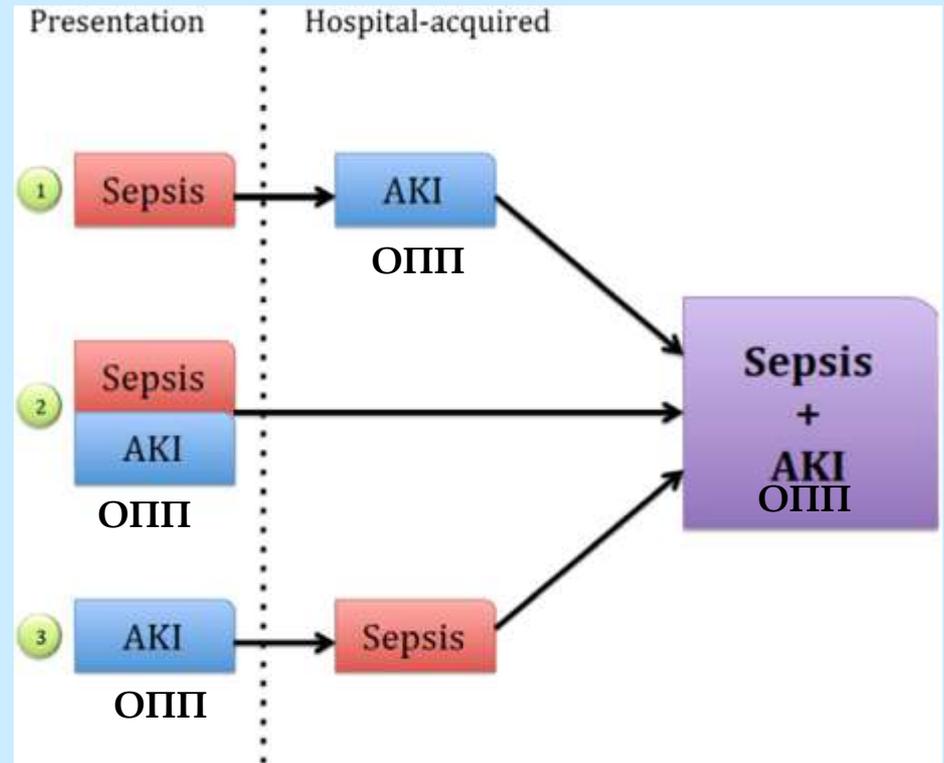
**« Максимальные уровни пресепсина
могут подать клиницисту сигнал тревоги,
чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию
и тщательно проводил мониторинг
состояния здоровья септического пациента
*даже после исчезновения клинических симптомов
и возвращения уровней ПКТ к норме*»**

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients.

A preliminary study. Clin Chem Lab Med 2014

При поступлении

Внутригоспитальный



Сепсис и острое повреждение почек: дорога с двусторонним движением - куда ведут ПКТ и ПСП

ОПП развивается у ~ 50% пациентов с сепсисом
Сепсис развивается у ~ 50% пациентов с ОПП

**Из-за снижения клиренса при ренальных патологиях
ПКТ и ПСП могут повышаться при отсутствии
инфекции**

**Измерение ПКТ и ПСП в ОРИТ должно проводиться
после оценки ренальной функции**

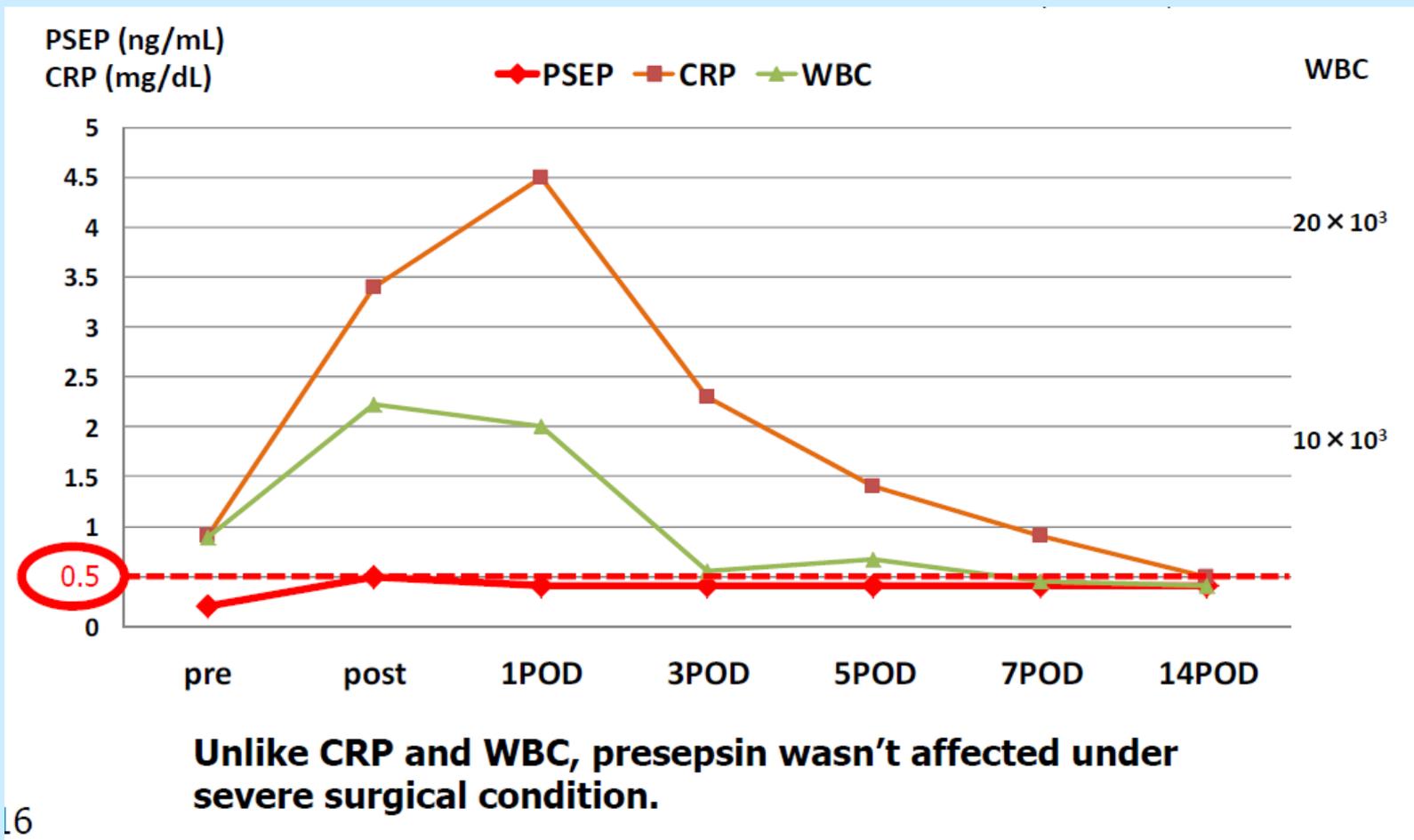
**При ОПП пограничные уровни ПКТ и ПСП для
диагностики сепсиса выше, чем при сепсисе без ОПП**

**Высокий ПСП при отсутствии признаков тяжелой
инфекции указание на ОПП**

Пресепсин: ранний маркер хирургического сепсиса

После «стерильной» хирургии ПСП не повышается

Non-infectious spine scoliosis surgery patients (n=12)



Unlike CRP and WBC, presepsin wasn't affected under severe surgical condition.

Значение пресепсина как нового биомаркера инфекции при ургентной хирургической патологии



**Полякова И.Н.
НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Москва
2015**

Выводы

- **Определение ПСП эффективно для диагностики вторичной инфекции у хирургических больных с ССВО**
- **Развитие жизнеугрожающих септических осложнений у пациентов реанимационных отделений, как правило, сопровождается значительным повышением уровня ПСП**
- **ПСП как маркер инфекции у тяжелых больных показал лучшие диагностические возможности по сравнению с СРБ и ПКТ**

Д. А. Попов, М. Г. Плуш, С. Т. Овсенко, М. В. Абрамян, О. О. Подшеколкина, М. Б. Ярустовский

МОНИТОРИНГ УРОВНЯ SCD14-ST (ПРЕСЕПСИНА) В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

ФГБУ НИЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 111552, Москва

Цель. Определить прогностическую ценность пресеписина (ПСП) в периоперационном периоде в качестве предиктора развития осложнений у кардиохирургических больных.

Методы. В исследование включены 51 больной (n = 51, возраст 58 ± 11 лет), оперированные по поводу приобретенных пороков сердца в условиях ИК. Регистрировались демографические данные, параметры операции (длительность искусственного кровообращения, время пережатия аорты), оценка тяжести состояния по APACHE II, в динамике (до операции, далее на 1, 2, 3 и 6-е сутки после операции), фиксировались рутинные клинико-биохимические показатели и ПСП.

Результаты. До операции у всех больных отсутствовали клинико-лабораторные признаки инфекции. Исходные уровни исследуемых биомаркеров значимо не различались у пациентов с разным течением послеоперационного периода и у больных, у которых впоследствии развились инфекционные осложнения и/или отмечался неблагоприятный исход. При этом в отличие от других исследуемых показателей исходный уровень ПСП у 6 (11,8%) из 51 больного превышал верхнюю границу нормы, составил 543 (519–602) пг/мл с максимальным значением 1397 пг/мл. Инфекционные осложнения развились у 19 (37%) больных. Госпитальная летальность составила 7 (13,7%), причем все случаи неблагоприятного исхода были в подгруппе больных с инфекцией. Статистически значимые различия по уровню ПСП и оценке тяжести состояния больных по шкале APACHE II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, начиная с 1-х по ПКТ — со 2-х послеоперационных суток. Оптимальными точками разделения при этом были значимы указанные маркеры в 702 пг/мл, 8,5 балла и 3,3 мм/л соответственно. По результатам ROC-анализа площади под кривой для соответствующей точки составили 0,75 (95%ДИ 0,6–0,89), 0,84 (95%ДИ 0,73–0,95) и 0,75 (95%ДИ 0,54–0,96) соответственно. На протяжении всего периода наблюдения после операции имелись статистически значимые различия по уровню ПКТ и оценке по APACHE II в группах больных с благоприятным и летальным исходом (по уровню ПСП — только на 3-и сутки). Повышенный уровень ПСП в периоперационном периоде ассоциируется с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятным является вариант нерационально высоких концентраций ПСП в крови, при котором инфекционные осложнения развиваются чаще чем у пациентов с увеличением риска неблагоприятного исхода.

Вывод. Мониторинг ПСП наряду с использованием известных методов оценки тяжести состояния и своевременность биомаркеров позволяет выделить больных, имеющих повышенный риск развития инфекционных осложнений и неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: кардиоторакс, системное воспаление, биомаркеры, пресеписин

SCD14-ST (PRESEPSIN) LEVEL MONITORING IN CARDIAC SURGICAL PATIENTS DURING PERIOPERATIVE PERIOD

Popov D.A., Plyush M.G., Ovseenko S.T., Abramyam M.V., Podshekoldina O.O., Yarusovsky M.B.

Bakulev Scientific Center for Cardiovascular Surgery of the Russian Academy of Medical Sciences, 121552, Moscow, Russia

Purpose of the study was to define prognostic ability of presepsin (sCD14-ST) as a predictor of complications in cardiac surgical patients during perioperative period. **Methods:** Patients operated for acquired heart valvular diseases with cardiopulmonary bypass were involved in the study (n=51, age 58±11 years). Following parameters were studied: demographic data, duration of cardiopulmonary bypass, time of aorta clamping, severity-of-disease by APACHE II scale before surgery, on 1st, 2nd, 3rd and 6th day after surgery, routine clinical laboratory data and sCD14-ST. **Results:** there were no clinical laboratory evidences of inflammation before surgery in all patients. There was no difference between biomarkers in patients who had normal condition during postoperative period and in patients who had complications and/or untoward outcomes during postoperative period. Presepsin level in 6 patients (11.8%) was 543 (519–602) ng/ml, maximal 1397 ng/ml. Infection complications accrued in 19 patients (37%). Hospital mortality was 13.7% (7 patients), all cases of death was in group of patients with infection complications. Statistically significant differences in the level of presepsin and severity-of-disease by APACHE II in groups of patients with infection complications and without accrued on 1st and 2nd days of postoperative period. Optimal split point were 702 ng/ml, 8.5 points and 3.3 ng/ml. Increased postoperative level of presepsin is associated with a risk of infection complications and untoward outcomes. **Conclusion:** sCD14-ST monitoring with the use of severity-of-disease scales and recent biomarkers allow to identify patients with high risk of infection complications and untoward outcomes.

Key words: cardiac surgery, systemic inflammation, biomarkers, presepsin, sCD14-ST

Введение. Системное воспаление (СВ) той или иной степени выраженности является практически неизбежным состоянием, развивающимся после операций в усло-

виях искусственного кровообращения [12]. Его патогенез, помимо воздействия хирургической травмы и контактной активации лейкоцитов в экстракорпоральном контуре, связан с бактериальной транслокацией из желудочно-кишечного тракта, что определяет общность механизмов патогенеза постперфузионного синдрома и сепсиса (системной воспалительной реакции на фоне инфекционно-

51 пациент, кардиохирургия с ИК, (93%) отнесли к III и IV классу по NYHA и имели высокий риск развития осложнений после операции.

«Повышенный ПСП связан с риском развития инфекции. Наиболее неблагоприятный вариант - повышенных уровней ПСП, при котором инфекционные осложнения развиваются более чем у половины больных»

«Повышение ПСП связано с увеличением риска неблагоприятного исхода вне зависимости от типа его последующей динамики»

Информация для контакта:
Попов Дмитрий Александрович (Popov Dmitriy Aleksandrovich), e-mail: da_popov@inbox.ru

Динамика периоперационных уровней пресепсина у кардиохирургических больных



Пограничные предиктивные значения септических осложнений

- ПСП (702 пг/мл) в первые послеоперационные сутки:

чувствительность – 72%, специфичность – 66%

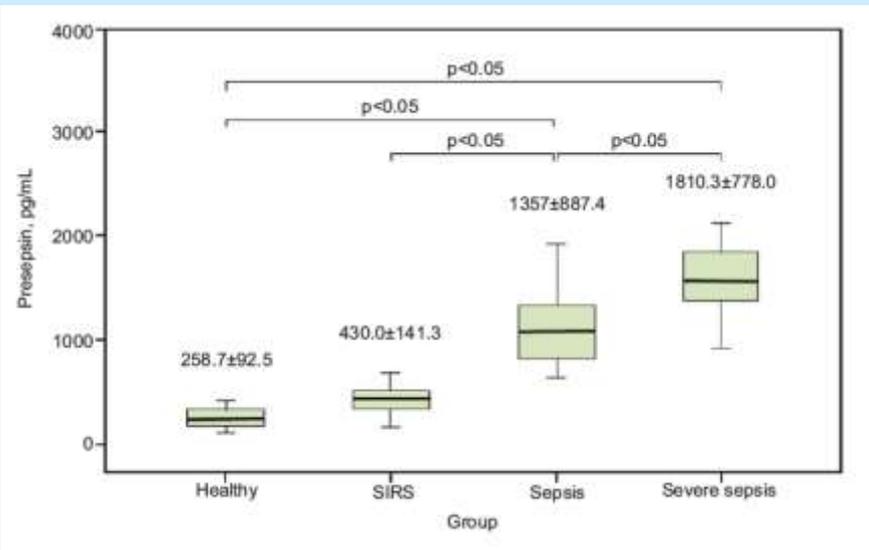
- ПКТ (3,3 нг/мл) – на вторые сутки:

чувствительность – 0,82, специфичность – 0,79

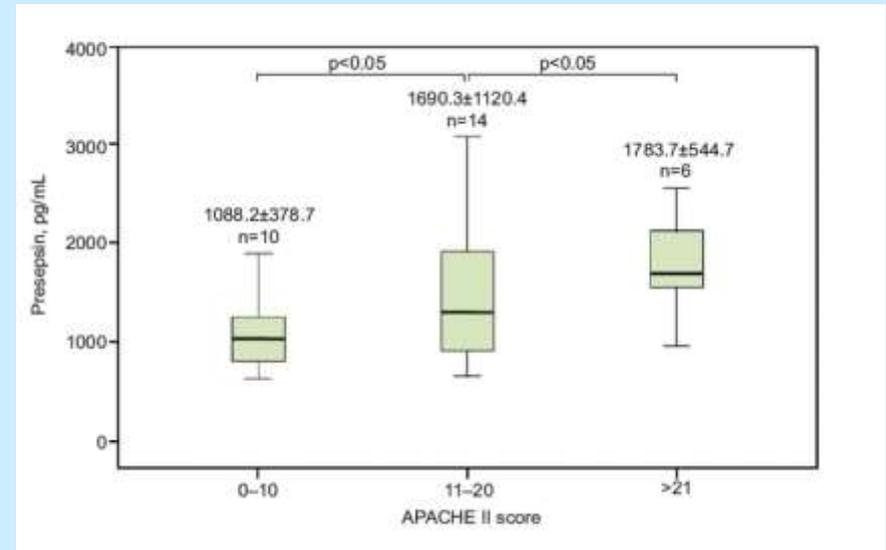
«3-я группа – в 5 из 6 случаев ПСП был выше нормы **до операции.**

При этом сепсис развился у 3 (60%) больных, умер 1 – 20%».

