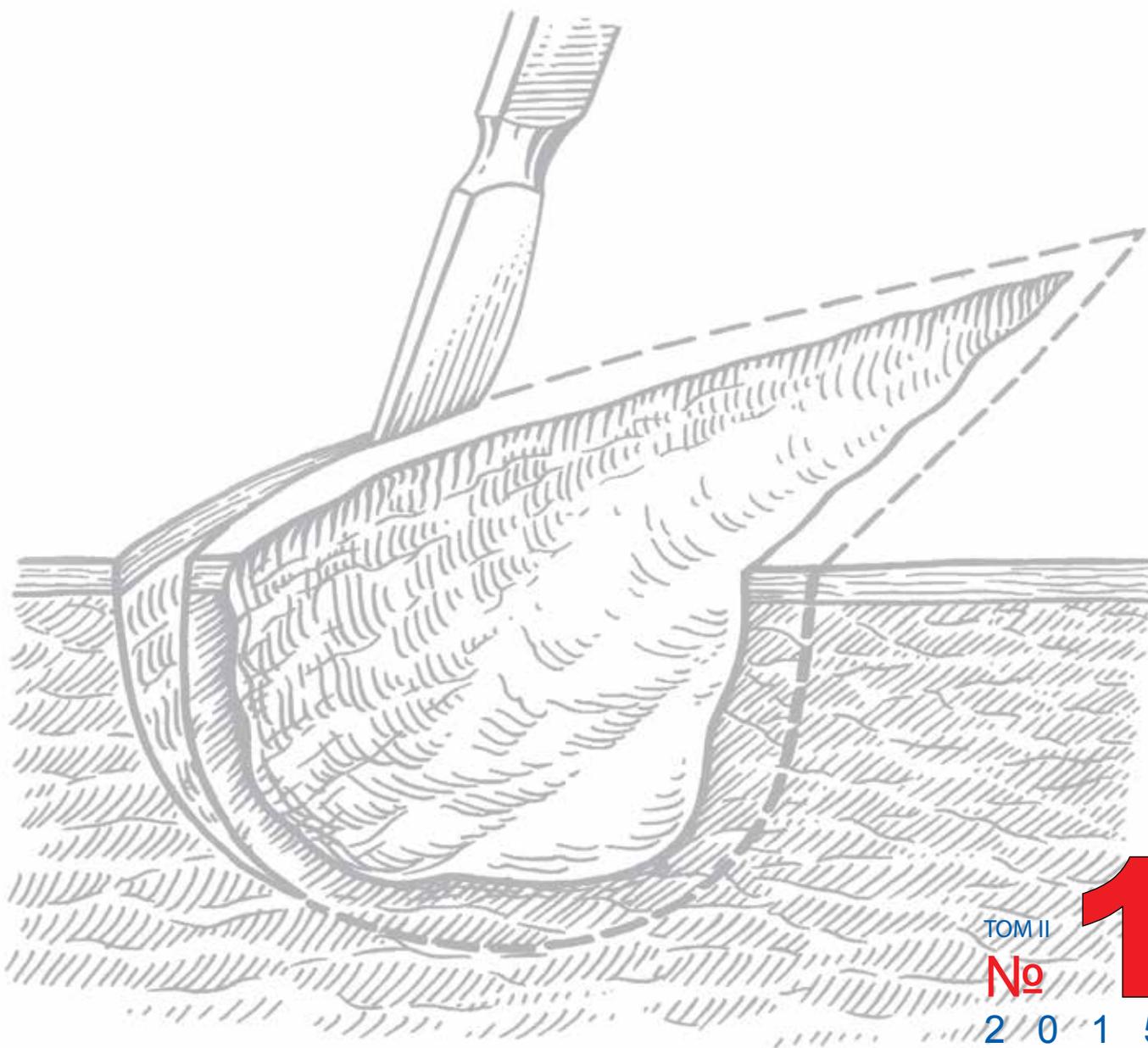




*Журнал имени
проф. Б.М. Костюченка*

РАНЫ И РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ



ТОМ II

№

2 0 1 5

1

СОДЕРЖАНИЕ

Приветствие Л.М. Рошалья	4
От главного редактора	5

ОБЗОРЫ, ЛЕКЦИИ, ИСТОРИЯ РАН И РАНЕВЫХ ИНФЕКЦИЙ

<i>К.В. Липатов, Е.А. Комарова, Р.А. Гурьянов</i> Диагностика и хирургическое лечение стрептококковой некротизирующей инфекции мягких тканей	6
<i>В.В. Привольнев</i> Выбор препарата для местного лечения инфицированных ран	13
<i>Е.В. Бублик, Ю.В. Коршунова, Ю.А. Крупинова, О.А. Морозова</i> Патогенетические аспекты местного лечения синдрома диабетической стопы. Новая альгинатная повязка Fibroclean Ag: какие преимущества?	20

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<i>Л.А. Блатун, В.А. Митиш, Ю.С. Пасхалова, А.А. Ушаков, Н.Г. Аскеров, Р.П. Терехова, С.В. Смирнов, Л.П. Логинов; В.И. Спиридонов, М.В. Кукош, Г.И. Гомозов, В.А. Багин, Д.В. Шуварин, А.А. Шмырин, Н.В. Горбунова, Н.В. Бондаренко, А.И. Доставалова, В.М. Седов, М.Г. Богомолов, В.В. Слободянюк, Д.А. Можжаев, С.В. Скальский, А.А. Ковалевский, Р.Ш. Хасанов, В.М. Белопухов</i> Мазь Офломелид. Клинико-лабораторная эффективность и переносимость у больных с инфекционными процессами кожи и мягких тканей	26
---	----

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>А.М. Шестаков, Р.В. Кошкин, О.Л. Дегтярёв</i> Случай успешного хирургического лечения пациента с полным травматическим отрывом мошонки и кожных покровов полового члена в условиях Центральной районной больницы	42
<i>С.В. Сокологорский</i> Простой экспресс-метод диагностики гемостаза	49

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса	53
--	----

КОНГРЕССЫ, КОНФЕРЕНЦИИ, СИМПОЗИУМЫ

Пресс-релиз Международной научно-практической конференции «Местное и медикаментозное лечение ран и гнойно-некротических очагов у детей и взрослых». Сочи, 21–22 мая 2015 г.	83
Анонс научных мероприятий РОО «Хирургическое общество – Раны и раневые инфекции» на 2015–2016 гг.	85

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Анкета	89
------------------	----

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

Использование биомаркера пресепсин для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Москва 2014

Разработчик: Василий Васильевич Вельков

Контакты: vv@diakonlab.ru

Информация на сайте: www.presepsintest.ru

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

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 его течения отличается от такового, характерного для конвенциональных маркеров сепсиса, таких как фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, интерлейкин-10, прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок и связан преимущественно с активацией фагоцитоза;
- при развитии системных инфекций ПСП повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса, 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;
 - 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 его клинические признаки 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, синдром системного воспалительного ответа, сепсис, ранняя диагностика, предикторы прогноза течения сепсиса, маркеры, пресепсин, прокальцитонин, С-реактивный белок, лабораторный мониторинг системных инфекций

The review of the diagnostic potential of new biomarker of sepsis – presepsin (PSP). The corresponding published data are described and discussed. The main data dealing with PCP are the following:

- PSP is the principally new biomarker of bacterial and fungi systemic infections;
- the mechanism of PSP production during sepsis induction and development is differing form that of such conventional markers of sepsis as tumor necrosis factor-alpha, Interleukin-6, Interleukin-10, procalcitonin (PCT) and C-reactive protein the mechanism of PSP production and is associated mainly with activation of phagocytosis;
- PSP is diagnosing sepsis before its clinical manifestation with 100 % reliability (confirmed later with hemocultures) and provide the opportunity to initiate a therapy of sepsis before its clinical manifestation and predicts the outcomes;
- during the monitoring of sepsis PSP (in contrast to other markers) reflects reliably its real dynamics and rapidly changes dependently of an efficiency of therapy and predict relapses of sepsis after its remission when clinical symptoms and values of PCT are normalizing;
- PSP is not increasing in the absence of infectious complications in surgery, burns and traumas.

The results of international and Russian studies demonstrated that PSP is highly efficient marker for early diagnostics and monitoring of systemic infections.

Key words: systemic infection, systemic inflammation response syndrome, sepsis, early diagnostics, , predictors of sepsis course forecast, markers, presepsin, procalcitonin, C-reactive protein, laboratory monitoring of systemic infections

Оглавление

Актуальность проблемы сепсиса	7
Пресепсин – новый биомаркер сепсиса	12
Механизм образования пресепсина	12
Специфичность повышения пресепсина: бактерии, грибки, но не вирусы.	16
Чем тяжелее сепсис – тем выше пресепсин	20
Связь между уровнями пресепсина и показателями тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS	24
Пресепсин при поступлении в Отделения неотложной терапии	26
Прогностическое значение пресепсина.	28
Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса	30
Пресепсин в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких	36
Пресепсин при хирургии.	37
Кинетика пресепсин при ожогах	42
Пресепсин и протеин С – оценка риска развития диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индуцированного сепсисом	46
Пресепсин в диагностике сепсиса у пациентов с лейкопенией	47
Пресепсин при неонатальном и педиатрическом сепсисе.	48
Пресепсин и оценка риска преждевременных родов	54
Пресепсин – маркер инфекционного ревматоидного артрита	56
Пресепсин в ранней диагностике инфекционных осложнений цирроза печени	56
Пресепсин – маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита	57
Диагностическая роль пресепсина при сепсисе и остром повреждении почек	58
Пресепсин: информативность для назначения и мониторинга гемофильтрации	61
Пресепсин при пульмонарных инфекционных патологиях	62
Пресепсин при сердечной недостаточности и остром коронарном синдроме	65
Заключение.	67
Литература.. . . .	70

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 100000 человек возросло со 143 в 2000 г. до 343 в 2007 г. [2]. В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414280, в 2003 г. — 711763 (рост на 71 %). Общие затраты на лечение сепсиса в 2003 г. составили 15,4 млрд долларов, в 2007 г. — 24,3 млрд долларов (рост на 57 %) [3]. Прогноз до 2020 г. — ежегодное повышение на 1,5 % [4].