Пресепсин в предоперационной диагностике абдоминального сепсиса



Предоперационные уровни ПСП при поступлении с признаками острой абдоминальной патологии



Корреляция между уровнями ПСП и показателями по шкале APACHE II

Диагностический уровень Чувствительность

Специфичность

ПСП - 630 пг/мл

100%

98%

ПКТ - 0,494 нг/мл

87%

97%

Предоперационный уровень ПСП - предиктор исходов у пациентов, назначаемых на электрокардиографию с АКК

856 пациентов;

Выжившие, 30 дн.: 829

Умершие, 30 дн.: 27

Выжившие, 6 мес.: 760

Умершие, 6 мес.: 49

Потеря наблюдения: 20

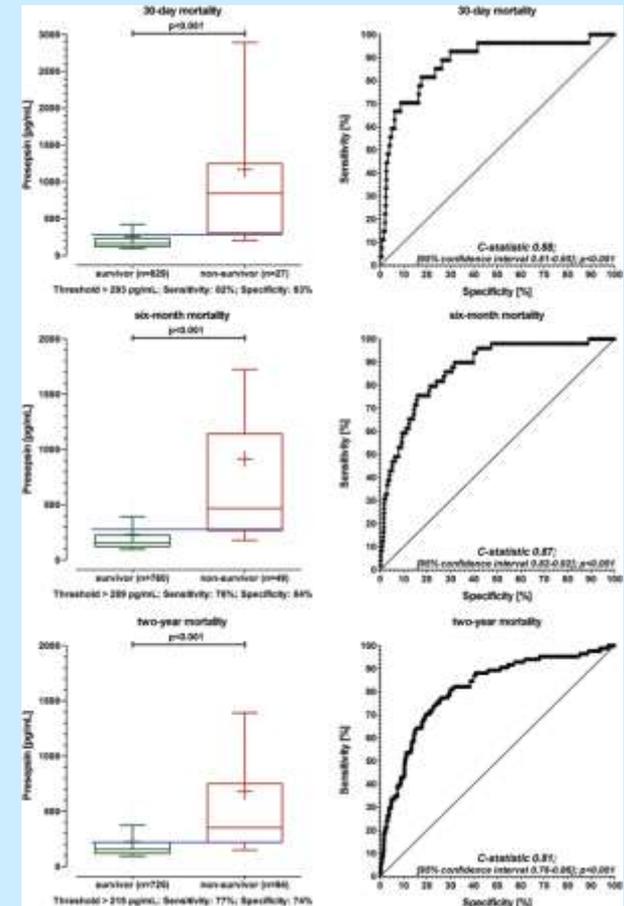
у 224 развилось ОПП (согласно AKIN)

Пациенты, умершие в течение 30 дн., 6 мес. или 2 лет имели

значительно повышенные

предоперационные уровни ПСП (пг/мл)

	Умершие	Выжившие
30 дней:	1166±1453;	258±391
6 мес.	913±1215;	231±294
2 года	679±990;	225±290



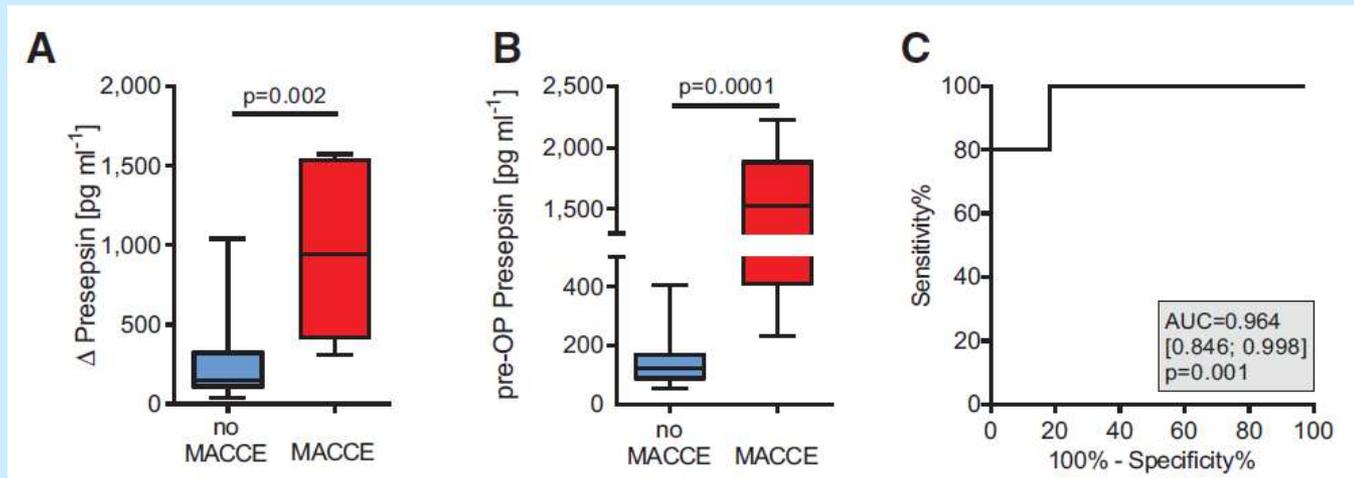
«Повышенный предоперационный ПСП – независимый предиктор послеоперационной смертности у пациентов, назначаемых на плановую кардиохирургию, более сильный, чем другие общепринятые определения послеоперационных рисков»

У пациентов группы высокого риска ПСП, повышенный при некардиальной хирургии связан с главными периоперационными неблагоприятными сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными событиями (ГНССЦ)

40 пациентов с заболеваниями коронарных артерий, плановая некардиальная хирургия

Уровни ПСП (пг/мл, медиана):

без ГНССЦ - 123 (82,2-174); с ГНССЦ - 1528 (406-1897)

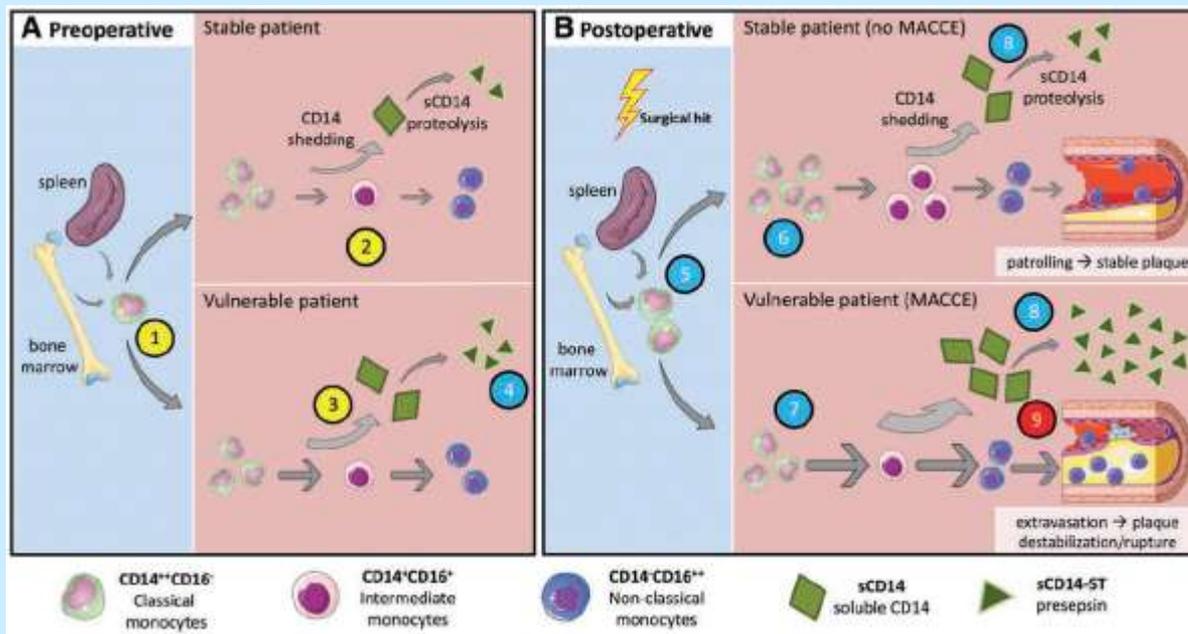


Дельта Δ ПСП
Исходный уровень -
1-ый **после**
операционный день

Предоперационный
Cut-off для
предсказания
ГНССЦ **>184 пг/мл**
Отношение рисков
47 (2,3-952)

AUC ROC
0.96 (0.85-1)

ПСП – индикатор образования проатерогенных моноцитов



1. При гомеостазе классические моноциты постоянно мобилизуются в циркуляцию из костного мозга и селезенки.
2. У уязвимых пациентов при активации они дифференцируются в воспалительное проатерогенные неклассические моноциты.
3. При дифференцировке в неклассические моноциты рецептор CD14 отщепляется и при расщеплении дает ПСП.
4. Поэтому уязвимые пациенты имеют высокий предоперационный ПСП.
5. При хирургии в циркуляцию выходит большее количество классических моноцитов.
6. При этом у стабильных пациентов повышается количество классических и промежуточных моноцитов.
7. У уязвимых пациентов послеоперационное количество моноцитов не изменяется.
8. Но у всех пациентов после операции повышается ПСП (по сравнению с предоперационным).
9. У уязвимых пациентов (по сравнению со стабильным) количество моноцитов не меняется, но возрастает послеоперационный ПСП, что свидетельствует о дифференциации классических моноцитов в неклассические.
10. Инфильтрация неклассических моноцитов в атеросклеротические повреждения ведет к дестабилизации и разрыву бляшек и к...
11. ГНССЦС.



ПСП: трансплантации, сепсис

Хирургический сепсис Послеоперационный

Мониторинг пресепсина при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Трансплантация

48 ч 96 ч 144 ч 15 дн. 28 дн.

Patient	48 h	96 h	144 h	15 d	Outcome
1	985	750	350	/	alive
2	1,055	1,022*	560	215	alive
3	898	670	285	/	alive
4	1,066	1,654*	769	360	alive
5	4,890	2,500	1,099	502	alive
6	2,160	2,370*	1,090	423	alive
7	1,750	889	367	/	alive
8	1,055	650	210	/	alive
9	579	325	/	/	alive
10	877	400	158	/	alive
11	690	233	/	/	alive
12	2,340	1,890	780	356	alive
13	3,560	1,890	1,055	470	alive
14	1,420	987	670	215	alive
15	1,789	1,054	578	210	alive
16	1,245	1,845	/	/	dead
17	236	971	920	450	alive
18	1,710	1,599	961	375	alive
19	2,592	2,671*	1,091	527	alive
20	2,967	2307	1,786	350	alive
21	12,068	12,384*	9,635	9,550	dead
22	4,335	4,200*	4,260	3,970	alive
23	1,971	1,220	458		alive
24	1,718	952	497	225	alive
25	1,495	1,399*	995	/	alive
26	958	935	725	/	alive
27	3,251	3,255*	2,850	2,255	dead
28	894	764	550	/	alive
29	991	781	560	/	alive
30	1,380	1,455	788	/	alive

- «ПСП – ранний индикатор бактериальной инфекции.
- **Через 15 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса.**
- Значения ПСП перед, после хирургии и в послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса.
- ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтвержденной гемокультурами».

Умер

Умер

Умер

ПСП, повышенный в течение послеоперационного дня, предиктор развития инфекции

28 пациентов, послеоперационные инфекции - у 7 пациентов
в течение дня операции (**POD zero - послеоперационный день ноль**).

ПСП (пг/мл, медиана)

При развитии инфекций	Без инфекций
995; 312-1603	334; 67-1410

Риски послеоперационного повышения ПСП связаны:

с длительностью операции: риск - 1,63

с длительностью анестезии: риск - 1,67

СРБ и лейкоциты с указанными рисками не связаны.

“This suggests that postoperative infection risk is increased
in patients with a high PSEP level at POD zero”.

Пресепсин как предиктор тяжести состояния пациентов после операций на сердце

А.Л. Левит, Ю.И. Петрищев, Д.А. Мазеин, Н.С. Береснева, А.А. Пересыпайлов

ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница №1», Екатеринбург

Большой интерес исследователей вызывает изучение биомаркеров системного воспаления в кардиохирургии. Повышение уровня прокальцитонина при операциях в условиях искусственного кровообращения связано с нарушением транспорта кислорода, длительностью искусственного кровообращения и может являться предиктором летального исхода. В последние годы появились еще один биомаркер системного воспаления (пресепсин), определение уровня которого считается весьма эффективным для ранней диагностики сепсиса и прогнозирования неблагоприятных исходов. Искусственное кровообращение является фактором риска развития системной воспалительной реакции. Ранняя диагностика системного воспаления и тканевой гипоперфузии при операциях с искусственным кровообращением, как и ранняя диагностика сепсиса, позволит своевременно начать патогенетическую терапию, что сможет повлиять на исход. Цель данного исследования — сравнить прогностическую ценность пресепсина, прокальцитонина, лактата и показателей оксигенного статуса как предикторов тяжести состояния пациентов при операциях на сердце в условиях искусственного кровообращения. В наблюдательное исследование вошло 14 пациентов, которым в октябре 2015 г. в ГБУЗ СО «СОКБ №1» были проведены плановые операции на сердце в условиях искусственного кровообращения. По результатам проведенного ROC-анализа веноартериальная разница в содержании углекислого газа более 4 мм рт. ст. со 100% чувствительностью и 70% специфичностью и уровень пресепсина более 493 пг/мл со 100% чувствительностью и 90% специфичностью могли предсказать длительность нахождения пациента в ОРИТ более одних суток. Заключение: уровень пресепсина после окончания искусственного кровообращения является наиболее ранним и, одновременно, наиболее чувствительным и специфичным предиктором тяжести состояния пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, несмотря на отсутствие признаков сепсиса.

Ключевые слова: пресепсин, прокальцитонин, лактат, кардиохирургия

Presepsin likes a predictor for LOS in ICU after cardiac surgery

A.L. Levit, Y.I. Petrishchev, D.A. Mazeyin, N.S. Beresneva, A.A. Peresyaylov

Sverdlovsk Regional Clinical Hospital №1, Yekaterinburg

The investigators pay many attentions to studying inflammation markers in cardiac surgery. High procalcitonin level after cardiac surgery has closely connection with oxygen disorder, length of cardiopulmonary bypass (CPB) and can predict mortality. Presepsin, which level is considered as affective predictor for sepsis and mortality, has become an inflammation marker lately. CPB is showed as a risk factor for developing systemic inflammatory reaction. Early diagnosis of systemic inflammatory and oxygen disorder after cardiac surgery like as early diagnosis of sepsis will be allowed to start pathogenetic therapy in time. The purpose of our study is to compare presepsin, procalcitonin, lactate and oxygen state values as predictors LOS in ICU after cardiac surgery with CPB. These observation study consist 14 patients who have cardiac surgery in 2015 October in our hospital. Venous-arterial carbon dioxide difference more than 4 mm hg with 100 % sensitivity and 70 % specifics like as a presepsin level more than 493 pg/ml with 100 % sensitivity and 90 % specifics could predict LOS in ICU more than one day. Conclusion: presepsin level after cardiac pulmonary bypass has become both the most sensitive and the most specific predictor LOS in ICU after cardiac surgery.

Keywords: presepsin, procalcitonin, lactate, cardiac surgery

Введение

Несоответствие доставки кислорода потребностям тканей, а также нарушение его утилизации клетками приводит к органической дисфункции и развитию полиорганной недостаточности. Для ранней диагностики тканевой аноксии необходимы простые и достоверные критерии, одним из которых может быть венозная сатурация. В ретроспективном исследовании 932 историй болезни пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения (Svenshaker S. et al.) была показана более низкая тридцатидневная и трехлетняя выживаемость пациентов при венозной сатурации (SvO₂) ниже 75% [1]. Венозная сатурация мо-

жет быть полезным инструментом и для предсказания органической дисфункции после больших кардиохирургических вмешательств [2]. Ее снижение с одновременным возрастанием веноартериальной разницы напряжения углекислого газа связывают с увеличением потребления кислорода [3]. В то же время терапия, направленная на поддержание центральной венозной сатурации более 65% и веноартериальной разницы напряжения углекислого газа менее 6 мм рт. ст., улучшает транспорт кислорода и, соответственно, состояние пациентов. При этом у пациентов после операций на открытом сердце уменьшается длительность искусственной вентиляции легких, вре-

мя нахождения в ОРИТ, снижается семидневная летальность [4]. Веноартериальная разница напряжения углекислого газа, наряду с традиционным маркером тканевой гипоксии лактатом, ассоциируется с летальностью у пациентов после внезапной сердечной смерти [5]. Отношение разницы парциального давления углекислого газа к разнице содержания кислорода согласно недавнему исследованию кажется достоверным маркером глобального анаэробного метаболизма и предсказывает ответ на изменение доставки кислорода [6]. В последнее время большой интерес исследователей вызывает изучение биомаркеров системного воспаления в кардиохирургии. Было

Послеоперационный

14 пациентов, кардиохирургия с АИК ROC анализ:

Предсказание пребывания в ОРИТ более одних суток

- веноартериальная разница в
содержании CO₂ > 4 мм рт. ст.:

100% чувствительность

70% специфичность

- ПСП > 493 пг/мл:

100% чувствительность

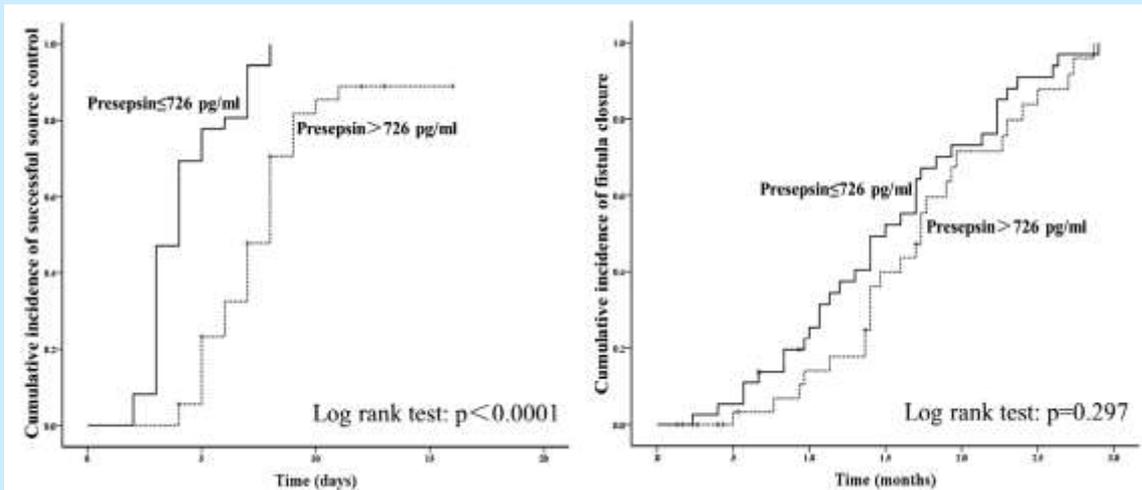
90% специфичность

«Уровень ПСП после окончания ИК - наиболее ранний и одновременно наиболее чувствительный и специфический предиктор «тяжести состояния пациентов после операций на сердце в условиях искусственного кровообращения, несмотря на отсутствие признаков сепсиса»

Прогностическое значение ПСП для исходов и осложнений свища подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, осложненного абдоминальным сепсисом

Исходный ПСП, пг/мл, 487-1205,
 > 726, n=35, более тяжелая интра-
 абдоминальная инфекция
 ≤726, n=36, более благоприятные исходы

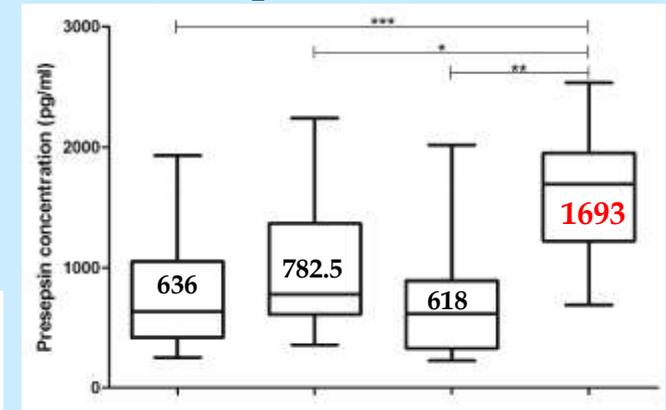
Исходный ПСП



Длительность терапии

Закрытие свища

ПСП пг/мл, разные типы свищей



Тонкая кишка Толстая кишка Анастомоз подвздошно-ободочной кишки Множественные свищи

Song X, et al. Prognostic value of presepsin for outcomes and complications in enterocutaneous fistula complicated by abdominal sepsis.

Int J Surg. 2016;33(Pt A):96-101

ПСП- маркер несостоятельности анастомозов

100 пациентов,

Для выявления анастомозов

	Cut - off;	чувствительность %;	специфичность %;	AUC ROC
СРБ	7,32 мг/дл	100	95.89	0,96
NLR*	4.3	96.30	93.15	0.89
ПСП	833 пг/мл	100	98.63	0,99

*Neutrophil lymphocyte ratio (NLR)

Conclusions: Presepsin can be used as a supplemental marker with CRP for anastomotic integrity.

Cikot M, Kasapoglu P, Isiksacan N, Binboga S, Kones O, Gemici E, Kartal B, Alis H.
The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study.
J Surg Res. 2018 Aug;228:100-106

ПСП в диагностике несостоятельности анастомозов при бариатрической хирургии

300 пациентов, ИМТ - 42,7



Cut-off	Чувствительность %	Специфичность %
CRP ≥ 3,39 мг/дл	88,89	87,97
ПСП ≥ 460.69 пг/мл	100	96,91

«ПСП, повышенный в **1-ый** послеоперационный день, может иметь ключевое значение для ранней детекции осложнений, которые еще не видны клинически»

ПСП – предиктор хирургической раневой инфекции после спинальной хирургии

118 пациентов, спинальная хирургия,

115 пациентов без инфекционных осложнений,

3 пациента - инфекции

ПСП (пг/мл, медиана) без развития инфекций:

предоперационный – 125, сразу после операции – 171,

через 1 день – 194, через 7 дней – 147.

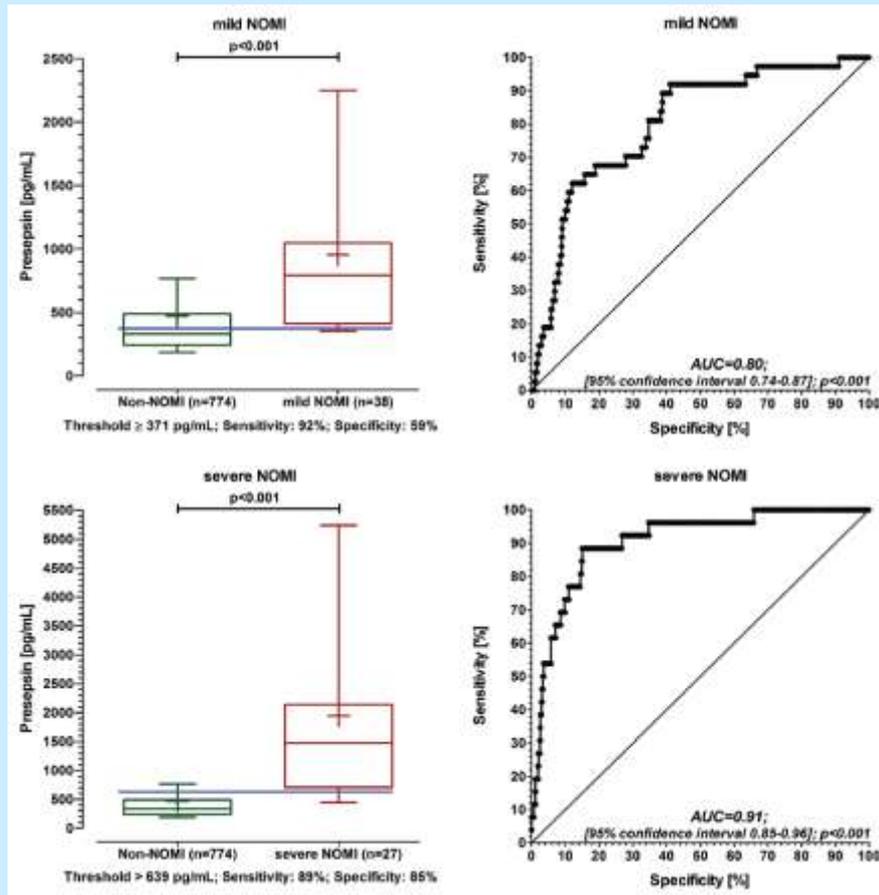
ПСП при отсутствии инфекции - 297 пг/мл через 7 дней (95 процентиль);

3 пациента с инфекциями, на седьмой день: 642, 1030, 317.

Пограничный уровень ПСП для выявления хирургической раневой инфекции >300 пг/мл через 7 дней.

Postoperative changes in presepsin level and values predictive of surgical site infection after spinal surgery: A single center, prospective observational study. Spine Phila Pa 1976) , 2018 Apr 15;43(8):578-584.

ПСП - маркер неокклюзивной мезентериальной ишемии после кардиохирургии



Послеоперационный ПСП
(пг/мл, медиана)

Мягкая НМИ
793 против 331 (без НМИ) ,

Cut-off - 371, AUC - 0,80;
Чувствительность - 92%,
Специфичность - 59%,

Тяжелая НМИ
1485 против 331 (без НМИ)

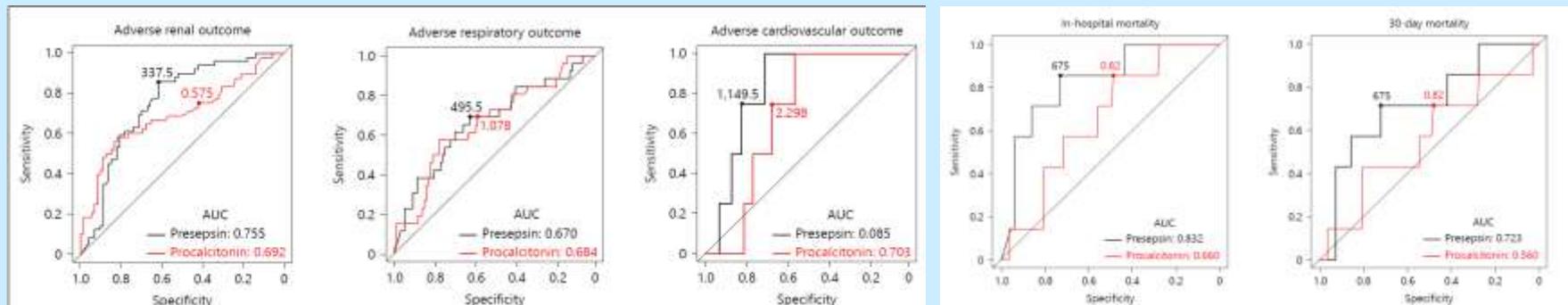
Cut-off - 639, AUC - 0.91,
Чувствительность - 89%,
Специфичность - 85%.

ПСП: прогноз после кардиохирургии

122 пациента, измерение ПСП и ПКТ через 48 ч после операции;

неблагоприятные исходы: ренальные, респираторные, кардиоваскулярные, смертность 30-дневная и 6 мес.

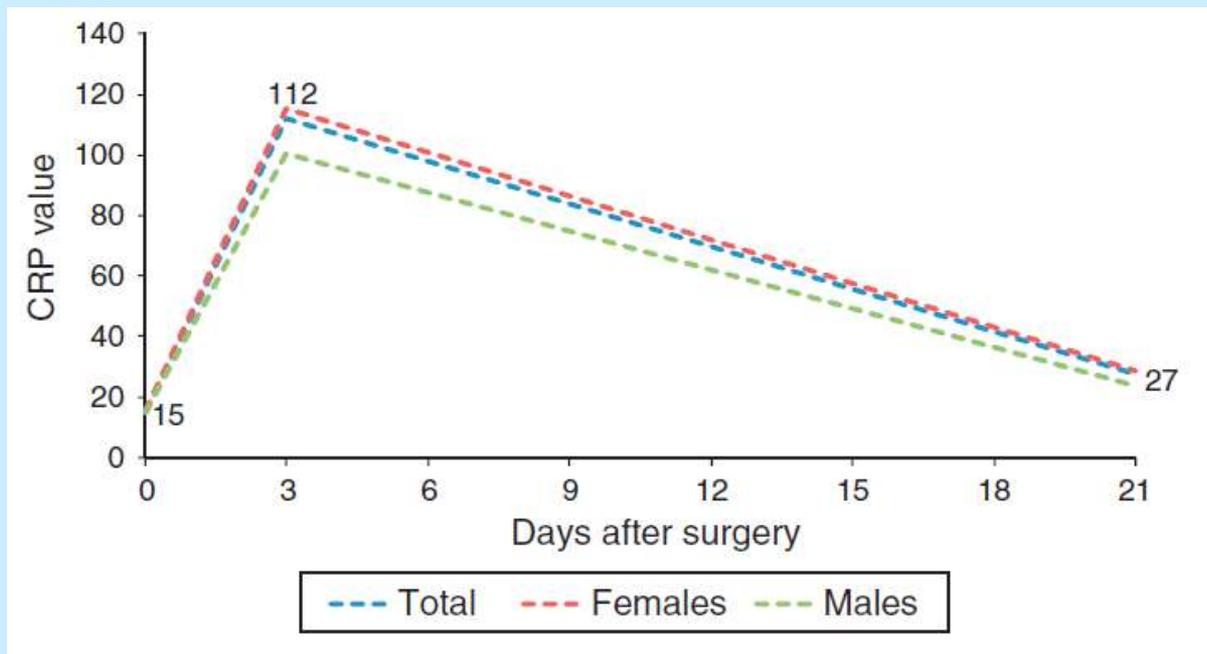
Outcome	Presepsin, pg/mL				Procalcitonin, µg/L				p value
	cut-off	sensitivity	specificity	AUC	cut-off	sensitivity	specificity	AUC	
In-hospital mortality	675	0.857	0.730	0.832	0.820	0.857	0.486	0.660	0.0249
30-day mortality	675	0.714	0.723	0.723	0.820	0.714	0.481	0.560	0.0347
6-month mortality	675	0.800	0.743	0.778	0.820	0.800	0.495	0.600	0.0026
Sepsis	675	0.555	0.716	0.602	3.115	0.888	0.747	0.823	0.0724
Renal outcome	337.5	0.857	0.616	0.755	0.575	0.750	0.416	0.692	0.2503
Respiratory outcome	496.5	0.692	0.625	0.670	1.078	0.692	0.585	0.664	0.9243
Cardiovascular outcome	1149.5	0.750	0.822	0.835	2.298	0.750	0.672	0.703	0.1992



ПСП – лучший предиктор неблагоприятных исходов после кардиохирургии

**ПСП - ранний биомаркер глубоких
перипротезных инфекций**

Динамика СРБ в крови после артропластики коленного сустава при отсутствии инфекционных воспалений (высокая вероятность ложноположительных диагнозов ГПИ)



103 пациента после первичной артропластики,
без воспалительных заболеваний.

Повышение СРБ связано с первичной хирургической травмой

Barretto JM et. al , Evaluation of serum levels
of C-reactive protein after total knee arthroplasty.
Rev Bras Ortop. 2017 Mar 6;52(2):176-181. doi:10.1016/j.rbo.2017.03.004

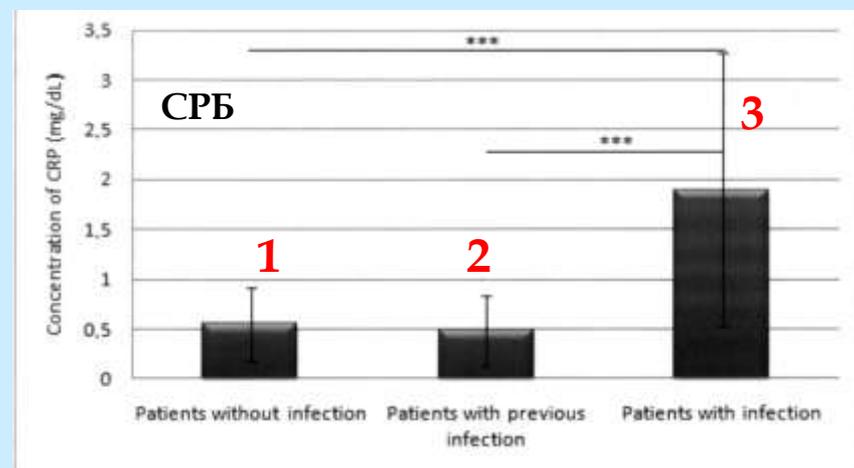
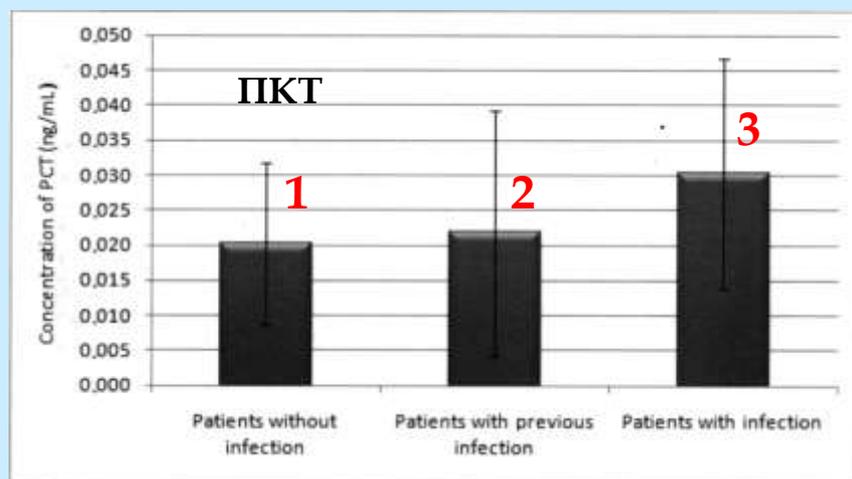
«ПКТ не может быть хорошим маркером ГПИ»

3 группы пациентов:

1 - контрольная без инфекций, n=12,

2 - с ранее установленной и излеченной инфекцией, n=20

3 - с ГПИ, ревизия тазобедренного или коленного сустава, n=20



«Результаты показали, что ПКТ не может считаться хорошим маркером ГПИ поскольку достоверная разница между уровнями ПКТ у инфицированных и не инфицированных пациентов отсутствует»

Drago L et al. Procalcitonin, C-reactive protein, interleukin-6, and soluble intercellular adhesion molecule-1 as markers of postoperative orthopaedic joint prosthesis infections.