Сепсис в отделениях интенсивной терапии (ОИТ) и отделениях неотложной терапии (ОНТ). В США сепсис — основная причина смертности в некоронарных ОИТ и десятая — в целом [5]. За 4 года (с 2007 по 2010 г.) зарегистрировано 372844465 случаев поступления в ОИТ. За этот период количество выявленных в ОИТ случаев системного воспалительного ответа (ССВО) выросло с 17,8 % до 26 % (от 16,6 млн до 24,2 млн), при этом инфекции были выявлены у 26 % пациентов ОИТ [6]. Каждый четвертый септический пациент ОИТ погибает. Смертность от септического шока составляет примерно половину [5].

Хирургический сепсис. Хирургический сепсис составляет 30 % всех случаев сепсиса [7] и является основной причиной смертности в хирургических ОИТ [1, 8]. При плановой хирургии развитие септического шока связано с 30 % смертностью, при неотложной — с 39 % [8].

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

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

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

Применение эффективной антибиотикотерапии (АБТ) в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 79,9 % случаев. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость на 7,6 %. Согласно статистическому анализу, именно время начала эффективной АБТ — самый сильный предиктор исходов. Медиана для начала эффективной терапии — 6 ч (25–75-ая процентиль, 2,0–15,0 ч). В США только 50 % пациентов с септическим шоком получают эффективную АБТ

в течение первых часов после его документирования (данные на 2006 г.) [10].

Анализ 5715 случаев сепсиса, проведенный в 3 странах, показал, что эффективная антибиотикотерапия была начата в 80,1 % случаев, 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 5-кратным снижением выживаемости [11]. Если пациентам (несмотря на агрессивную терапию) «будет позволено» прогрессировать к септическому шоку, смертность будет неоправданно высокой — более 30 % [8].

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

Широко применяемые биомаркеры сепсиса — это цитокины, С-реактивный белок (СРБ), прокальцитонин (ПКТ). Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение при развитии как системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях, демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-10, уровни которых достигают пика через 2–4 ч [12–14]. После этого начинает повышаться ПКТ, который достигает максимума через 8–12 ч, и затем, если воспаление «стерильное», снижается, а если развивается системное инфекционное воспаление, повышается, далее в зависимости от динамики развития сепсиса повышается или снижается [15]. После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления — как «стерильного», так и инфекционного — СРБ, который достигает пика через 12–24 ч [16, 17].

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

- 1) большая «серая зона» неопределенности, в которой уровни ПКТ составляют:
 - а) при ССВО без инфекции — ниже 1,0 нг/мл;
 - б) при локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений — 0,3–1,5 нг/мл;
 - в) при тяжелых вирусных инфекциях — 0,5–2,0 нг/мл (во всех этих случаях диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя, рекомендуется повторить измерения через 6–24 ч);

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

3) неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ 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 литературы [17–22].

Название одного из недавних обзоров, посвященных ПКТ можно приблизительно перевести на русский язык так: «Эффективность ПКТ как маркера при терапии сепсиса: убить дракона или сражаться с ветряными мельницами» [23]. В этом обзоре проанализированы результаты исследований, опубликованных в 1996–2011 гг. и посвященных эффективности ПКТ для диагностики и мониторинга сепсиса. Согласно проведенному анализу:

– 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 ($n = 400$) показано, что послеоперационные уровни ПКТ при инфекции остаются повышенными до 4 дней, а затем при присоединении инфекции на 4–6-й день происходит вторичное повышение ПКТ; при отсутствии инфекции исходно повышенный ПКТ начинает снижаться на 2-й послеоперационный день.

Для оценки эффективности мониторинга ПКТ в целях повышения интенсивности АБТ проведено одно большое исследование ($n = 1200$), которое дало отрицательный результат. Повышение интенсивности АБТ 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 в целях снижения интенсивности АБТ проведено 1 исследование ($n = 621$). Снижение интенсивности АБТ на основании мониторинга ПКТ (по сравнению со стандартной терапией) приводило к уменьшению длительности антимикробной терапии на 4 дня без повышения смертности.

Авторы сделали вывод, что «диагностические уровни ПКТ для дифференциации между ССВО, сепсисом и тяжелым сепсисом все еще должны быть установлены (remains to be established)» [23].

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 АБТ 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 [23].

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 оно имеет наивысший показатель.

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) [24].

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

1) механизм повышения уровней ПСП принципиально отличен от механизма повышения таких провокационных маркеров, как ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10, ПКТ, СРБ;

2) при индукции системных воспалений повышение ПСП происходит:

а) до повышения указанных маркеров;

б) быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.

Уровни ПСП четко отражают тяжесть сепсиса и отвечают показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS; при мониторинге терапии сепсиса ПСП быстро (в течение нескольких часов) снижается или повышается и в отличие от других маркеров:

а) отражает реальную динамику сепсиса;

б) прогнозирует исходы;
в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии) прогнозирует его рецидивы [25–31].

Механизм образования пресепсина

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14 (m – membrane). mCD14 – это мембранный гликопротеин с молекулярной массой 55 кДа. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных и других зрелых миелоидных клеток [32, 33]. mCD14 – это рецептор, который «узнает» сигнал о наличии инфицирующих бактерий и «включает» систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс.

mCD14 и бактериальные эндотоксины. Рецептор mCD14 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 [33–37]. Рецептор mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и «включать» сигнал активации макрофагов, однако специальный ЛПС-связывающий белок (ЛСБ; 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 [33]; в) микоплазм – липопептидами [40]; г) спирохет – гликолипидами и липопротеинами [35]; 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). sCD14 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 ПСП (рис. 1) [24, 31, 42].

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 активации лейкоцитов эндотоксином для образования ПСП не достаточно, 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- α (пик через 90 мин), затем ИЛ-6 (пик через 3 ч) и ПКТ (пик через 6 ч) [43].

Специальное исследование показало, что уровни ПСП резко возрастают до повышения концентраций ФНО- α , провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10, ПКТ и СРБ (рис. 2) [42].

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

Специфичность повышения пресепсина: бактерии, грибки, но не вирусы

Первый вопрос: на какие именно типы инфекций отвечает ПСП?

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 (ROC-кривая, или кривая ошибок. Количественную интерпретацию ROC дает показатель AUC – площадь, ограниченная

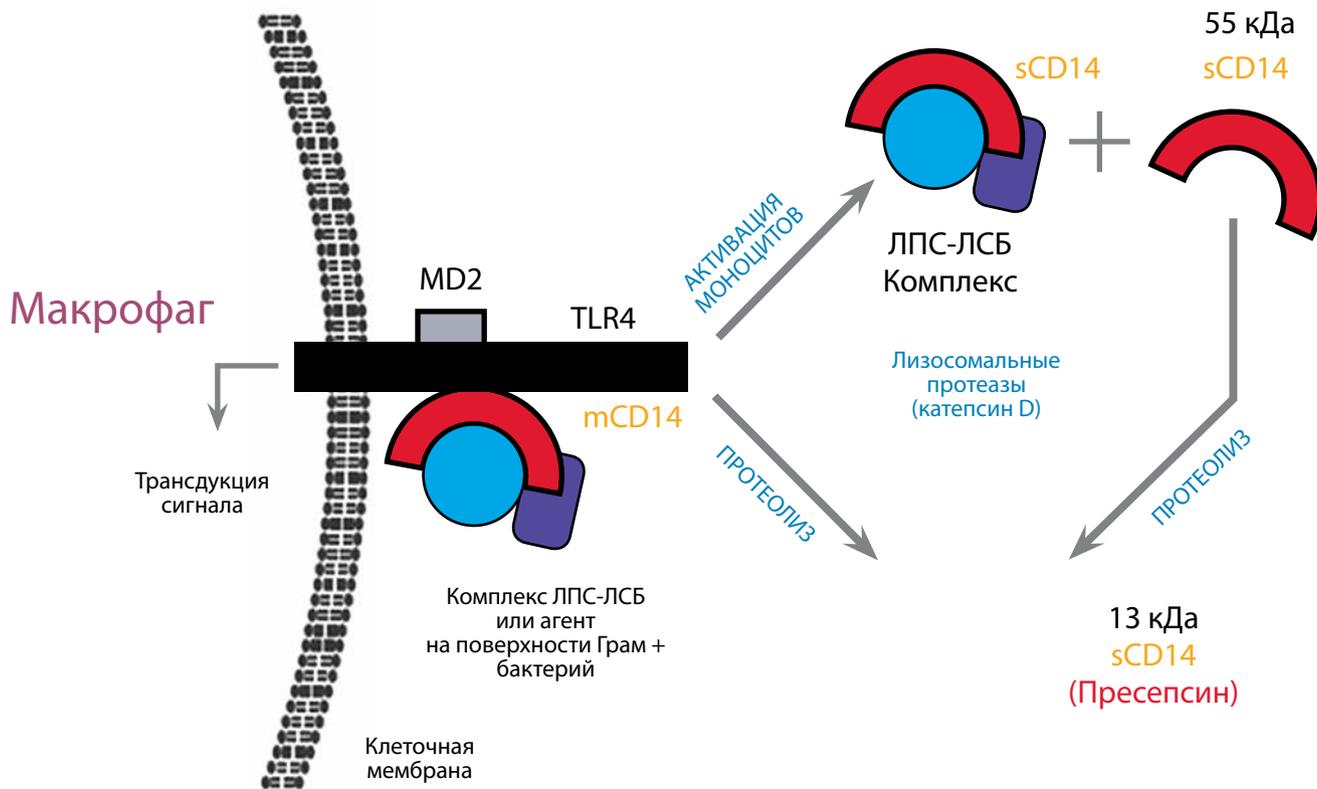


Рис. 1. Схема образования пресепсина [31]