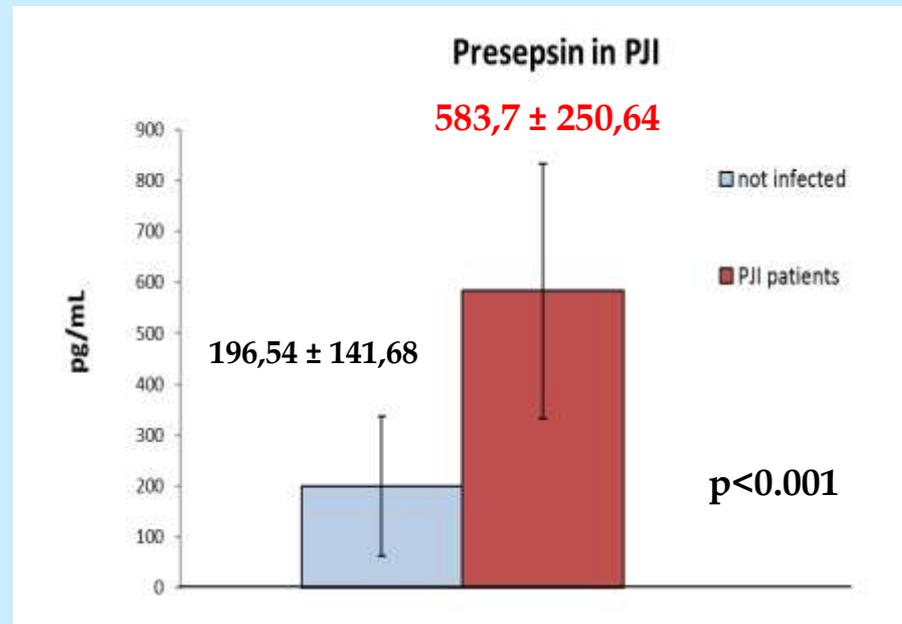
Int J Immunopathol Pharmacol. 2011 Apr-Jun;24(2):433-40

ПСП – маркер для ранней диагностики и мониторинга ГПИ

Исследование выполнено в
Università degli Studi di Milano and
IRCCS Galeazzi Orthopaedic Institute,
Milan, Italy.

100 пациентов, ревизионное
эндопротезирование,
48 – бактериальная инфекция
52 – асептическая утрата протеза
Измерение:
ПСП, СРБ, ИЛ-6,
Новые биомаркеры инфекций:
TREM-1, CD-163, SuPAR, OPN,
MMP-9, sTLR2 и CCL2

ПСП при развитии ГПИ
после эндопротезирования



AUC ROC - 0.926

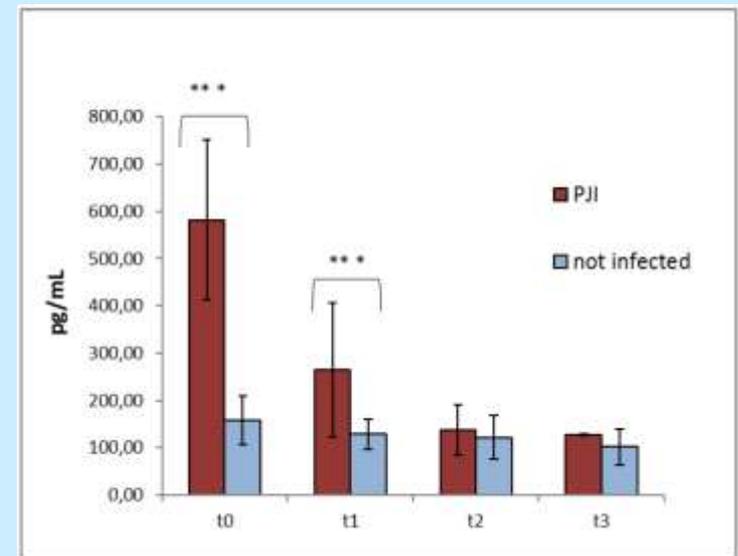
Marazzi MG et al. Presepsin: a potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. Int J Immunopathol Pharmacol 2018;31:1e10.

Пресепсин – ранний маркер для диагностики и мониторинга глубоких перипротезных инфекций

ПСП маркер:

- для рутинного мониторинга после первого эндопротезирования с целью первичного раннего выявления ГПИ и проведения незамедлительной антибиотикотерапии для предотвращения ревизионного эндопротезирования.
- для рутинного мониторинга после ревизии эндопротеза с целью раннего выявления вторичного инфицирования

Динамика ПСП после ревизионного эндопротезирования



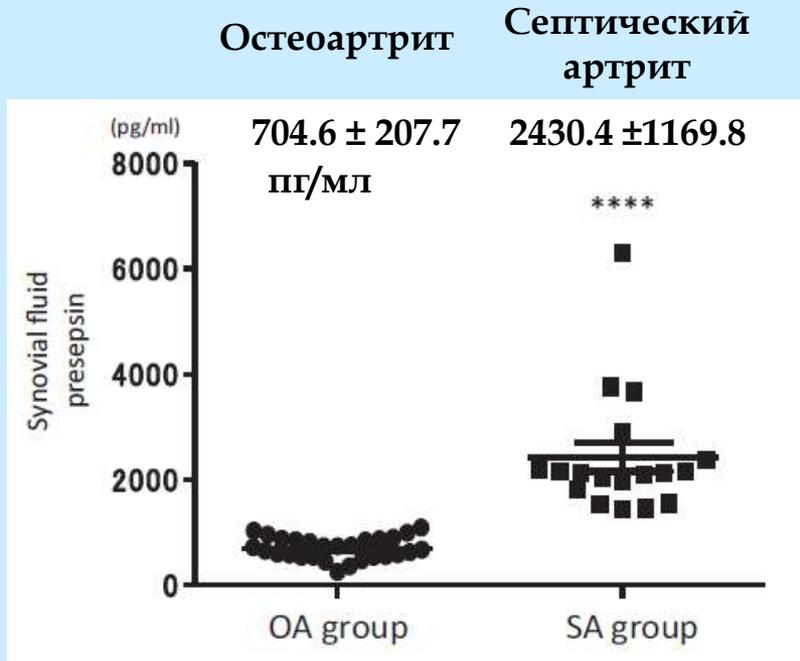
T0 - перед хирургией ; T1 - через 48 ч;
T2 - через 1 мес.; T3 - через 3 мес.

Marazzi MG et al. Presepsin: a potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2018;31:1e10.

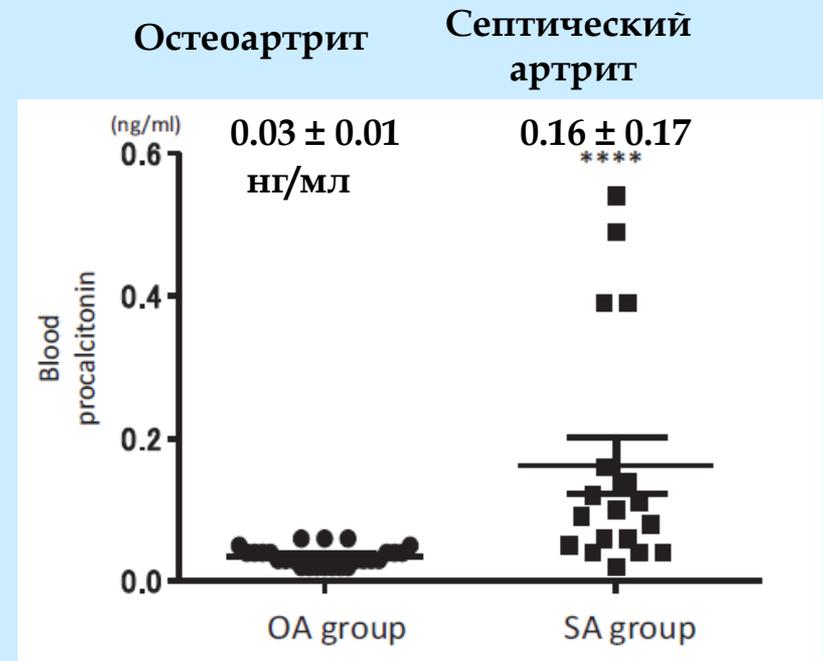
ПСП в синовиальной жидкости: ранняя диагностика септического артрита

ГПИ, септический артрит (n=18), остеоартрит (n=28)

ПСП, синовиальная жидкость



ПКТ, кровь



Пограничные уровни

ПСП, синовиальная жидкость - 1099.0; чувствительность - 100%, специфичность - 100%;

ПСП, кровь - 162.6; чувствительность - 77,8%, специфичность - 75,0;

ПКТ, кровь - 0.039; чувствительность - 94,4%, специфичность - 53.6%

**ПСП – маркер инфекционных осложнений,
связанных
с ИВЛ и катетером**

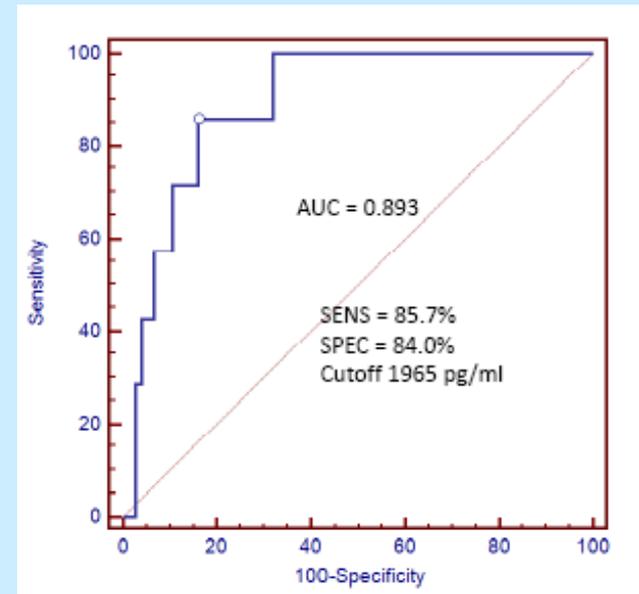
ПСП – ранний маркер развития сепсиса при ИВЛ

Развитие сепсиса при ИВЛ связано с высоким риском летальности

Динамика ПСП при развитии сепсиса при ИВЛ у пациентов ОРИТ

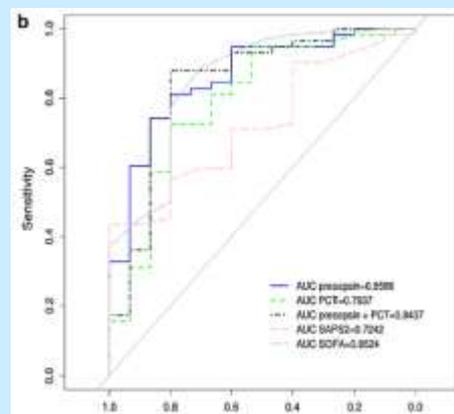
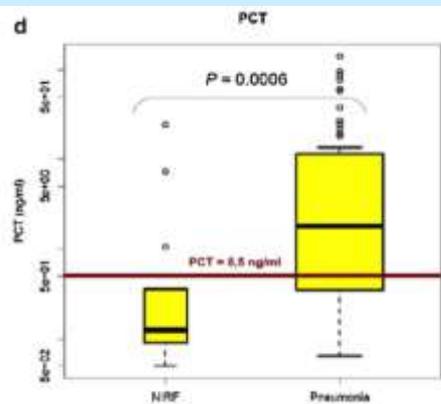
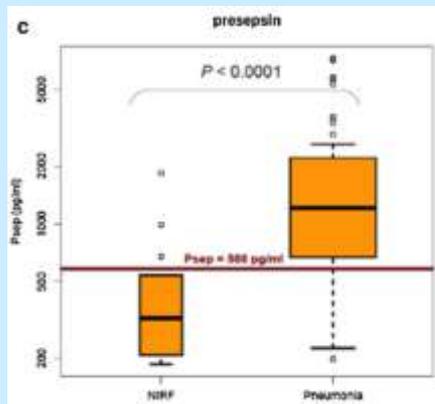


Пограничный уровень ПСП для диагностики сепсиса после интубации - 1965 пг/мл



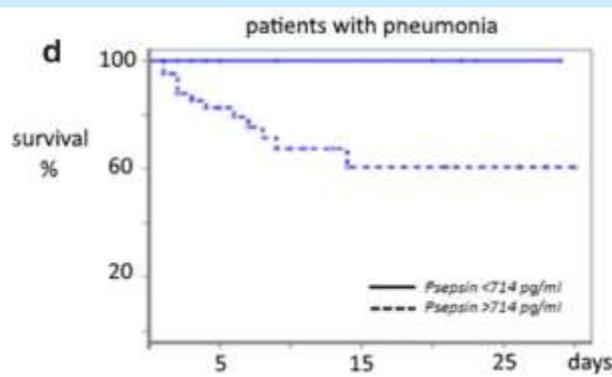
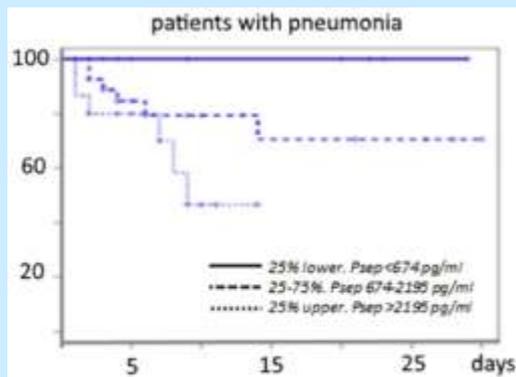
E. Spanuth et al., MONITORING OF WEANING FROM MECHANICAL VENTILATION IN CRITICAL ILL PATIENTS BY PATHFAST PRESEPSIN AT THE INTENSIVE CARE UNIT Clin Chem Lab Med 2015; 53, Special Suppl, pp S1 – S1450, June 2015

ПСП – диагностический и прогностический маркер тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП)



Уровни ПСП и ПКТ

ПСП – самая высокая чувствительность и специфичность



14 больных с неинфекционной острой респираторной недостаточностью,
 ПСП - 322 (231–534) пг/мл
 58 - с ТВП
 ПСП - 1209 (674–2195) пг/мл

Выживаемость в зависимости от исходного ПСП

Klouche K et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. Ann. Intensive Care (2016) 6:59 ⁶¹

ПСП в диагностике и оценке тяжести течения сепсиса и тяжелой пневмонии

Таблица 4. ПСП при тяжелой пневмонии и пневмогенном сепсисе различной степени тяжести

Показатель	Больные тяжелой пневмонией	Больные пневмогенным сепсисом	Больные тяжелым пневмогенным сепсисом	Больные септическим шоком
	(1)	(2)	(3)	(4)
	$\bar{x} \pm m$	$\bar{x} \pm m$	$\bar{x} \pm m$	$\bar{x} \pm m$
ПСП при поступлении, пг/мл	362,6±76,29	1125,3±240,59	2986,8±1070,58	4407,7±2694,82
<i>n</i>	13	3	5	6

«Сохранение высокого уровня ПСП на фоне проводимой ранее АБТ и других лечебных мероприятий является свидетельством их недостаточной эффективности».

Е.А. Титова , А.Р. Эйрих , З.А. Титова , Роль пресепсина в диагностике и оценке тяжести течения сепсиса и тяжелой пневмонии

Терапевтический архив . 2018; 11: 44-47

ПСП – предиктор неблагоприятных исходов у пациентов с ОНМК, находящихся на ИВЛ

Динамика ПСП (пг/мл) в подгруппах на этапах исследования

Подгруппы	Этапы исследования			
	1.	2.	3.	4.
Ia	391±0.0001	507±87.8*	544±113.5*	579±179*
Ib	383±35.8	534±76.6*	930±143*!	1380±245*!
IIa	395±12.4	490±93.4*	519±80.1*	511±110*
IIb	402±23.5	523±70.2*	910±64.9*!	1247±282*!
IIIa	390±20.9	476±64.6*	565±128*!	541±148*
IIIb	402±24.2	543±95.4*	981±70.4*!	1680±132*!

Сутки

1

3

5

7

Гр. I - продлённая интубация трахеи,

Гр. II на 4 сутки ИВЛ - трахеотомия обычным хирургическим способом;

Гр. III на 4 сутки ИВЛ - дилатационная транскутанная трахеотомия.

a - выжившие; b - не выжившие

ПСП в подгруппах «b» на 5 и 7 день значительно выше, чем в подгруппах «a».

На 7 день у всех пациентов из подгрупп «b» ПСП в плазме > 1000 пг/мл,

Индекс «PaO₂/FiO₂» существенно ниже в подгруппах «b» в сравнении с подгруппами «a»

Баллы по шкале CPIS, в подгруппах «b» были выше, чем в подгруппах «a».

На 5 сутки чувствительность ПСП ≥500пг/мл как предиктора пневмонии во всех группах - 1,0, что позволяло предвидеть развитие пневмонии за 2-3 суток до рентгенологического контроля.

На 7 сутки ИВЛ у всех пациентов с летальным исходом ПСП > 1000 мг/мл, что соответствовало высокому риску развития тяжёлого сепсиса и септического шока.

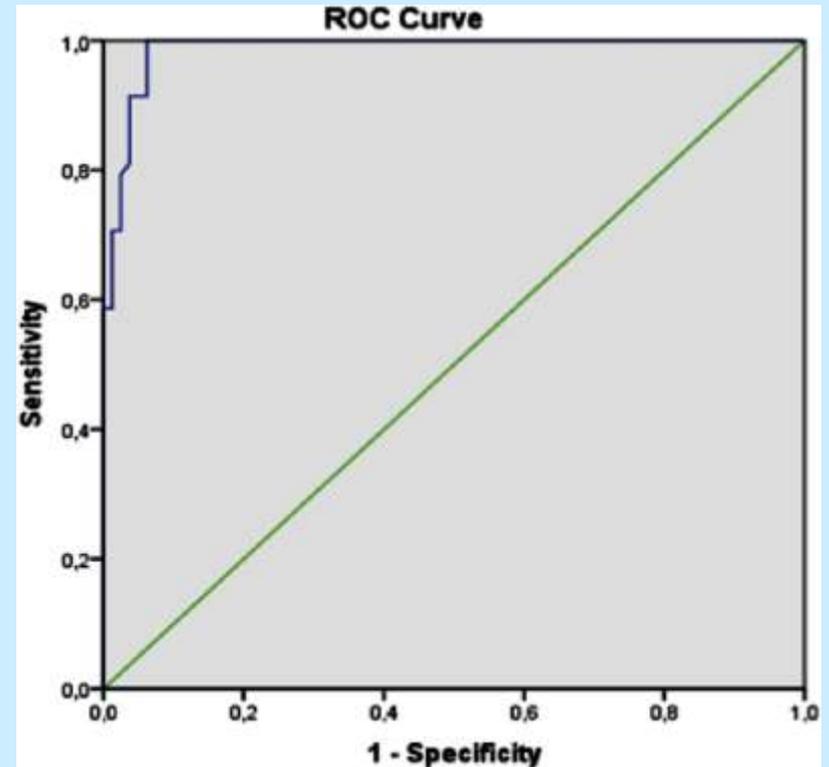
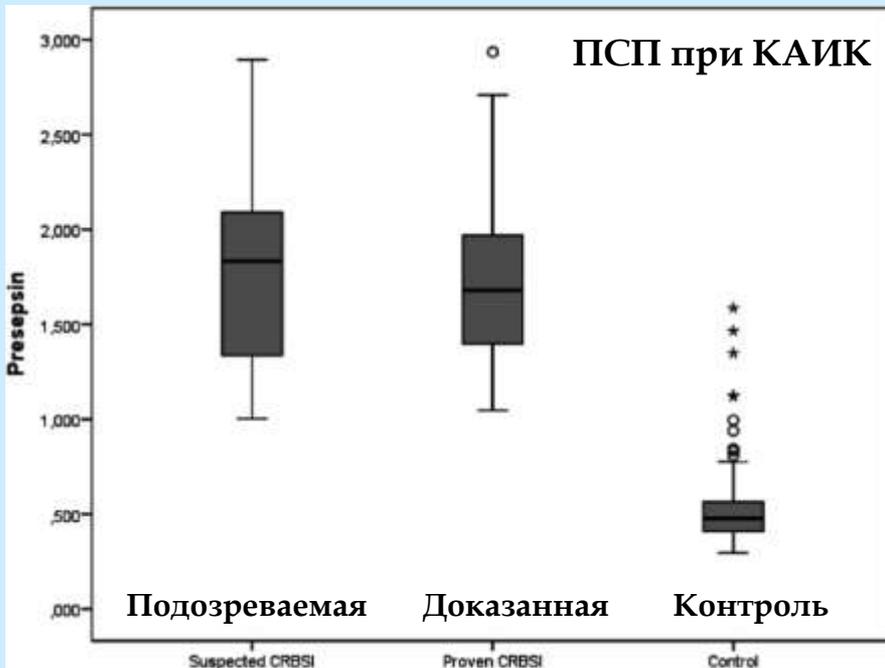
Повышение ПСП опережает падение индекса «PaO₂/FiO₂» и повышение баллов по шкале CPIS, и обладает прогностической ценностью.

ПСП - ранний маркер катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК)

Groups of microorganisms isolated from blood cultures and presepsin value for each.

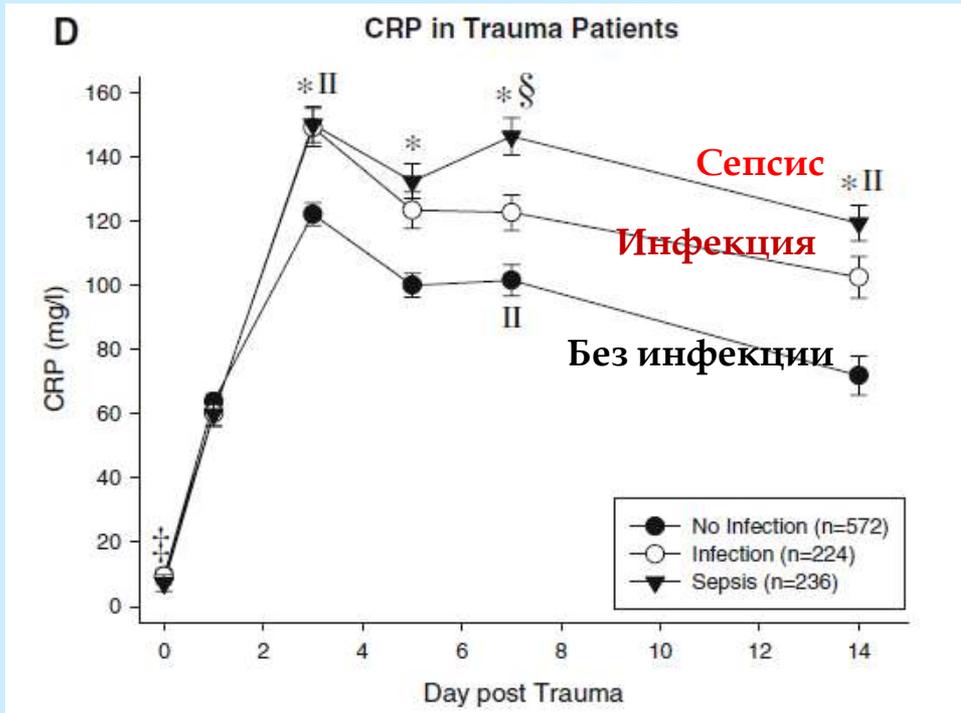
Microorganisms	n, (%)	Presepsin [pg/ml; median (min-max)]
Culture negative	22 (38)	1832 (1004–2895)
Gram positive bacteria	21 (36.2)	1668 (1048–2935)
Gram negative bacteria	11 (19)	1756 (1103–2033)
Candida species	4 (6.8)	1406 (1348–1566)

Пограничный уровень - 990 пг/мл
AUC ROC 0.98

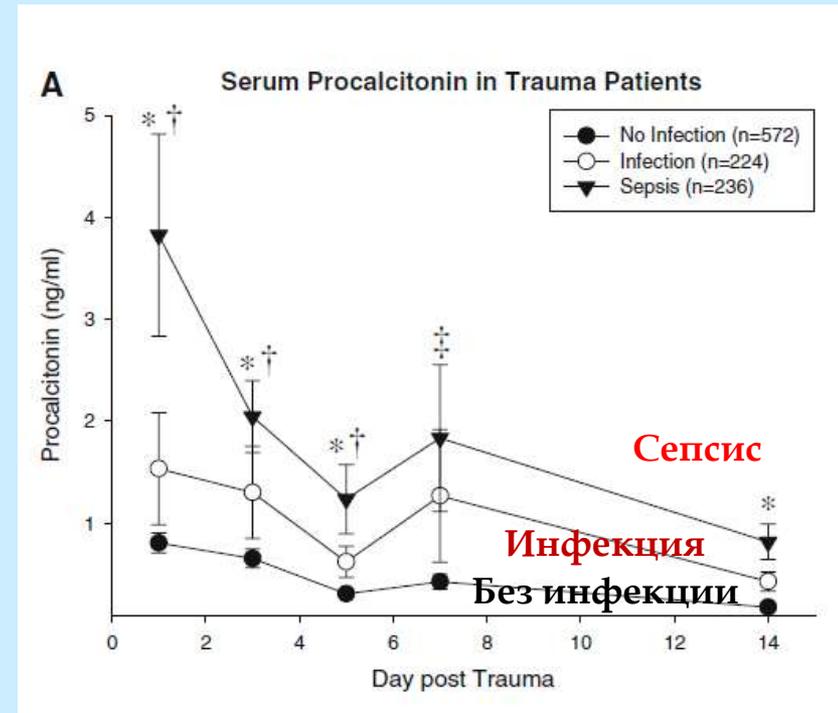


**ПСП - ранний маркер
инфекционных осложнений
после травм**

СРБ и ПКТ при развитии сепсиса после тяжелых травм

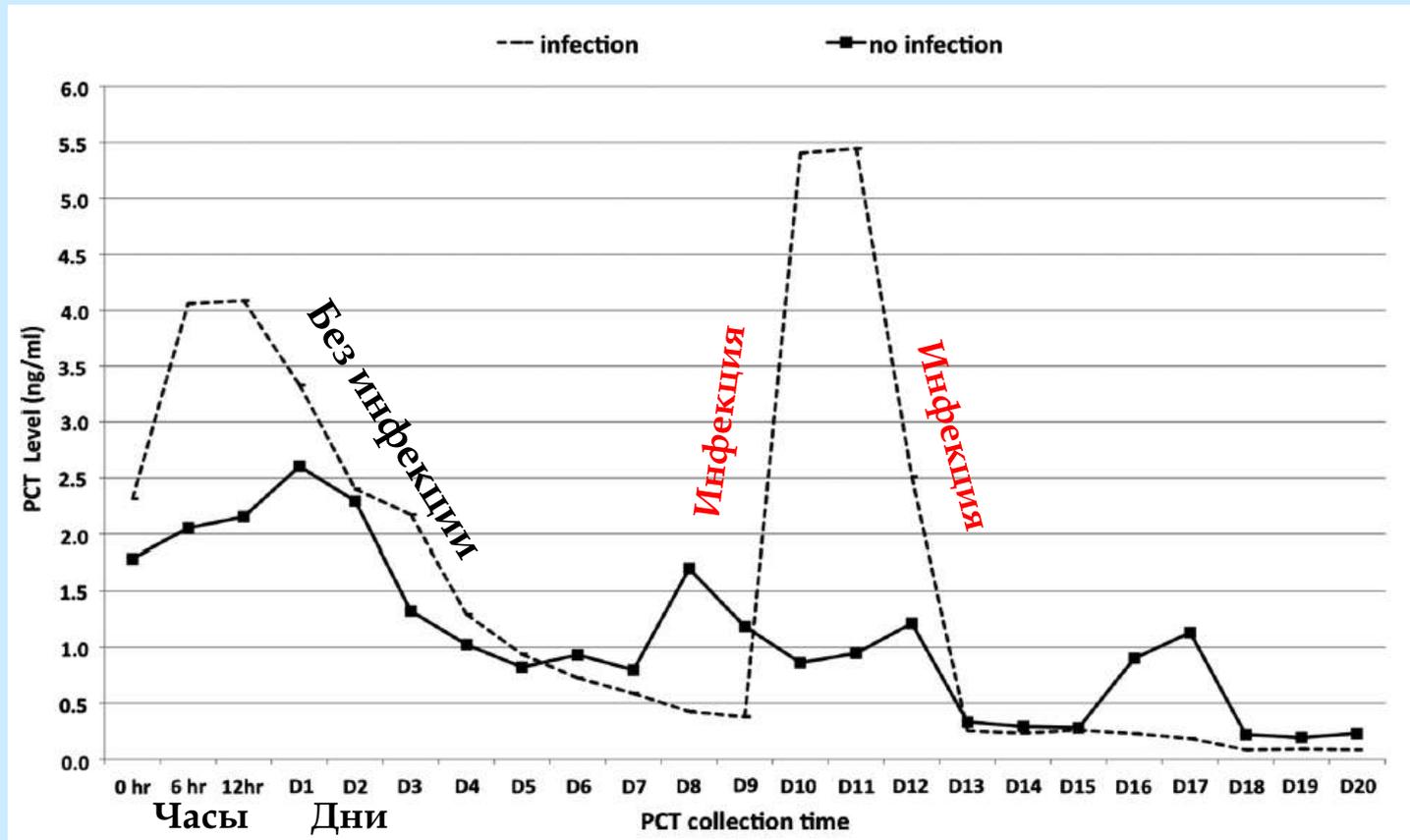


Пик СРБ через 72 ч.
Медленное снижение через 7 дней



Пик ПКТ - чрез 24 ч.
Отсутствие достоверных различий
между уровнями ПКТ при
не септических инфекциях
и без таковых. Снижение через 24 ч

Динамика ПКТ после травм



Sakran JV et al., The utility of procalcitonin in critically ill trauma patients. J Trauma Acute Care Surg. 2012;73(2):413-8;

Уровни ПКТ и ПСП при поступлении с тяжелыми травмами

75 пациентов с тяжелыми травмами (Injury Severity Score of ≥ 16).

ПКТ и ПСП измеряли при поступлении (день 0) и в день 1.

ПКТ (нг/л)	День 0	День 1
	0.1±0.4	1.8±6.3
ПСП (пг/мл)	221±261	222±207

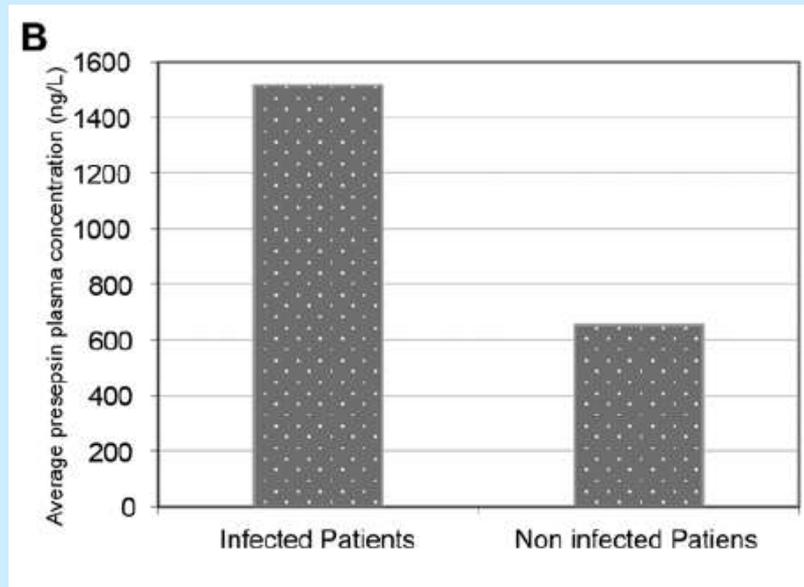
Единственный фактор риска повышения ПКТ -

переливание эритроцитарной массы

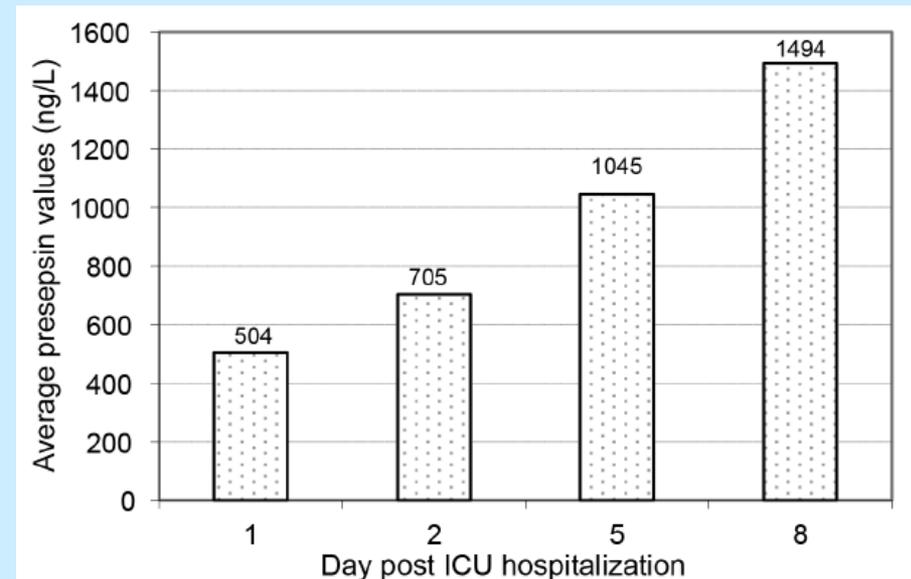
«К измерению ПКТ для диагностики сепсиса при поступлении с тяжелыми травмами следует относиться с осторожностью. С другой стороны, уровни ПСП не зависят от травмы»