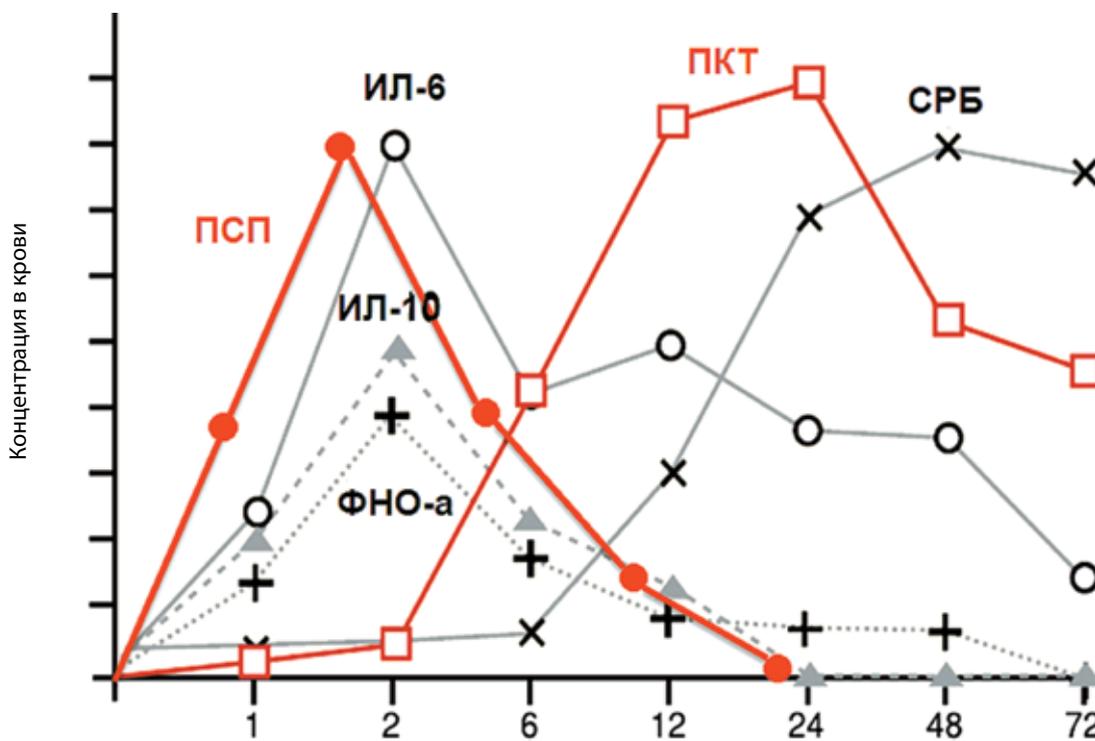


Рис. 2. Кинетика концентраций ПСП, ФНО-α, ИЛ-10, ИЛ-6, ПКТ и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления [42]

Таблица 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 (грамположительная + грамотрицательная)	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
<i>Всего</i>	<i>87,8</i>	<i>101/115</i>	<i>86,1</i>	<i>99/115</i>	<i>84,3</i>	<i>97/115</i>
Характеристика			Грамположительная инфекция		Грамотрицательная инфекция	
Уровни ПСП, пг/мл			2881 ± 4374		2641 ± 3709	
Чувствительность ПСП, %			95,5		77,8	

ROC-кривой и осью доли ложных положительных классификаций. Чем выше показатель AUC, тем качественнее классификатор) для диагностики сепсиса составляли: для ПСП – 0,908; ПКТ – 0,905; 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 % (табл. 1). Авторы заключили, что «ПСП применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур» [44].

В табл. 1 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 инфек-

ции, 20 – грамположительные и 4 – грибковые [45]. Как следует из табл. 2, уровни ПСП повышались при бактериальном и грибковом сепсисе. При этом совпадение повышенных уровней ПСП с данными гемокультурами было значительно выше такового для ПКТ (см. табл. 2). Более того, повышение ПСП в большей степени, чем повышенные уровни ПКТ, отражало степень тяжести сепсиса. Уровни ПСП и ПКТ при разных типах инфекции приведены на рис. 3.

В табл. 3 и на рис. 3 указан процент совпадения повышения биомаркера с положительными гемокультурами и степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции [45].

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

Тип инфекции	ПСП		ПКТ	
	> 600 пг/мл		> 0,5 нг/мл	
	%	n	%	n
Грамотрицательная	100	19/19	68,4	13/19
Грамположительная	95,0	19/20	50,0	10/20
Грибковая	100	4/4	50,0	2/4
<i>Всего</i>	<i>97,6</i>	<i>42/43</i>	<i>58,1</i>	<i>25/43</i>

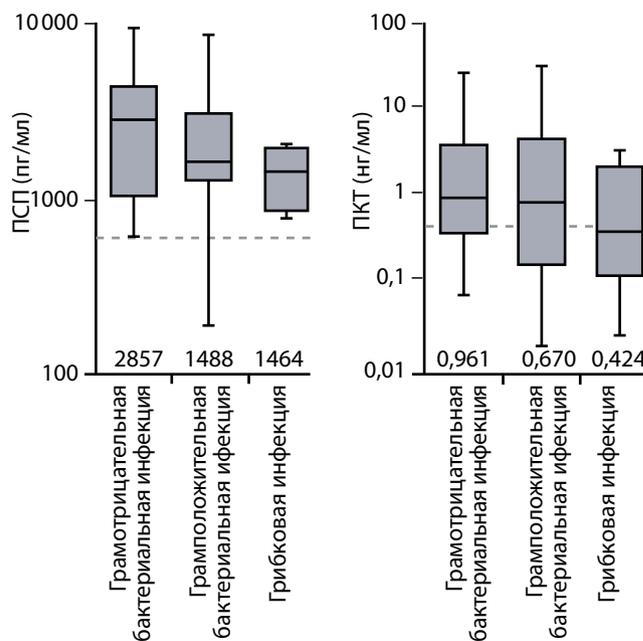


Рис. 3. Степень повышения маркеров в зависимости от типа инфекции

Чем тяжелее сепсис – тем выше пресепсин

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

В специальном исследовании было установлено, что средний уровень ПСП у здоровых индивидов ($n = 128$) составлял 190 пг/мл. При наблюдении пациентов ($n = 41$), поступивших с наличием по крайней мере 2 критериев ССВО, были установлены следующие уровни ПСП:

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

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].

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

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

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, что «пограничный уровень ПСП, составляю-

щий 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 и контрольной группы ($n = 100$). Медианные уровни ПСП и ПКТ составляли: контроль – 130 пг/мл и 0,05 нг/мл; ССВО – 215 пг/мл и 0,05 нг/мл; сепсис – 325 пг/мл и 0,17 нг/мл; тяжелый сепсис – 787 пг/мл и 1,09 нг/мл; септический шок – 1084 пг/мл и 6,99 нг/мл соответственно (рис. 5).

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

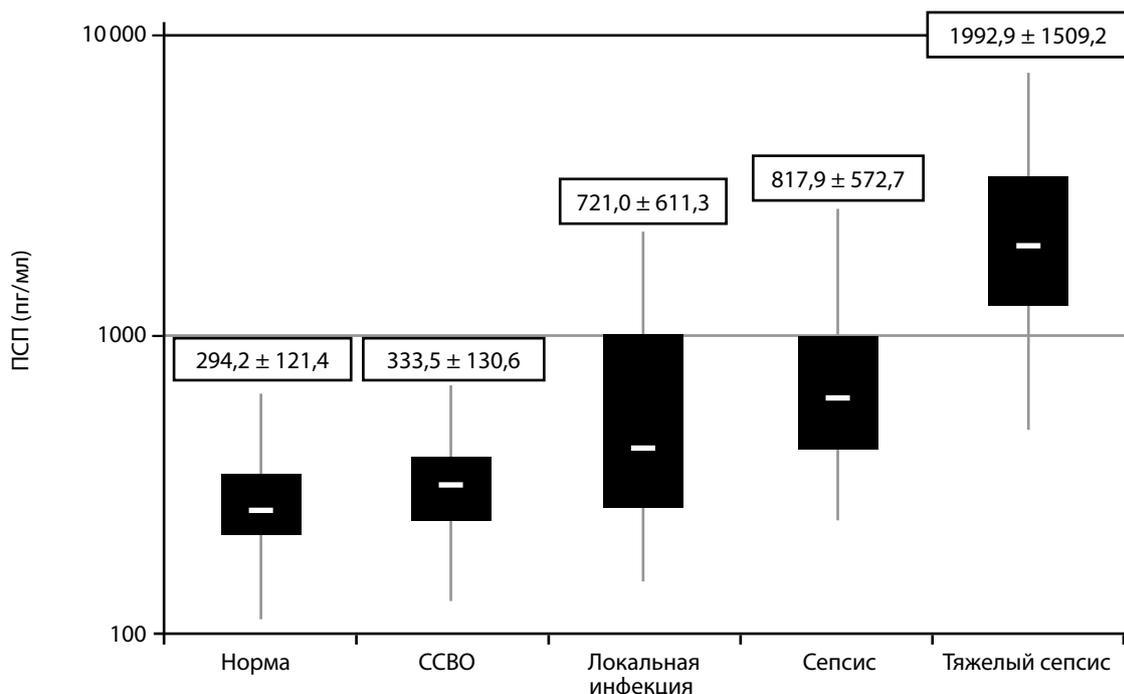


Рис. 4. Уровни ПСП в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса [46]