ПСП – ранний маркер развития инфекций при множественных травмах

Уровни ПСП при развитии инфекции при множественных травмах



Динамика ПСП при развитии инфекции при множественных травмах



Пресепсин (нг/л):

- при поступлении без инфекции - 654,21 (\pm 511,068);
- при ССВО - 917,08 (\pm 69,042);
- при инфекции **1513,25 (\pm 2296,54).**

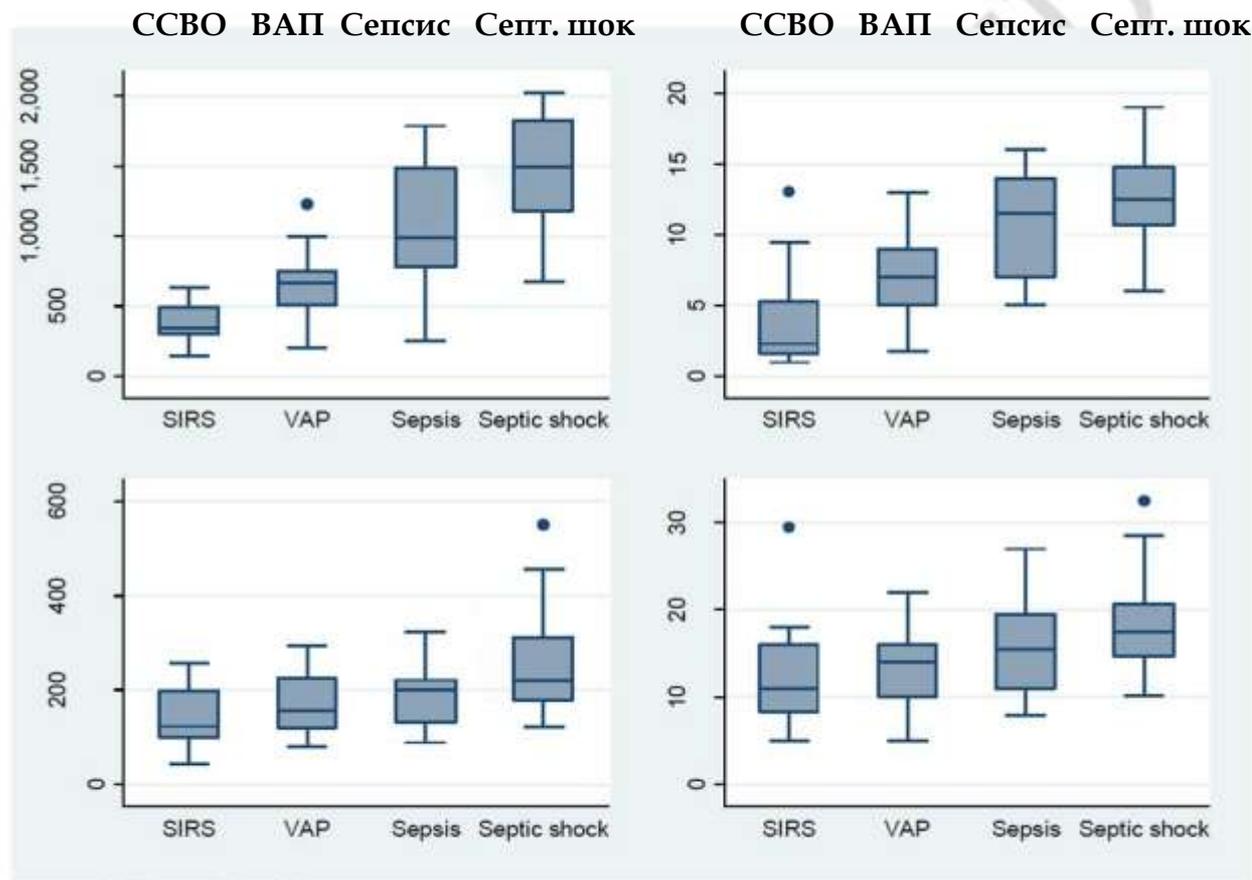
Статус ССВО и тяжесть повреждений не влияют на уровни ПСП.

Уровни ПСП, ПКТ, СРБ и Leu при ССВО, вентилятор-ассоциированной пневмонии, сепсисе и септическом шоке

39 пациентов с травмами, более 48 ч на ИВЛ

ПСП

СРБ

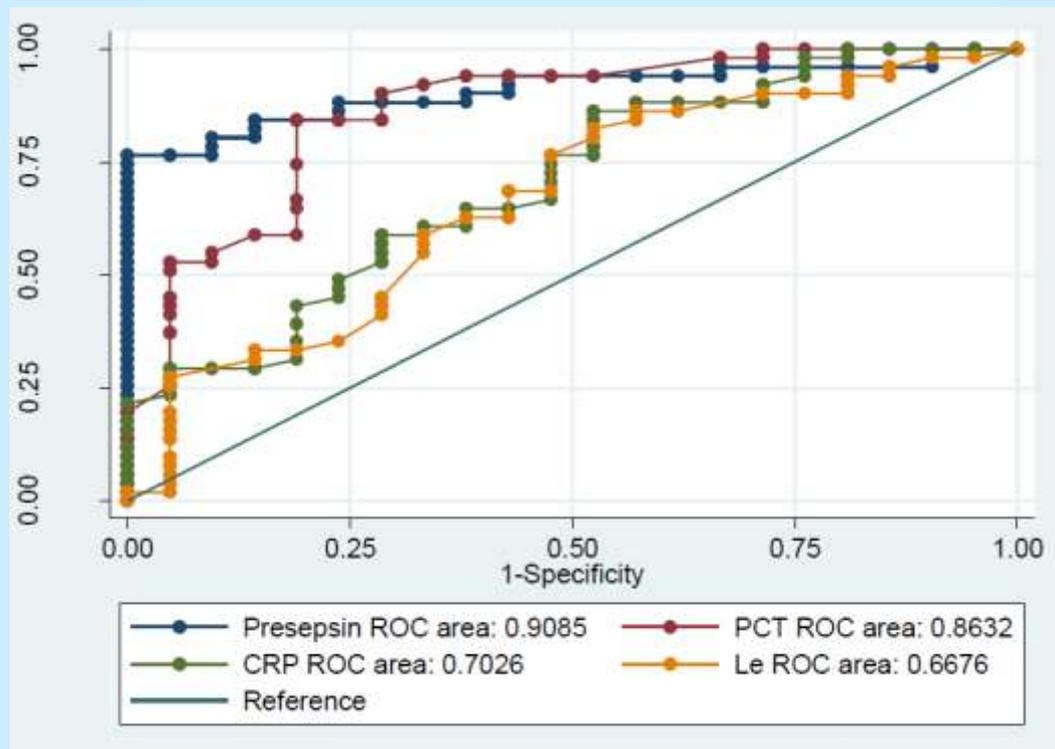


ПКТ

Le

Fig. 1 Distribution of presepsin, procalcitonin (PCT), C-reactive protein (CRP) and leukocytes (Le) in 39 trauma patients at the moment of SIRS (n=21), VAP (n=21), sepsis (n=18) or septic shock (n=12).

Значения AUC ROC для дискриминации между ССВО, ВАП, сепсисом и септическим шоком 39 пациентов с травмами, более 48 ч на ИВЛ

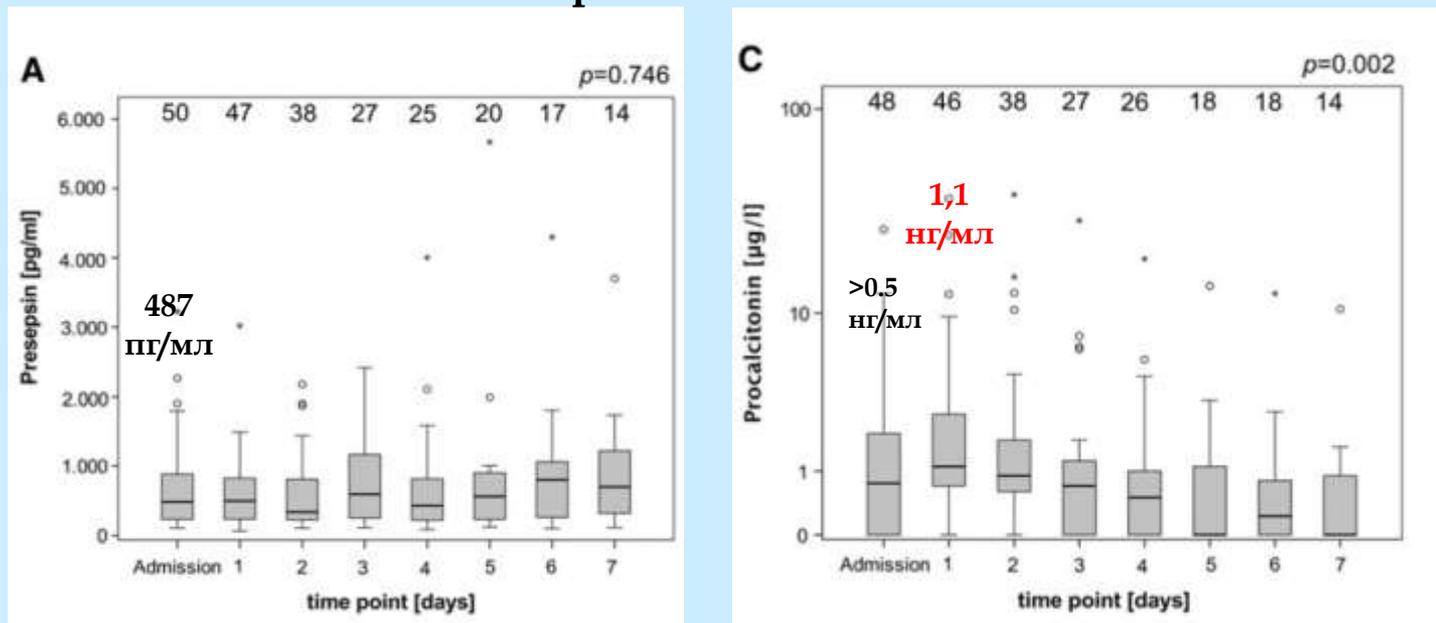


ПСП – надежный биомаркер для диагностики ВАП и для оценки тяжести септических осложнений у пациентов с травмами.

ПСП – маркер инфекционных осложнений после тяжелых травм

50 пациентов, травмы, по Шкале тяжести травмы (Injury Severity Score [ISS] > 16).
Измерение ПСП, СРБ, ПТ и ИЛ-6.

Уровни ПСП и ПКТ в течение 7 дней после поступления,
«стерильное» воспаление

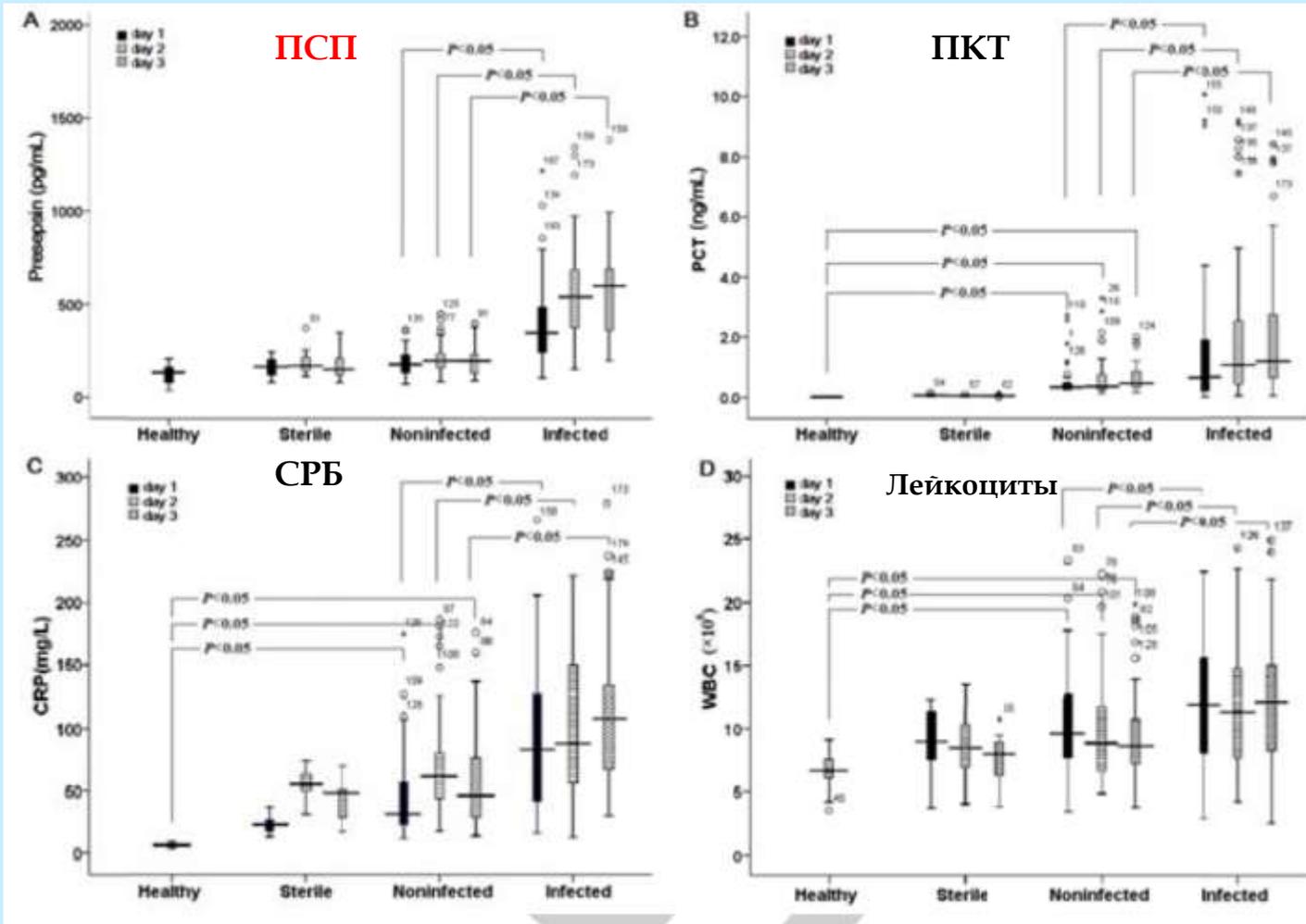


ИЛ-6 повышался сразу после травмы и медленно снижался,
СРБ при поступлении – 13 мг/л, на 2-ой день – 166 мг/л

«По крайней мере, в течение 7 дней после травмы уровни ПСП не зависят ни от раннего, ни от позднего пост-травматического иммунного ответа»

Koch C et al. Longitudinal Evaluation of Plasma Concentrations of Presepsin in Patients after Severe Trauma: A Prospective Observational Study. Surg Infect (Larchmt). 2018 Apr 23.

Динамика ПСП, ПКТ, СРБ после травмы



Пациенты:
 Стерильные - 29
 Без инфекции - 89
 С инфекцией - 68
 Контроль - 60

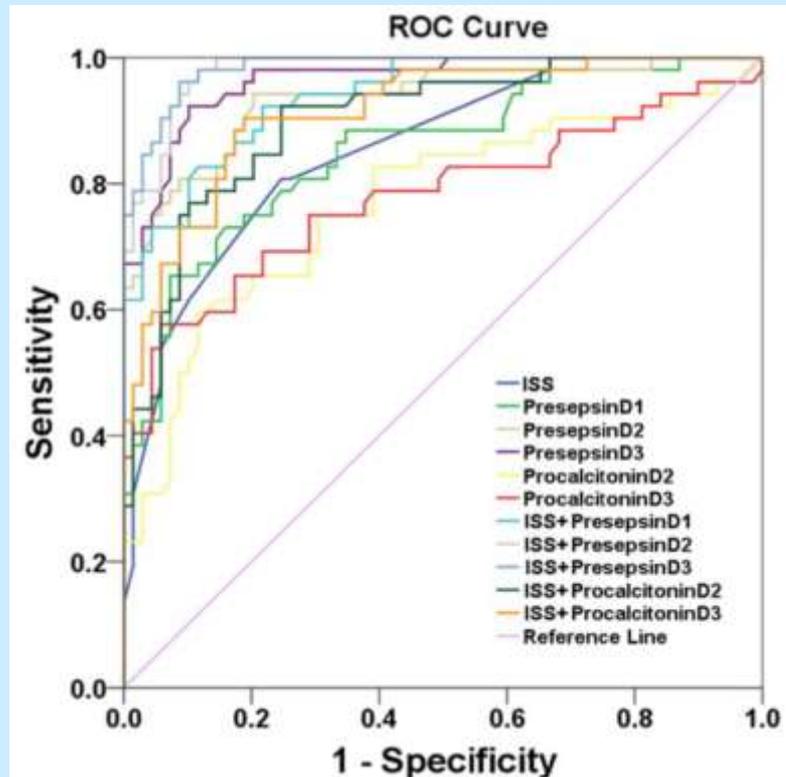
Дни 1,2, 3.