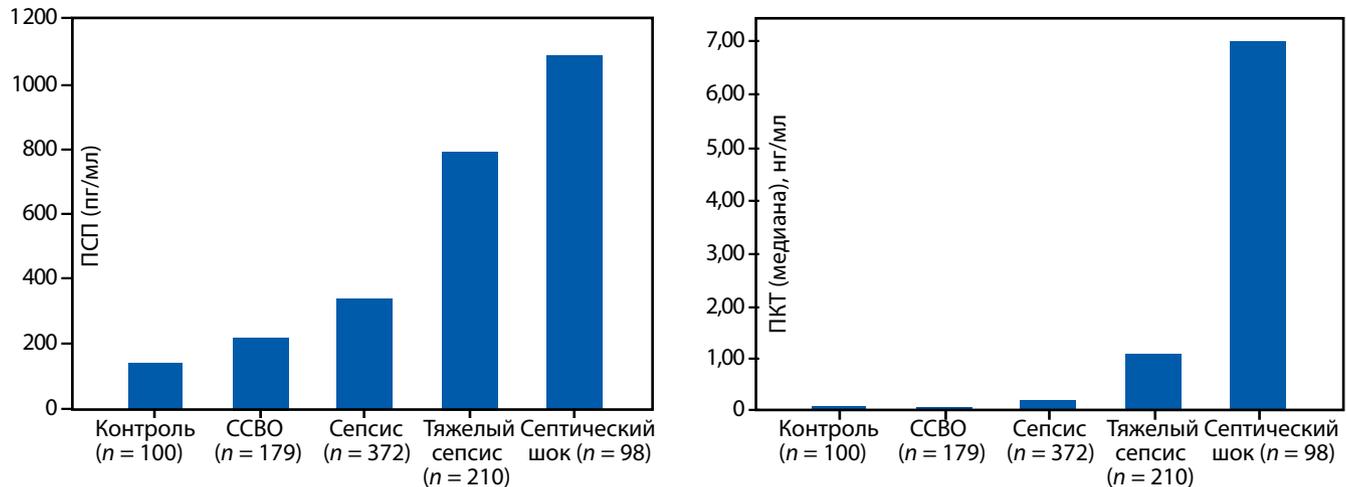


Рис. 5. Медианные уровни ПСП и ПКТ при сепсисе, тяжелом сепсисе и септическом шоке [47]

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 составляла 85,7 %, специфичность – 63,6 %, положительное предиктивное значение – 28,5 %, отрицательное – 96,3 %;

– при пограничном уровне ПКТ 4,415 нг/мл, чувствительность составляла 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 исход» [47].

Связь между уровнями пресепсина 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] (рис. 6).

Затем было подтверждено [49], что степень повышение уровня ПСП действительно коррелирует с тяжестью критических пациентов, оцениваемой по шка-

лам APACHE II, SOFA, MEDS. При наблюдении пациентов (n = 146), поступивших в ОНТ с признаками ССВО было отмечено, что повышенные уровни

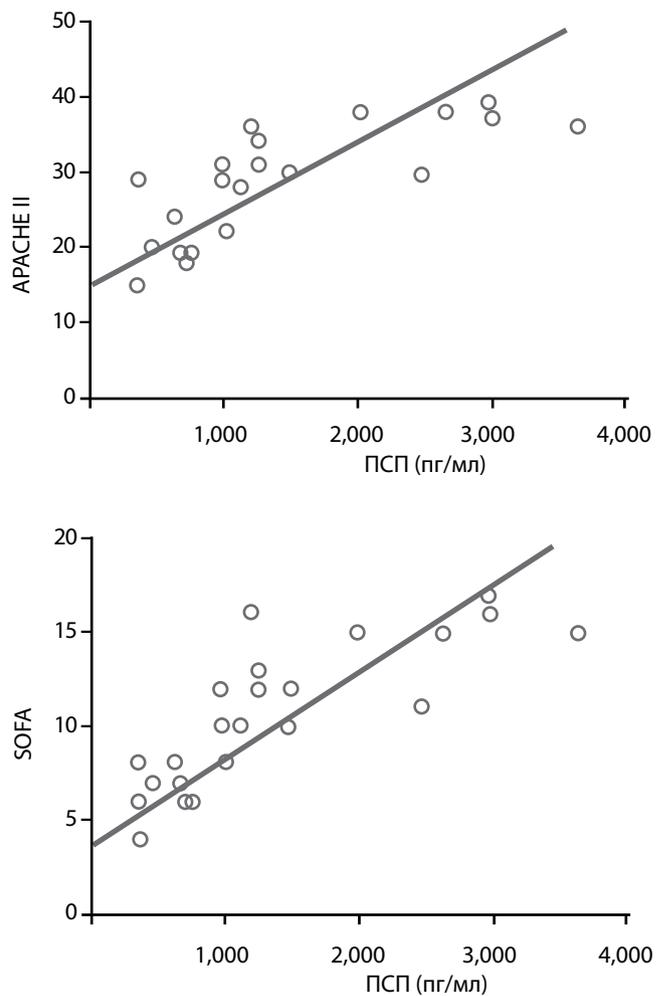


Рис. 6. Связь уровней ПСП и показателей тяжести критических пациентов согласно шкалам APACHE II и SOFA [48]

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 количестве баллов 0–10 ($n = 23$) уровень ПСП составлял $430 \pm 268,9$ пг/мл; при 11–20 ($n = 59$) – $866,1 \pm 823,4$ пг/мл, при > 21 ($n = 22$) – $1322,4 \pm 1286,8$ пг/мл [46].

В упоминавшемся уже многоцентровом исследовании пациентов ($n = 858$), поступивших с признаками ССВО [47], также была показана четкая корреляция между уровнями ПСП и показателями по 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 это 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 – 8,869.

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

Пресепсин при поступлении в отделение неотложной терапии

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; ПКТ – 0,668 и APACHE II – 0,815 [50].

Для стратификации пациентов, поступающих в ОНТ, были предложены следующие пограничные значения исходных уровней ПСП:

- < 200 пг/мл – очень низкий риск развития сепсиса;
- 200–300 пг/мл – низкий риск развития сепсиса;
- 300–500 пг/мл – умеренный риск развития сепсиса;

- 500–1000 пг/мл – сепсис;
- ≥ 1000 пг/мл – тяжелый сепсис, септический шок [50].

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

- при острых симптомах ССВО: ПСП – 517 пг/мл; ПКТ – 1,0 нг/мл;

- при сепсисе: ПСП – 875 пг/мл, ПКТ – 9,0 нг/мл;

- при тяжелом сепсисе и септическом шоке: ПСП – 1460 пг/мл; ПКТ – 19,0 нг/мл.

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 ч (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:

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

- пограничный уровень ПКТ – 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 отделение реанимации и интенсивной терапии с клиническими признаками сепсиса, для его выявления 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 неинфекционного 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-я 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 пресепсина

Имеют ли прогностическое значение уровни ПСП?

При наблюдении 69 пациентов было установлено, что у 41 из них был сепсис, при этом скончались 3 (7,3 %) пациента; у 18 – тяжелый сепсис, скончались 8 (44,4 %) пациентов; у 10 – септический шок, умерли 8 (80 %) пациентов. 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: APACHE II – 0,835; ПСП – 0,833; ПКТ – 0,568;
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших: APACHE II – 0,923; ПСП – 0,796; ПКТ – 0,624 [49].

В многоцентровом исследовании, включавшем наблюдение пациентов ($n = 106$), поступивших в ОНТ с признаками ССВО, было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-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 1-й и 2-й дни прогностической ценностью не обладали [51].

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

- уровень ПСП (пг/мл, медиана), составлявший в 1-й день 2269 (1171–4300) был связан с 28-дневной смертностью, а уровень 1184 (875–2113) – с выживанием;
- уровень ПКТ (нг/мл, медиана), составлявший в 1-й день 18,5 (3,4–45,2) прогностическими характеристиками не обладал.

Прогностическая эффективность (AUC ROC) для ПСП составляла: в 1-й день – 0,69; во 2-й – 0,70; на 7-й день – 0,74, 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 ОНТ 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 ПСП предсказывают исходы; для других биомаркеров, включая ПКТ, такая характеристика до сих пор не показана» [28].

Пресепсин 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.

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 на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й дни (рис. 8).

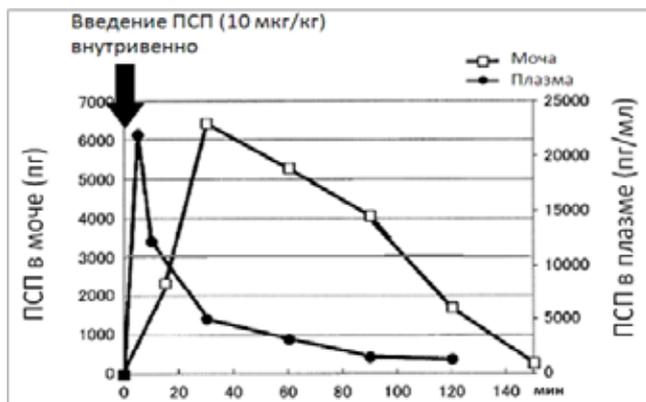


Рис. 7. Кинетика ПСП в крови и в моче после его внутривенной инъекции [56]

Действительно, оказалось, что у пациентов с благоприятным прогнозом на 3-й и 7-й дни после поступления все указанные маркеры понижались (см. рис. 8).

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

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 %);

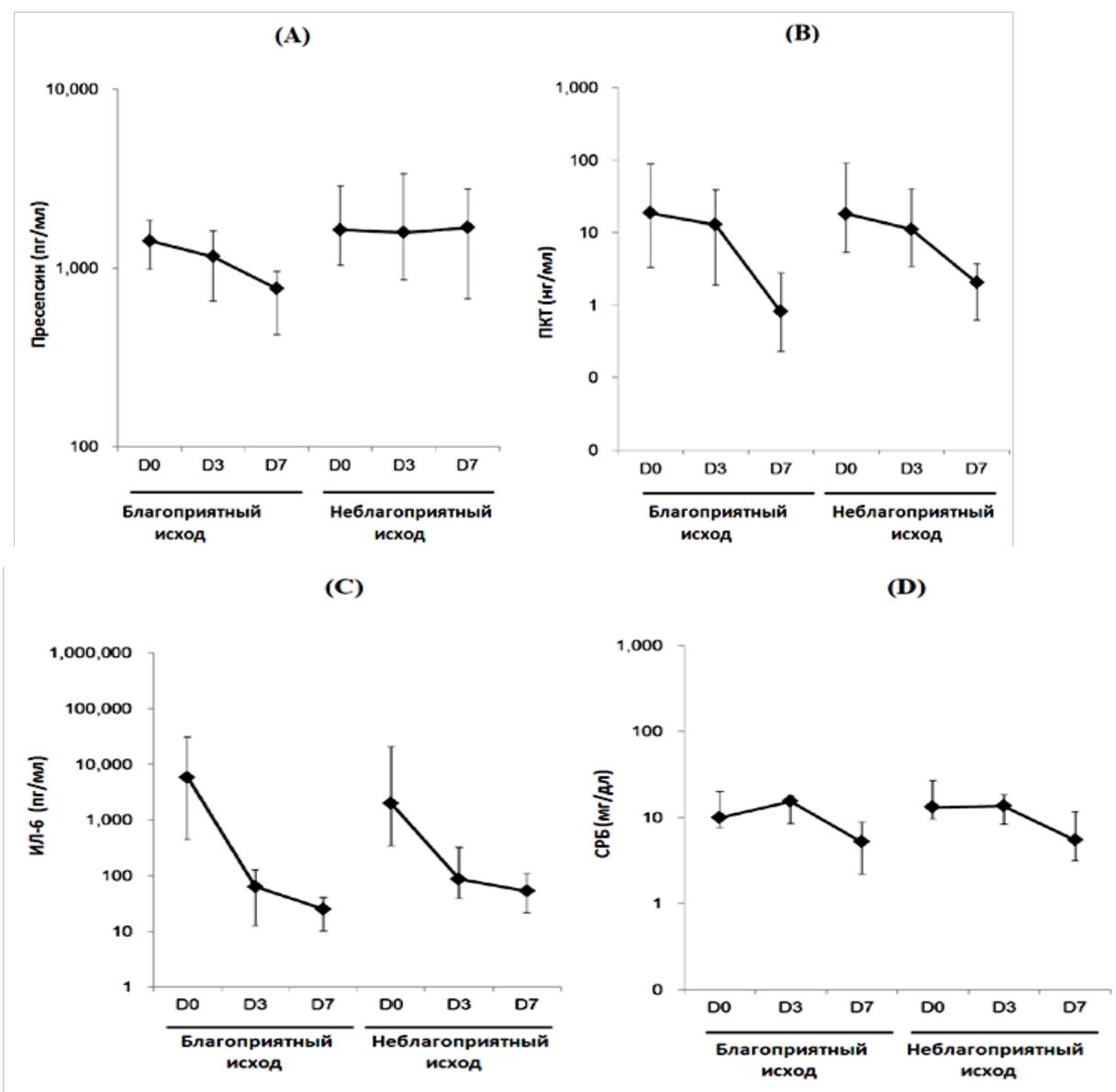


Рис. 8. Кинетика уровней ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у септических пациентов с благоприятным и неблагоприятным прогнозом течением сепсиса согласно шкале SOFA: а – ПСП, б – ПКТ, в – ИЛ-6, г – СРБ, измерения при поступлении, на 3-й и 7-й дни [44]

- 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 АРАСНЕ 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].

Весьма показательны результаты многоцентрового ретроспективного исследования 50 выживших и 50 не выживших пациентов ОИТ с сепсисом и септическим шоком [55]. Измерения проводились в 1-й, 2-й и 7-й дни 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.

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, у которых наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом (рис. 10) [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 АБТ, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровней ПКТ (см. 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*.

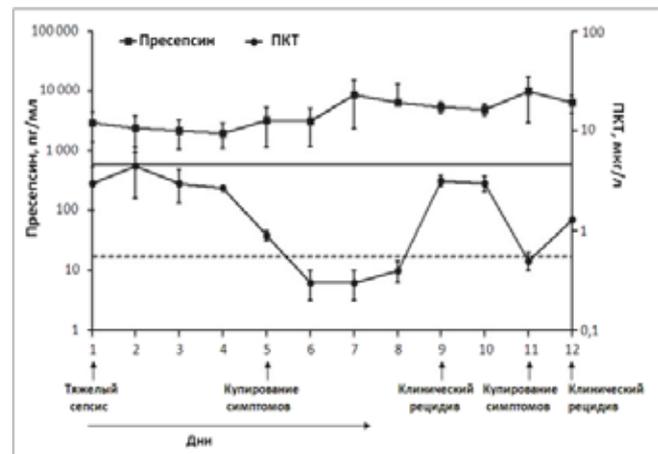


Рис. 10. Кинетика ПСП и ПКТ при ремиссии и рецидиве сепсиса [57]

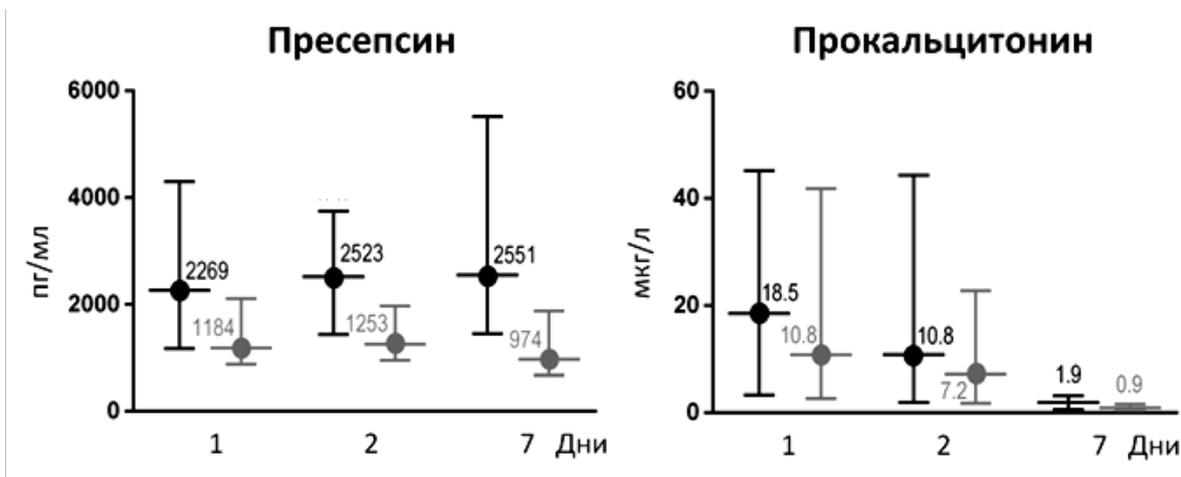


Рис. 9. Кинетика ПСП и ПКТ при терапии сепсиса и септического шока. Черные круги – не выжившие пациенты, серые – выжившие [55]

В целом авторы полагают, что «это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз. Максимальные уровни ПСП могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял АБТ и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме» [57].

Присепсин в мониторинге инфекционных осложнений, связанных с искусственной вентиляцией легких

Пациенты ОНТ и ОИТ весьма часто находятся на ИВЛ.

Наблюдались пациенты ($n = 120$), поступившие в ОИТ с острыми патологиями и нуждавшиеся в ИВЛ [58]. В течение наблюдения умерли 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 асептическими и септическими 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].

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

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

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для ПСП – 630 пг/мл, чувствительность – 100 %, специфичность – 98 %, AUC ROC – 0,999; для ПКТ – 0,494 нг/мл, 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 $3034,43 \pm 2280,79$ пг/мл. При этом в момент взятия крови для определения ПСП у 70 % этих пациентов не было признаков инфекции, наличие ко-

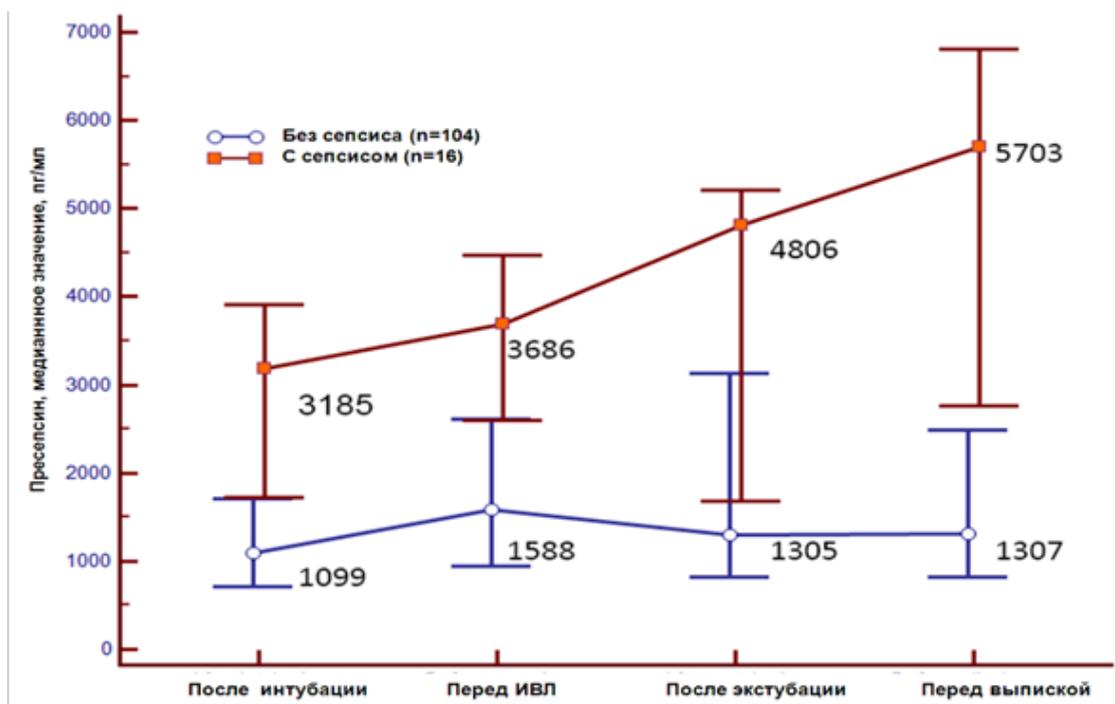


Рис. 11. Кинетика ПСП при ИВЛ [58]

торой 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 $2363 \pm 7988,47$ пг/мл, при этом у четверти из них 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 крови измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала АБТ 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 $1544,92 \pm 1478,15$ пг/мл был более высокий риск неблагоприятного прогноза по сравнению с пациентами с благоприятным прогнозом, имевшими уровни ПСП $590,75 \pm 541,74$ пг/мл.