Только ПСП в течение 3 дней достоверно повышался при инфекции и не повышался без инфекции.

ПКТ, СРБ и лейкоциты повышались и при инфекции, и без инфекции.

Контр. Стерильно. Без инф. **Инфекция** Контр. Стерильно Без инф. **Инфекция**

Значения AUC ROC для диагностики инфекции травм: ПСП, ПКТ, ISS, дни 1-3



Variable	AUC
«	
Presepsin _{D1}	0.853
Presepsin _{D2}	0.935 ^a
Presepsin _{D3}	0.964 ^b
Procalcitonin _{D2}	0.771 ^c
Procalcitonin _{D3}	0.779 ^d
ISS	0.856
ISS + Presepsin _{D1}	0.939 ^e
ISS + Presepsin _{D2}	0.981 ^f
ISS + Presepsin _{D3}	0.984
ISS +	0.900 ^g
Procalcitonin _{D2}	
ISS + Procalcitonin	0.914 ^h

«ПСП может быть наилучшим маркером для ранней дифференциации инфекций у пациентов с травмами. При травматическом стрессе ПКТ, СРБ и лейкоциты повышаются так же и без инфекции»

ISS - injury severity score шкала тяжести повреждений

**ПСП: ранний маркер инфекционных
осложнений
после ожогов и отморожений.**

Динамика ПСП при ожогах



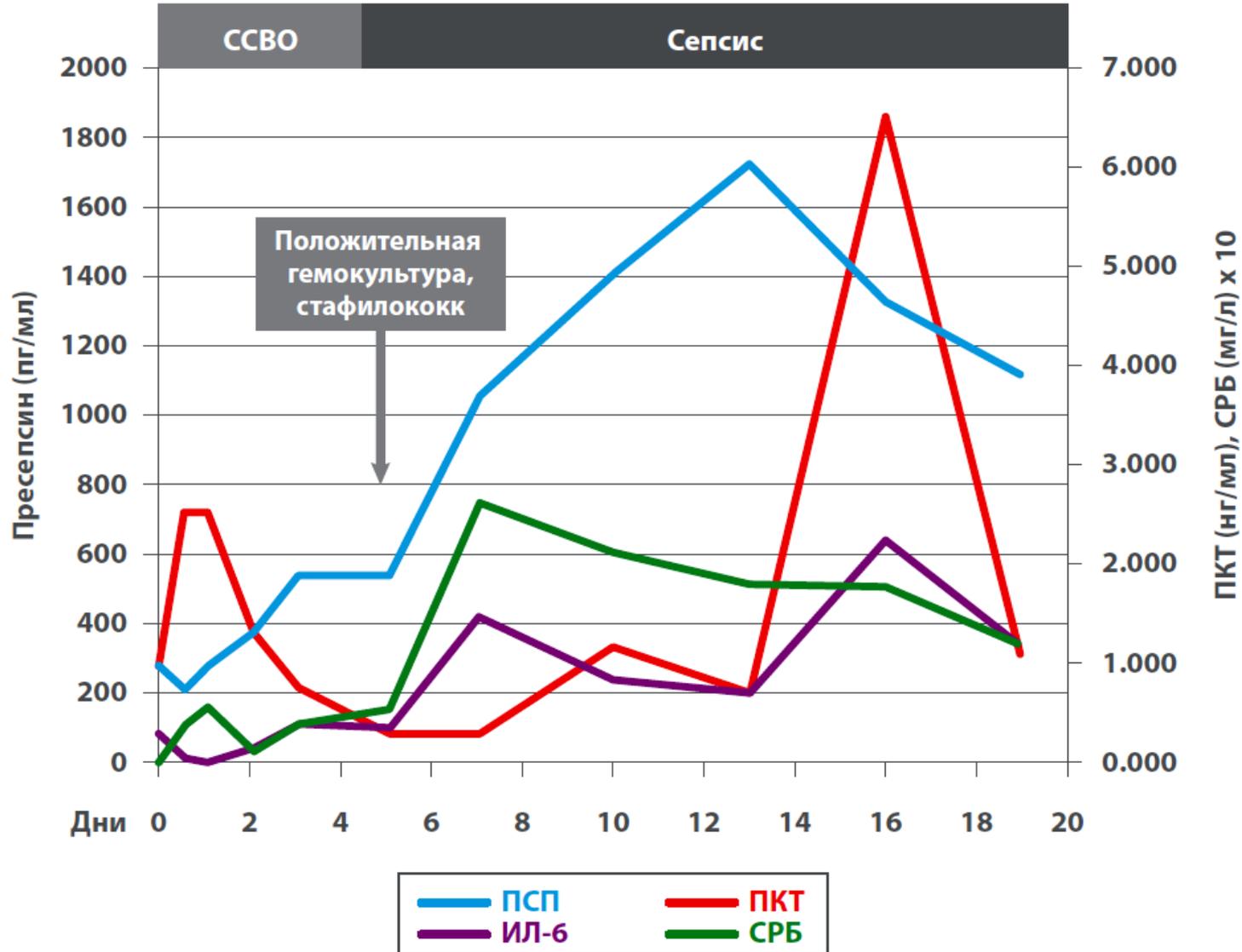
Пациент Н., возраст 51 год,
поступил с обширными ожогами
~ 76% поверхности тела.

При поступлении:
лейкоциты – 38 880/мкл,
гемокультуры отрицательные,
уровни ПСП (281 пг/мл)
и ПКТ (0,98 нг/мл)
ниже пограничных.

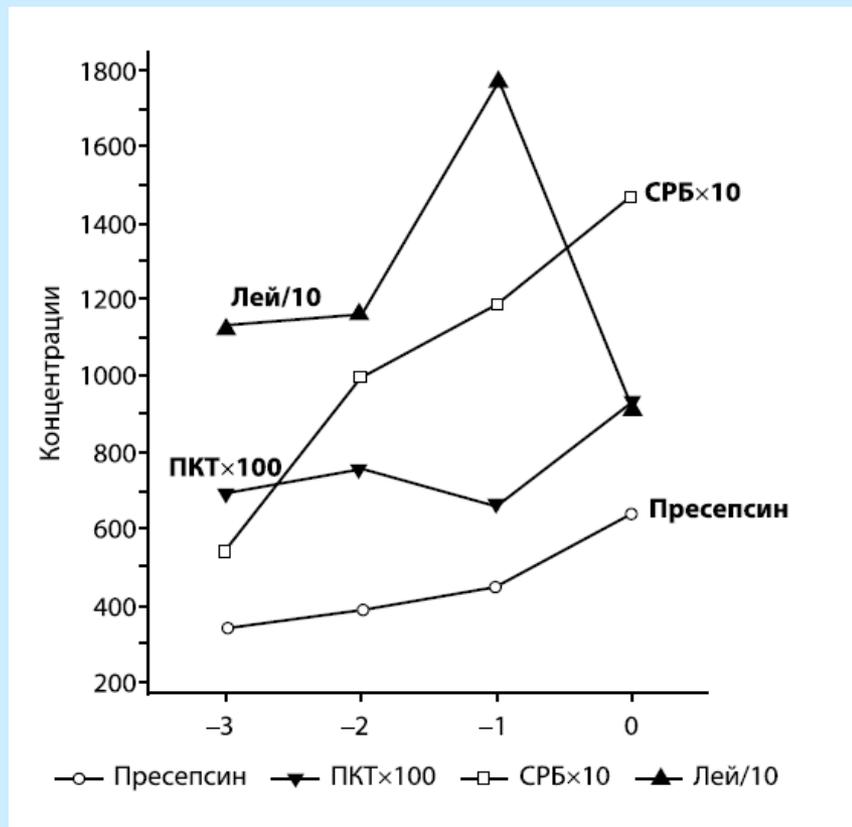
Диагноз: ССВО

На шестой день в гемокультуре
обнаружен стафилокок.

Динамика маркеров сепсиса при ожоге



Динамика ПСП, ПКТ и СРБ у ожоговых пациентов



37 пациентов

26 с сепсисом (70%)

11 без сепсиса (30%).

Пресепсин повышается

за 2 дня

до манифестации

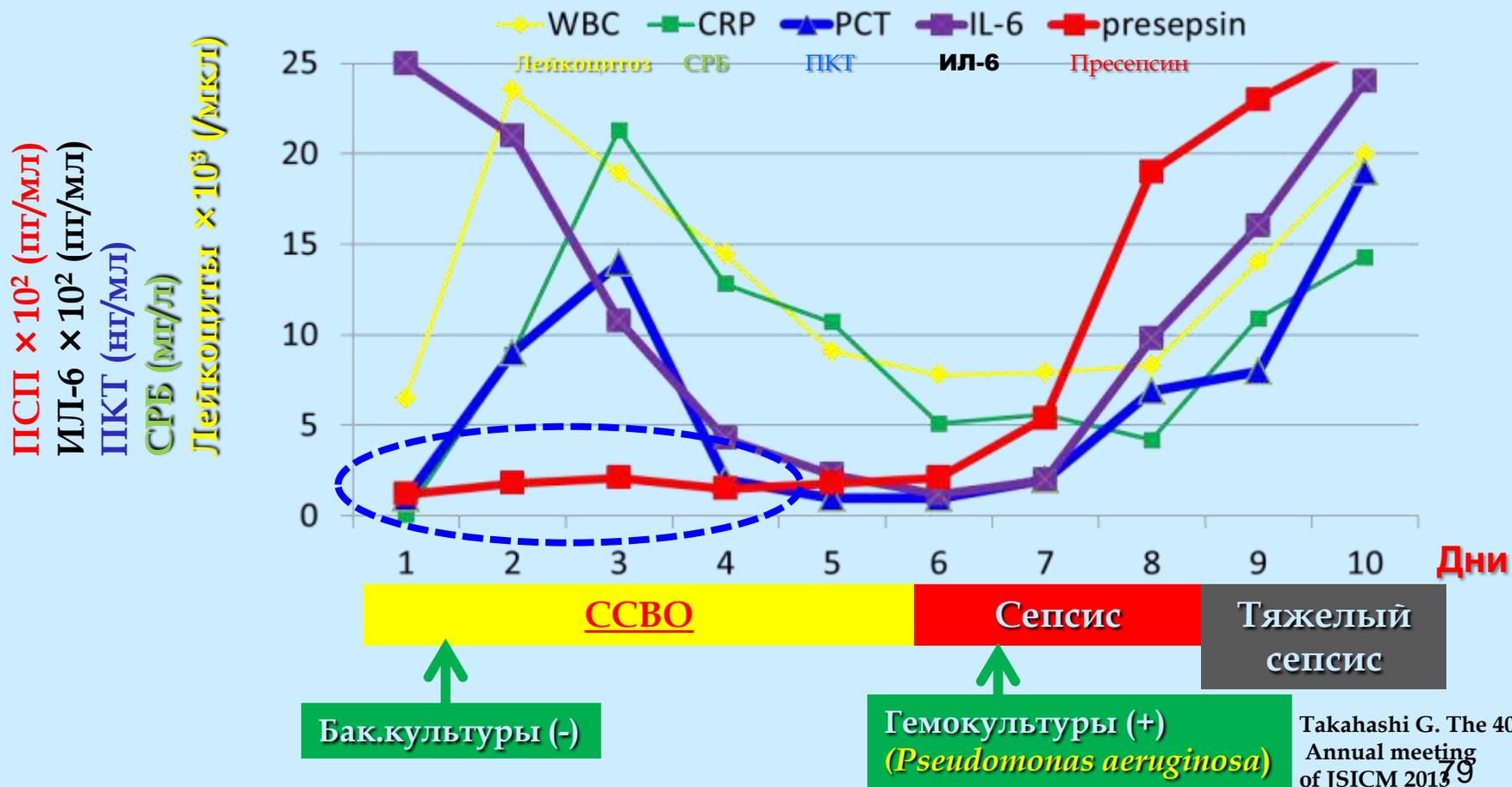
сепсиса,

Прокальцитонин –

при манифестации

Динамика пресепсина при тяжелом ожоге

Ожог без присоединения инфекции не повышает пресепсин, в то время, как ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и лейкоциты повышаются



инфекции в хирургии

Том 12

№4, 2014

Клиническая значимость пресепсина при инфекционных осложнениях у хирургических больных и пациентов с ожоговой травмой

В.С.Демидова, Т.А.Ушакова, А.А.Звягин, А.Э.Бобровников, О.В.Медова, И.А.Коряков
ФГБУ Институт хирургии им. А.В.Вишневского Минздрава России, Москва

ПСП при инфекционных осложнениях при хирургии и ожогах Выводы.

У хирургических пациентов с инфекционными осложнениями P-SEP является наиболее информативным лабораторным показателем ранней диагностики сепсиса, мониторинга его тяжести и прогнозирования неблагоприятных исходов.

У пациентов с ожоговой травмой базовый уровень P-SEP коррелирует с тяжестью травмы.

Мониторинг уровня P-SEP позволяет у тяжелообожженных оценить риск развития инфекционных осложнений (пневмония, сепсис).

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ



ROC-анализ уровней ПСП у пациентов с сепсисом в день диагностики и пациентов без сепсиса после купирования шока:

Пограничный уровень для сепсиса - 784 пг/мл.

AUCROC - 0,900 (95%ДИ=0,834-0,972, $p < 0,001$)

Чувствительность - 94,9%,

Специфичность - 81,1%,

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Совместное использование клинико-лабораторных критериев и пресепсина

Критерий	Описание	Количество критериев	Диагноз
Гипо- или гипертермия	Температура тела < 36,5°C или > 38,5°C	5 и более критериев	Сепсис
Тахикардия	Частота сердечных сокращений >110 ударов в мин		
Гипергликемия	Глюкоза капиллярной крови > 12 ммоль/л, при отсутствии сахарного диабета		
Гипернатриемия	Натрий в плазме > 155 ммоль/л		
Тромбоцитопения	Количество менее 100 000/мкл		
Сдвиг лейкоцитарной формулы влево	Доля молодых форм лейкоцитов > 10% или доля нейтрофилов > 75%		
Дыхательная недостаточность	ЧД >25 в мин или МОД > 12 литров, увеличение FiO ₂ для поддержания SpO ₂ >90%		
Энтеральная недостаточность	Вздутие живота, не усвоение энтерального питания, диарея, динамическая кишечная непроходимость		
Нарушение ментального статуса	Делирий, галлюцинозы, расстройство ориентации	положительный	
Пресепсин	784 пг/мл и более		

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Пресепсин коррелирует

с тяжестью состояния пациента при сепсисе:
пресепсин-SOFA ($R=0,54$, $p=0,015$)

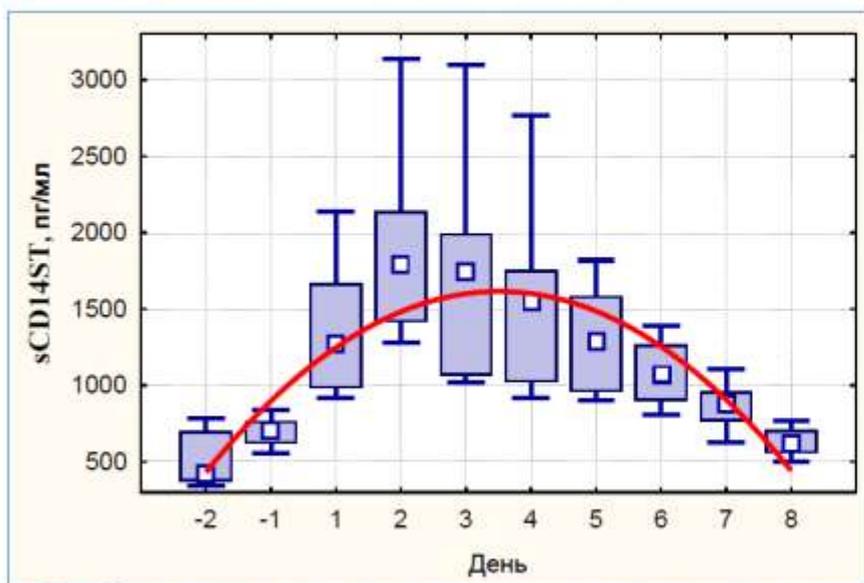


Рис. Динамика пресепсина до, в течение и после сепсиса при благоприятном исходе $n=15$

Пресепсин в первый день диагностики сепсиса
у умерших – 2699 (1425; 4309) пг/мл,
у выживших – 905 (788-1819) пг/мл,
(выше в 2,98 раза $U=275,0$, $p=0,003$).