У впоследствии умерших пациентов уровень ПСП был повышен до $3827,5 \pm 6042,44$ пг/мл с эпизодами подъема до 20000 пг/мл 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 пг/мл (при альвеококкозе – 10207 пг/мл). При неблагоприятном исходе ($n = 8$) средние значения ПСП составили $2000,20 \pm 1566,42$ пг/мл. 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 пг/мл; СРБ – 184 и 229 мг/л.

В группе с локальными раневыми процессами ($n = 18$) различных нозологий уровни ПСП составляли $361,48 \pm 305,71$ пг/мл. 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 больных 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. При этом инфекционные осложнения развились у 3 пациентов, умер 1 больной.

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 больных по шкале АРАСНЕ II между группами пациентов с инфекционными осложнениями и без них отмечались, согласно повышению ПСП, в 1-е послеоперационные сутки, а согласно повышению ПКТ – во 2-е.

Пограничные предиктивные значения септических осложнений составляли:

– для ПСП (702 пг/мл) в 1-е послеоперационные сутки: AUC ROC – 0,75, чувствительность – 72 %, специфичность – 66 %,

– для ПКТ (3,3 нг/мл) во 2-е сутки: AUC ROC – 0,78, 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 (Томск) при обследовании 42 пациентов с ишемической болезнью сердца, перенесших кардиохирургическое вмешательство и имевших признаки развития инфекционного ССВО, были выделены: 1-я группа ($n = 23$) – с неосложненным течением ССВО, 2-я группа ($n = 12$) с осложненным течением ССВО, 3-я группа ($n = 7$) – с сепсисом. На 3–5-е сутки после операции у пациентов 1-й группы ПСП составил: $407,6 \pm 175,3$ пг/мл; у 2-й группы – $1412,9 \pm 445,4$ пг/мл, у пациентов с сепсисом – $2853,2 \pm$

703,3 пг/мл. 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 уровень ПСП (пг/мл, медиана) составлял 126 (105–185). Сразу после ИК уровень ПСП (пг/мл) повысился до 330,5 (279,3–603,5). Через 24 ч уровень ПСП (пг/мл) 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 (мг/л) повысился до 105,5 (94,63–128). У 1 пациента на 6-е сутки после операции было отмечено нагноение подкожно-жировой клетчатки (ПЖК) в области послеоперационной раны (из раневого отделяемого выделен энтерококк ~ 102), что сопровождалось почти 3-кратным повышением как уровня ПСП (с 262 до 676 пг/мл), так и уровня СРБ (с 50,2 до 172 мг/л). Примечательно, что у данного больного непосредственно после ИК было выявлено более чем 10-кратное повышение ПСП (с 88,5 до 905 пг/мл), нехарактерное для остальных 16 пациентов. Авторы заключили, что «при оперативном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца в условиях ИК наблюдается значительное повышение в крови уровня ПСП (в среднем в 1,5–4,5 раза)» [64]. Отметим, что как хирургическое вмешательство само по себе, так и ИК – мощные индукторы ССВО. После кардиохирургии, как с ИК, так и без такового, проис-

ходит 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.

Кинетика присепсина при ожогах

Следующий вопрос – повышается ли 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 – 38880/мкл, гемокультуры отрицательные, уровни биомаркеров ниже пограничных: ПКТ – 0,98 нг/мл, ПСП – 281 пг/мл. Диагноз – ССВО.

На 6-й день в гемокультуре обнаружен стафилококк. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 представлена на рис. 12. Видно, что в течение первых двух суток наблюдалось транзиторное, неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ и СРБ (начиная с 3–4-х суток). Подъем ПСП (до ~ 500 пг/мл), характерный для ССВО, происходил в течение 3 сут. Резкий подъем ПСП, связанный с инфекцией, начался на 5-е сутки, а резкий подъем ПКТ – на 14-е.

В специальном исследовании наблюдались пациенты ($n = 37$), поступившие в ожоговый центр, у 26 (70 %) развился сепсис, 11 (30 %) – без сепсиса [67]. Медианные уровни (2,5–97,5 процентиля) составляли:

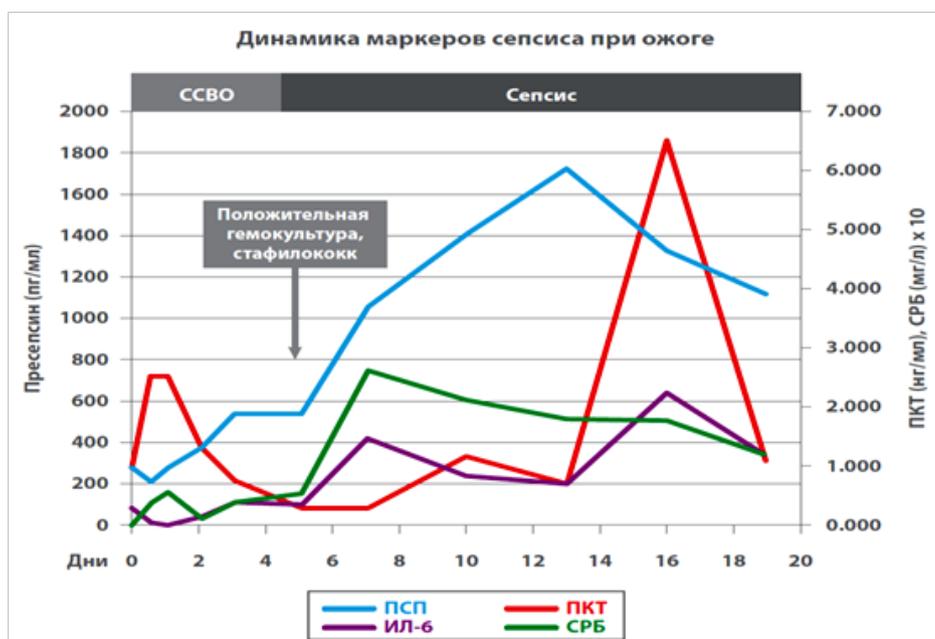


Рис. 12. Динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 при ожоге, клинический случай [46]

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 (пг/мл) – 935 (155–18514) против 468 (93–1710),
 – ПКТ (нг/мл) – 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 до манифестации – 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) (рис. 13).

В исследовании, проведенном в институте хирургии им. А.В. Вишневского (Москва), у септических пациентов с тяжелыми ожоговыми травмами уровни ПСП при поступлении составляли 402,7 пг/мл, которые возросли у не выживших пациентов ($n = 9$) до 6481,1 пг/мл, а у выживших ($n = 13$) – до 2235,46 пг/мл [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 пг/мл против 1801,0 пг/мл [61].

Существенно, что при «стерильных» ожогах уровни ПСП не повышаются даже транзиторно [25, 46, 67].

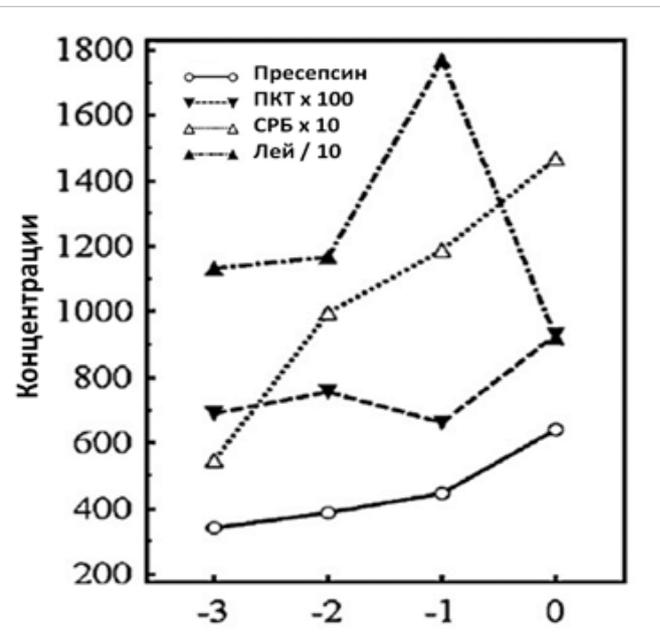


Рис. 13. Мониторинг ПСП, ПКТ, СРБ и количества лейкоцитов у ожоговых пациентов. Внизу – дни манифестации сепсиса согласно положительным гемокультурам [67]

Пресепсин и протеин С – оценка риска развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания, индуцированного сепсисом

Следующая проблема заключается в том, что 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 ОНТ, проводили измерения 11 параметров (ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ, число лейкоцитов, антитромбин, протеин С, количество тромбоцитов, протромбиновое время, D-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 и протеин С (маркер коагуляции). Пограничные уровни обоих маркеров составляли:

– для сепсиса без ДВС: ПСП – 647 пг/мл, протеин С – 47 %,

– для сепсиса с ДВС: ПСП – 899 пг/мл, 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 пг/мл, протеин С < 45 %;
 – слабый (mild): ПСП < 650 пг/мл, протеин С > 45 % или 650 пг/мл < ПСП < 900 пг/мл, 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 тестирование point-of-care. Система оценки тяжести сепсиса, осложненного ДВС, полезна для применения в отделениях критических пациентов для проведения ранней терапии ДВС, индуцированного сепсисом» [70].

Пресенсин 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 1-й день развития септического шока уровни ПСП у выживших и не выживших пациентов не различались. Однако, на 2-й, 3-й и 7-й дни у выживших пациентов уровни ПСП были значительно ниже, чем у не выживших и составляли (медиана): на 2-й день — 2208 пг/мл против 4790 пг/мл, на 3-й день — 2085 пг/мл против 4920 пг/мл и на 7-й день — 993 пг/мл против 7972 пг/мл (рис. 14). При этом уровни ПСП коррелировали с уровнями ИЛ-6, СРБ, активностью антитромбина III в плазме, длительностью ХIIа-зависимого фибринолиза и с показателями по шкалам SOFA и APACHE II, но не коррелировали с уровнями ПКТ и количеством лейкоцитов.

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

Пресенсин 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].

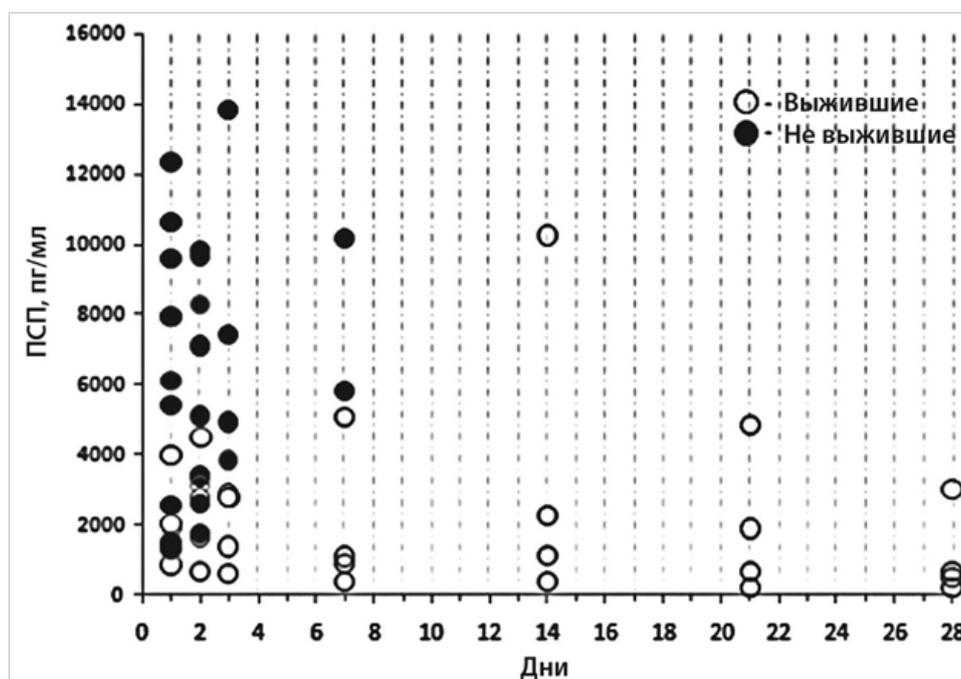


Рис. 14. Кинетика ПСП у выживших и не выживших септических пациентов с лейкопенией [72]

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 составляли: средний – 643,1 пг/мл, медиана – 578 пг/мл. 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) составил 953 ± 419 (661–1114). На 3-й день средний уровень ПСП (пг/мл), 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 при сепсисе составляли 1772 ± 1009 пг/мл, без сепсиса – 556 ± 158 пг/мл. Авторы полагают, что «измерение ПСП 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 – 781 пг/мл, для ПКТ – 0,5 нг/мл, для СРБ – 10 мг/л. Значения чувствительности и специфичности (показатели AUC ROC) для выявления сепсиса в первые три дня составляли:

- в 1-й день: ПСП – 0,97; ПКТ – 0,90; СРБ – 0,68;
- во 2-й день: ПСП – 0,98; ПКТ – 0,92; СРБ – 0,75;
- в 3-й 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 и СРБ в группе А составляли 2411 пг/мл и 65 мг/л, в группе Б – 899 пг/мл и 5,7 мг/л соответственно. Авторы предлагают следующие предварительные референтные уровни ПСП для недоношенных новорожденных: сепсис – 1000–2000 пг/мл, септический шок – 2001–5000 пг/мл, полиорганная недостаточность > 5000 пг/мл [78].

В рамках XIX Всероссийской научно-практической конференции «Консолидация науки и практики в лабораторной медицине» 25 марта 2014 г. состоялся

симпозиум «Проблемы ранней диагностики и мониторинга сепсиса: пресепсин», на котором были представлены 4 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 2–3-й неделе жизни по экстренным показаниям, связанным с подозрением на вирусные или бактериальные инфекции [79]. С учетом клинических проявлений и лабораторных данных выделены 2 группы пациентов: 1-я группа ($n = 50$) – с вирусными или локальными бактериальными инфекциями (везикулопустулез, омфалит, отит и т. п.); 2-я группа ($n = 8$) – с бактериальными инфекциями (пиелонефрит, пневмония, у 1 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 (медиана) в 1-й группе составлял: 291,00 пг/мл, 5-й перцентиль – 152,20 пг/мл, 95-й перцентиль – 860,00 пг/мл.

Уровень ПСП во 2-й группе был несколько выше – 359,0 пг/мл; 5-й перцентиль – 252,0 пг/мл, 95-й перцентиль – 1302,0 пг/мл. Различия между группами оказались недостоверными. Подчеркивается, что сепсис был диагностирован лишь у 1 ребенка 2-й 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 спинномозговой 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 в целях 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. Уровень общего белка ликвора также не превышал нормальных значений: $0,73 \pm 0,33$ г/л. Значения ПСП в СМЖ оказались следующими: медиана – 139,00 пг/мл, 5-я перцентиль – 63,8 пг/мл, 95-я перцентиль – 268,75 пг/мл. Так как группа новорожден-

ных 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 гр, срок гестации 38 неделя, возраст 5 дней, цитоз – 1365 клеток в 1мкл, 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 гр, срок гестации 26 неделя, возраст 8 дней, цитоз – 651 клетка в 1мкл, 574 нейтрофила, ПСП ликвора – 717 пг/мл, ПСП в крови – норма, в СМЖ обнаружены стрептококк, *Pneumonia sp.*, *E. coli*, гемокультуры отрицательные.

Ребенок В., масса тела 3050 гр, гестационный возраст 35 недель, возраст 10 дней, цитоз – 222 клетки в 1мкл, 125 нейтрофилов, ПСП ликвора – 649 пг/мл, ПСП 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» [79].

В другом исследовании, проведенном в Областной детской клинической больнице (Иркутск), наблюдали детей ($n = 40$, возраст – от 5 месяцев до 16 лет) с признаками ССВО. Пациенты были разделены на 2 группы (контрольная: терапевтические пациенты с разными нозологическими формами заболевания и патологи-

ческая: 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 составляли 149–365 пг/мл, в группе с ССВО – 414–3134 пг/мл (в зависимости от тяжести состояния). Во всех случаях была показана корреляция между высокими уровнями ПСП (от 673 до 3105 пг/мл) и положительными гемокультурами.

Предполагается, что определение ПСП у больных детей с признаками системного воспалительного процесса имеет раннюю диагностическую и клиническую ценность.

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 разделены на 2 группы в зависимости от возраста: 1-я группа ($n = 20$), средний возраст 5 (3–7) месяцев, ПСП (пг/мл, средний уровень) – 194 (163–250); 2-я группа ($n = 19$), средний возраст 10 (9–11) месяцев, ПСП – 283 (194–335), эти различия были статистически достоверными.

Авторы полагают, что «для детей первого года жизни с врожденными пороками сердца указанные уровни ПСП могут быть использованы как референтные для последующего выявления послеоперационных инфекционных осложнений» [80]. В табл. 3 представлены предварительные результаты зарубежных и отечественных исследований клинического значения

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

Пациенты	Без сепсиса	Сепсис	Источник
ПСП в крови			
Новорожденные: 1-й день	953 ± 419	н/д	[75]
3-й день	741 ± 316	н/д	
Новорожденные	556 ± 158	1772 ± 1009	[76]
Новорожденные (26–41 неделя гестации)	899	2411	[78]
Критические больные недоношенные новорожденные (26–36 недель гестации)	643,1	н/д	[74]
Новорожденные	н/д	> 781	[77]
Доношенные новорожденные (возраст 12,2 ± 7,1 дней)	291,00 (медиана)	н/д	[79]
Дети (возраст 5 месяцев – 16 лет)	365	673–3015	
Дети с врожденными пороками сердца: возраст 3–7 месяцев возраст 9–11 месяцев	194 (163–250) 283 (194–335)	н/д н/д	[80]
ПСП в СМЖ	Без менингита	Менингит	[79]
Доношенные новорожденные (возраст 12 ± 7 суток)	139,00	649–717	

Примечание. н/д – нет данных.

уровней ПСП у новорожденных и педиатрических пациентов.

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

Пресепсин 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 и контрольная группа – с нормальной беременностью ($n = 61$). Признаков системных инфекций в обеих группах зафиксировано не было [81].

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

- 10-я неделя, ($n = 25$) – 0,273 (0,00–3,230);
 - 20–22-я неделя ($n = 15$) – 95,35 (25–128,25);
 - 37–41-я неделя ($n = 12$) – 143,50 (106,75–175,8);
- при риске преждевременных родов:
- 24–32-я 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 (пг/мл) 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 8/14) 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, что при параллельном измерении ПСП (пг/мл) 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» [81].