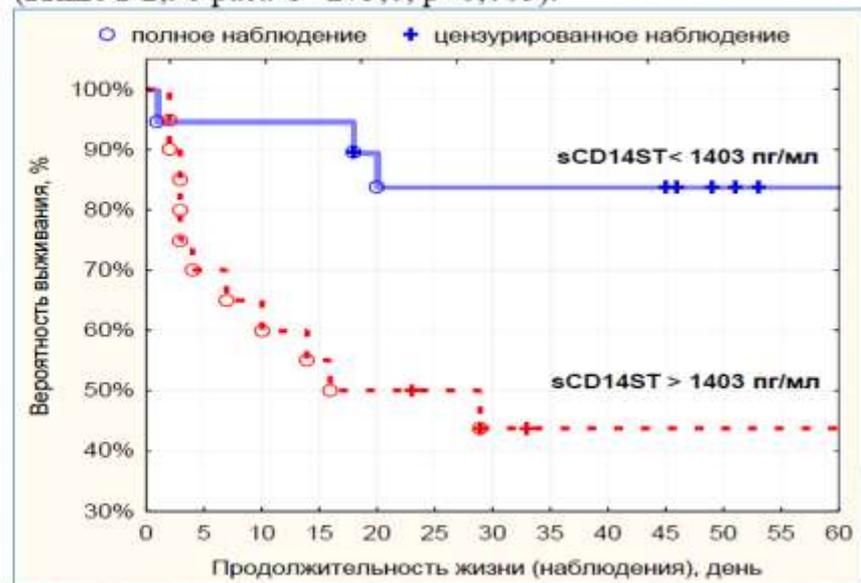
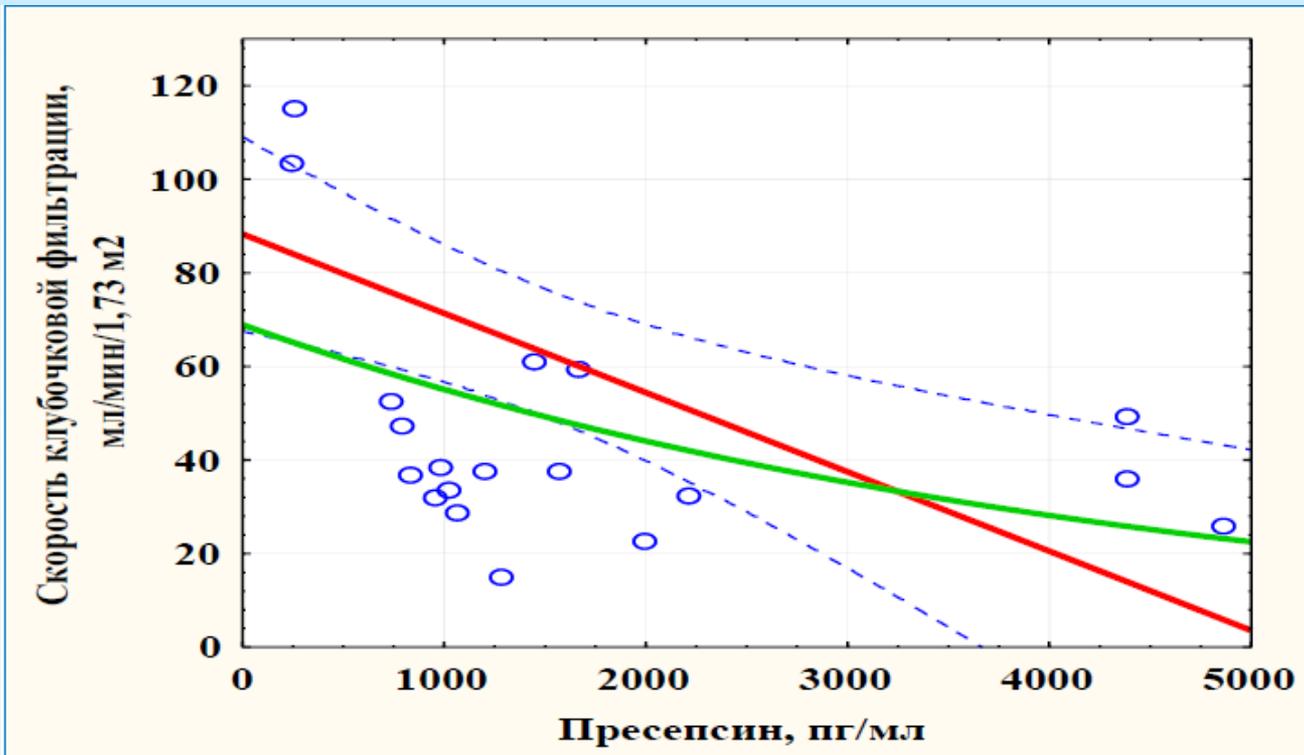


Рис. Кривые выживаемости Каплан-Майера у пациентов с пресепсином менее 1403 пг/мл ($n=20$) и более ($n=19$)

Жилинский Е. В. «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»
г. Минска, «Белорусский государственный медицинский университет», Беларусь, 2018

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

СВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ПСП, МОЧЕВИНЫ, КРЕАТИНИНА И СКФ



У 71,4% пациентов без сепсиса и с ПСП > 784 пг/мл
развилось ОПП (RIFLE) L, E-стадии

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖоговой БОЛЕЗНью

1

Предложенный алгоритм диагностики сепсиса является диагностическим методом отличного качества (AUC=0,947) с высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (91,9%).

2

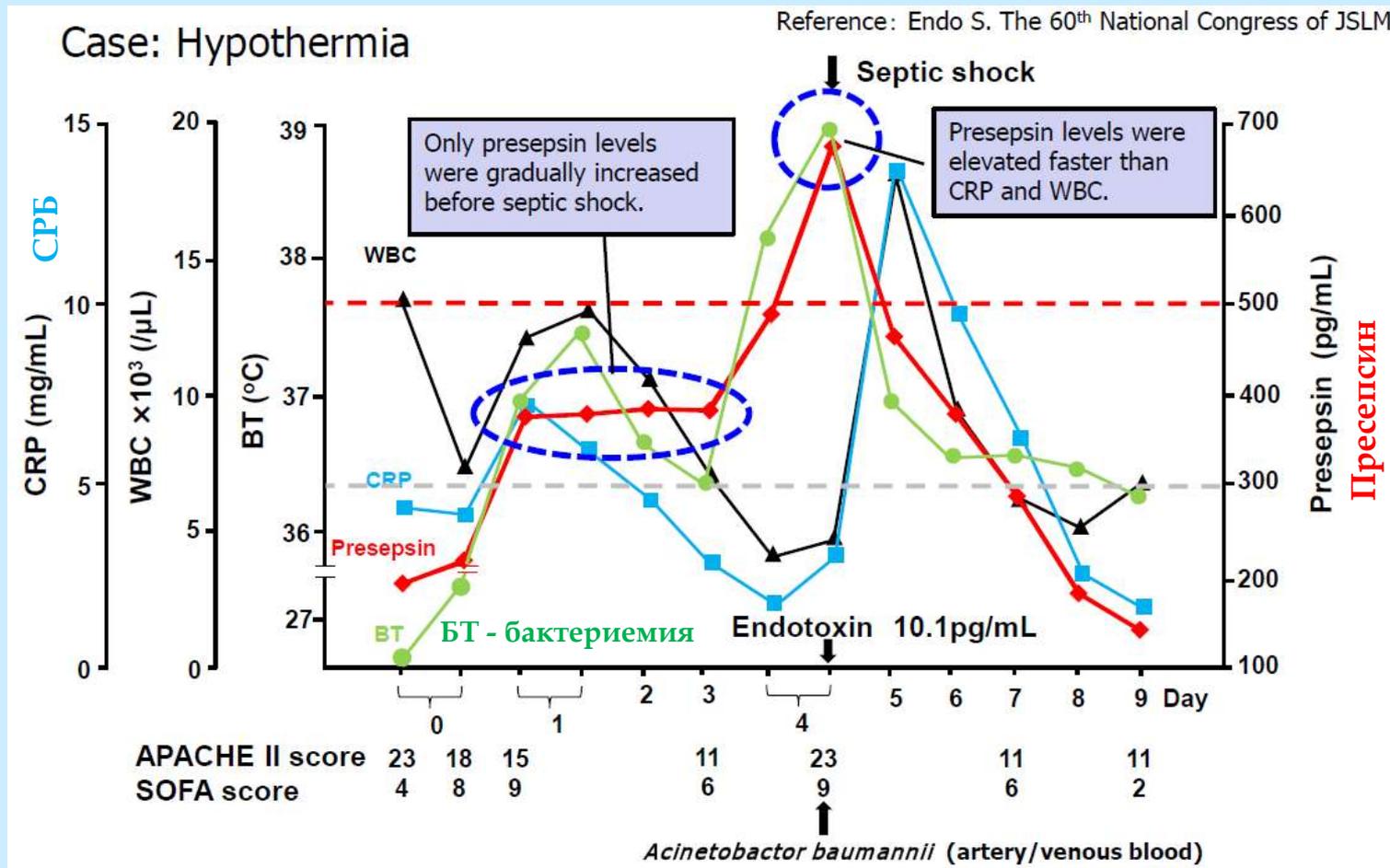
Предложенный алгоритм обеспечивает быструю диагностику сепсиса (до 1 часа), позволяет прогнозировать исход сепсиса и может быть использован для контроля эффективности проводимого лечения

3

Применение разработанного алгоритма, несмотря на увеличение затрат, привело к увеличению эффективности лечебно-диагностических мероприятий при сепсисе (уменьшению летальности в 2,2 раза, снижению коэффициента затраты эффективность в 1,4 раза)

Жилинский Е. В. «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»
г. Минска, «Белорусский государственный медицинский университет», Беларусь, 2018

Динамика ПСП и СРБ при сепсисе, связанном с гипотермией



Только ПСП не снижался при транзитной ремиссии и затем быстро повышался при рецидиве с септическим шоком⁸⁷

Пресепсин: новые возможности

- ПСП – циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибов.
- Уровни ПСП отражают наличие фагоцитоза и его тяжесть.
- При большинстве вирусных инфекций и воспалениях, не связанных с инфекциями («стерильные» хирургия, травмы и ожоги) не повышается.
- При хирургии, открытых травмах и ожогах – *ранний* индикатор присоединения инфекции.
- *Уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса, которые должны проявиться через 48 - 72 ч (гемокультуры).*
- Диагностическая чувствительность и специфичность ПСП сходны таковыми для ПКТ.

Диагностические и прогностические преимущества пресепсина

- **Быстрота повышения.** При инициации сепсиса ПСП повышается через 30 мин - 1 ч после начала системной инфекции, что быстрее, чем прокальцитонин (через 6 - 8 ч) и С-реактивный белок (через 12 - 24 ч).
- Демонстрирует раннее повышение при развитии пневмонии и тяжелых инфекционных осложнений таких патологий, как цирроз печени, тяжелый холангит, критическая ишемия нижних конечностей, септический ДВС-синдром; инфекционный эндокардит, острый панкреонекроз, острый пиелонефрит, инфицированный ревматоидный артрит.
- **Прогностическое значение.** Уровни ПСП при поступлении прогнозируют риск благоприятных и неблагоприятных исходов, а также развитие полиорганной недостаточности.
- Другие маркеры, применяемые для диагностики сепсиса, такими характеристиками не обладают.

Диагностические преимущества пресепсина

- *Оперативный мониторинг терапии.*

Время полу-жизни ПСП в кровотоке – 30 мин - 1 час (у прокальцитонина – 25-30 ч). Это означает, что при мониторинге сепсиса снижение или повышение ПСП **быстро и надежно** отражают эффективность терапии (антибиотики, экстракорпоральные мероприятия), что позволяет оперативно принимать клинически обоснованные решения.

- Изменения уровней ПСП (значения дельты) надежно отражают эффективность терапии и, *при отсутствии снижения, служат указанием на необходимость немедленного изменения терапии (смену антибиотиков).*
- «При мониторинге ПСП прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики пациента временно нормализуются. В этих случаях неснижающиеся уровни ПСП подают клиницисту сигнал тревоги,
- **чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию даже после исчезновения клинических симптомов сепсиса и возвращения уровней прокальцитонина к норме».**

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. Clin Chem Lab Med. 2015;53(4):567-73.

Пресепсин: новые задачи

Исследование:

1. Диагностического и прогностического потенциала ПСП при измерении его уровней:

- в ликворе,
- в различных типах плевральной жидкости,
- в синовиальной жидкости;

2. Закономерностей мониторинга ПСП при различных инфекционных процессах с целью создания рекомендаций:

- по оптимальным интервалам его измерений и,
- в зависимости от их результатов,
по изменению терапии

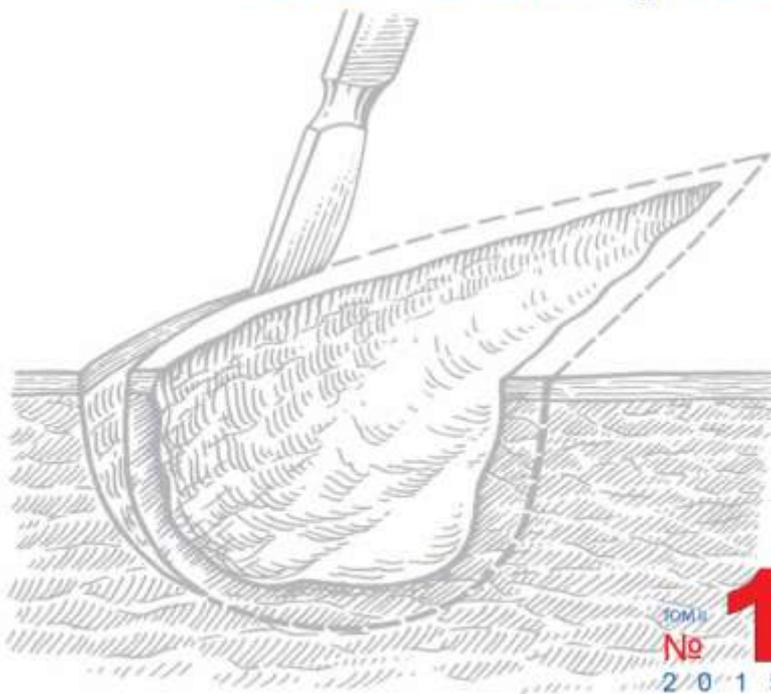
2015, Том 2, № 1

ISSN 2408-9613



Журнал имени
проф. Б.М. Костомарова

РАНЫ и РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ



С разрешения
Ассоциации специалистов
и организаций лабораторной службы «Федерация лабораторной медицины»

Использование биомаркера пресенсина для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва 2014



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(Москва, Россия)

ПРИКАЗ



13 октября 2017г.

№ 804Н

Москва

Об утверждении
номенклатуры медицинских услуг

В соответствии со статьей 14 Федерального закона от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, № 48, ст. 6724; 2012, № 26, ст. 3442, 3446; 2013, № 27, ст. 3459, 3477; № 30, ст. 4038; № 39, ст. 4883; № 48, ст. 6165; № 52, ст. 6951; 2014, № 23, ст. 2930; № 30, ст. 4106, 4244, 4247, 4257; № 43, ст. 5798; № 49, ст. 6927, 6928; 2015, № 1, ст. 72, 85; № 10, ст. 1403, 1425; № 14, ст. 2018; № 27, ст. 3951; № 29, ст. 4339, 4356, 4359, 4397; № 51, ст. 7245; 2016, № 1, ст. 9, 28; № 18, ст. 2488; № 27, ст. 4219) п р и к а з ы ю:

1. Утвердить прилагаемую номенклатуру медицинских услуг.
2. Принять утратившим силу:

приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 24 января 2012 г., регистрационный № 23010);

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 октября 2015 г. № 794н «О внесении изменений в приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 31 декабря 2013 г., регистрационный № 30977);

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 10 декабря 2014 г. № 813н «О внесении изменений в номенклатуру медицинских услуг, утвержденную приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 19 января 2015 г., регистрационный № 35569);

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 сентября 2016 г. № 751н «О внесении изменений в номенклатуру медицинских услуг, утвержденную приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 25 октября 2016 г., регистрационный № 44131);

приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 августа 2017 г. № 548н «О внесении изменений в номенклатуру медицинских услуг, утвержденную приказом Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 27 декабря 2011 г. № 1664н» (зарегистрирован Министерством юстиции Российской Федерации 13 сентября 2017 г., регистрационный № 48161).

3. Настоящий приказ вступает в силу с 7 января 2018 года.

Министр

В.И. Скворцов

И. Номенклатура медицинских услуг

Стр. 76

А09.05.233

Исследование уровня пресепсина в крови

**Приказом
Министерства здравоохранения
Российской Федерации
№ 804н от 13 октября 2017г.
«Об утверждении номенклатуры
медицинских услуг»
исследование уровня пресепсина
в крови включено в номенклатуру
медицинских услуг**

Код услуги: А09.05.233

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



Точное количественное измерение
Пресепсина
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного
измерения в режиме «произвольный
выбор»

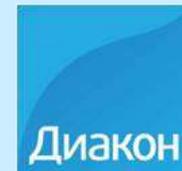
Другие измеряемые параметры:

Кардиомаркёры:

Высокочувствительный тропонин I;
высокочувствительный СРБ, КК-МБ,
Миоглобин, NTproBNP, Д-димер.

Диагностика беременности: ХГЧ

ДИАКОН



**МЫ ВСЕГДА
РАДЫ
ОТВЕТИТЬ НА
ВАШИ
ВОПРОСЫ**



+7 (495) 980-63-39



Телефон горячей линии
8-800-2006-339



sale@diakonlab.ru



www.diakonlab.ru
www.presepsintest.ru



АО «ДИАКОН»
142290, Московская область
г. Пущино, ул. Грузовая, 1 а

ДИАКОН

**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



www.presepsintest.ru

sale@diakonlab.ru

www.diakonlab.ru

142290, Пушкино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679
117452, Москва,
Тел\факс: (495) 975-78-12