Пресепсин – 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, пациенты с тяжелым РА ($n = 34$) и здоровые индивиды ($n = 34$). Пациенты с РА, у которых был выявлен патоген, обозначались как iРА (infection); пациенты с тяжелым РА, но без инфекции – как fРА (flare – гореть ярким пламенем).

Уровни ПСП составляли: при iРА – 2088,4 ± 4243,7 пг/мл; при fРА – 319,3 ± 321,8 пг/мл; в контроле – 136,0 ± 57,0 пг/мл. 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 только уровень СРБ.

Диагностическая эффективность ПСП для диагностики iРА, согласно значениям AUC ROC, составляла 0,817, что указывало «на эффективность измерения уровней ПСП для диагностики инфекционного РА» [82].

Пресепсин 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 (среднее значение) составили 1854 ± 1744 пг/мл. Через 72 ± 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 неизменным, эти пациенты не реагировали на эмпирическую АБТ, 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» [83].

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 (1-я группа) име-

ли стерильные асциты, 20 (2-я группа) – СБП. Концентрации ПСП (средние значения) составляли: при стерильном асците – $148,6 \pm 34,9$ пг/мл; при СБП – $3473,0 \pm 1911,6$ пг/мл; медиана – 4621,5 пг/мл. У пациентов с СБП также измеряли ПСП через 10 дней после начала антибактериальной терапии, при этом уровни ПСП оказались сниженными и составляли: средний – $673,4 \pm 245,0$ пг/мл, медиана – $3473 \pm 1911,6$ пг/мл. Смертность в группе с СБП составила 20 % (4 случая из 20), у не выживших уровни ПСП составляли: средний – 4631 пг/мл, медиана – 3915 пг/мл.

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» [84].

Пресепсин – 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 последствии 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» [85].

Диагностическая роль пресепсина при сепсисе и остром повреждении почек

Сепсис – наиболее частая причина развития острого повреждения почек (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 [86–89].

Имеет ли ПСП клинически значимые значения 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 ОНТ, отмечено, что снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73 м² было связано со слегка повышенным ПСП до 470 пг/мл, при СКФ ≥ 60 мл/мин/1,73 м², уровень ПСП составлял 386 пг/мл [54].

В другом исследовании в течение 1 года наблюдались септические пациенты ($n = 20$), перенесшие сердечно-сосудистую хирургию и находившиеся на гемодиализе, и пациенты контрольной группы ($n = 10$, здоровые индивиды). Уровни ПСП у пациентов с сепсисом составляли 4368 ± 3088 пг/мл против $694,1 \pm 239,1$ пг/мл в контроле. При этом уровни ПСП и ПКТ после гемодиализа не изменялись. Разницы в уровнях ПСП и ПКТ между выжившими и не выжившими не наблюдалось: ПСП – $4184,1 \pm 3039,5$ пг/мл против $4593,5 \pm 3316,2$ пг/мл; ПКТ – $9,66 \pm 17,55$ нг/мл против $14,93 \pm 20,54$ нг/мл [90].

Интересными оказались результаты наблюдения пациентов ($n = 254$), поступивших в ОНТ с подозрением на сепсис и с другими заболеваниями, в частности с 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 [91].

Затем в продолжение предыдущего исследования наблюдались пациенты ($n = 629$), поступившие в ОНТ с подозрением на сепсис. Пациенты были разделены 2 группы: с ОПП и без ОПП. Значения AUC ROC для диагностики сепсиса для ПСП и ПКТ составляли: без ОПП – 0,883 пг/мл и 0,870 нг/мл; с ОПП – 0,669 пг/мл и 0,804 нг/мл соответственно. 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 пограничными уровнями ПСП и ПКТ для диагностики сепсиса у пациентов с острой ренальной недостаточностью являются: для ПСП – 409 пг/мл/креатинин, чувствительность – 66,0 %, специфичность – 91,7 % и для ПКТ – 1,5 нг/мл/креатинин, чувствительность – 63,5 % и специфичность – 95,8 % [92].

Существенно, что проблемы диагностики сепсиса при ОПП существуют и у ПКТ. Недавно проведенный метаанализ (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 повреждениями 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» [93].

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 он был повышен при инфекции и ренальной дисфункции одновременно. Для пациентов только с инфекцией пограничный уровень ПКТ составлял 0,80 нг/мл; при инфекции и ренальной дисфункции – 2,57 нг/мл [94].

В недавнем метаанализе регистров ($n = 1331$) было установлено, что пограничные уровни ПКТ для выявления сепсиса повышаются со снижением СКФ. Так, средние значения ПКТ для выявления сепсиса (положительные гемокультуры) составляли:

- при СКФ ≥ 60 мл/мин ($n = 836$) – $1,7 \pm 6,8$ нг/мл, пограничный уровень – 0,37 нг/мл;
- при СКФ $30 < 60$ ($n = 481$) – $6,6 \pm 17,5$ нг/мл, пограничный уровень – 1,06 нг/мл;
- при СКФ < 30 ($n = 497$) – $12,6 \pm 25,9$ нг/мл, пограничный уровень – 2,50 нг/мл [95].

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.

Пресепсин: 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 своевре-

менности 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 липополисахарида при эффективности хирургической санации очага или очагов инфекции.

При исследовании, проведенном в Областной клинической больнице им. Н.А. Семашко (Нижний Новгород) у 11 пациентов с абдоминальным сепсисом при проведении ЛПС-сорбции измерялись уровни ПСП [96]. Обнаружено, что у всех пациентов высокие уровни ПСП коррелировали с высокими значениями ЛПС грамотрицательных бактерий и с уровнями СРБ, у 2 пациентов уровни ПКТ были менее 2 нг/мл. После ЛПС-сорбции уровни ПСП снизились с 2149 до 970 пг/мл, ЛПС – с 318 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 ПСП во время селективной ЛПС-сорбции дополнительно обосновывает детоксицирующую тактику и позволяет контролировать ее эффективность» [96].

В проспективном рандомизированном исследовании, проведенном этой же группой авторов, в 1-е послеоперационные сутки у 21 больного с абдоминальным сепсисом различной этиологии были получены аналогичные результаты [97]. 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» [97].

Пресепсин 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 ВБП 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 (пг/мл) 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, 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» [98].

Особого упоминания заслуживает клинический случай наблюдения пациента с муковисцидозом на стадии обострения хронического обструктивного слизисто-гнойного бронхита [99].

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 слизистогнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение. Хроническая стафилококковая инфекция. Интермиттирующая колонизация. Септическое состояние. Гемокультуры отрицательные. В мокроте – условно-патогенная полирезистентная микрофлора. Исходная терапия: аминокaproновая кислота, амокси-клав, вентолин через небулайзер, витамин К, клацид, лазолван через небулайзер, пульмозим, раствор 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 [99]. Из-за отказа пациента от АБТ (06.12.2013 г. в 07:30) очередная доза тиенама была подана (внутривенно струйно) с задержкой на 4 ч – 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 транзиторное повышение ПСП до 1654 пг/мл.

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 [99].

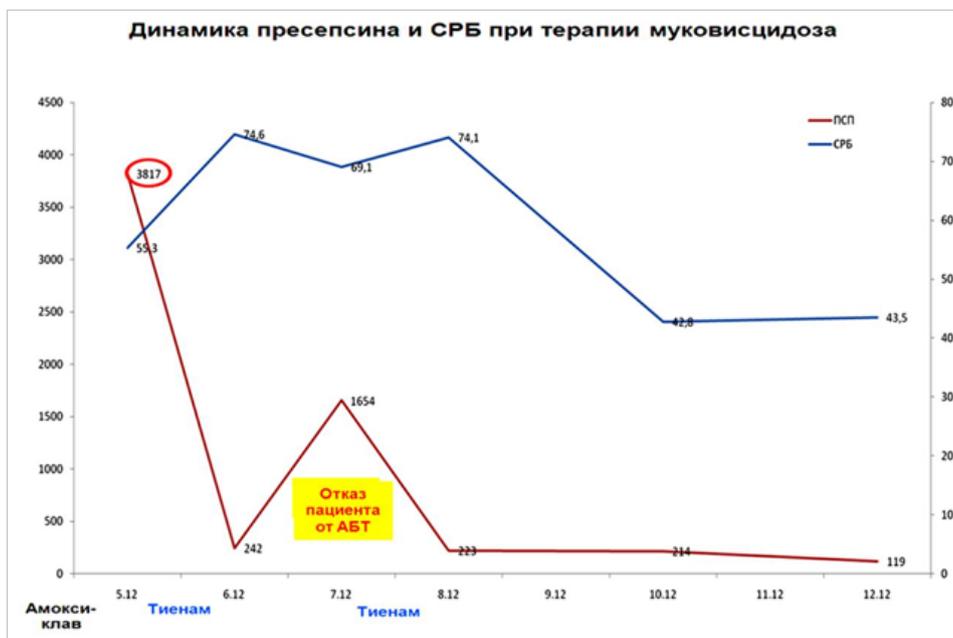


Рис. 15. Кинетика ПСП и СРБ при терапии обструктивного слизисто-гнойного бронхита [99]

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 [79].

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

Пресепсин 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, расширении левого желудочка. В специальном исследовании наблюдали пациентов ($n = 60$), поступивших в ОНТ с острой сердечной недостаточностью (ОСН), у которых измерялись ПСП и мозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP). Пациенты с инфарктом миокарда или 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 (нг/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 (нг/л) — 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, что «неожиданно обнаружено, что ПСП — наилучший прогностический маркер для предсказания смертности у пациентов, поступивших в ОНТ с диагнозом ОСН» [100].

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 ($n = 106$) [101]. При выписке диагнозы составляли: 17 пациентов — нестабильная стенокардия, 29 — инфаркт миокарда без элевации ST-сегмента (ИМБСТ), 60 — ОСН.

Уровни ПСП (нг/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 нг/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» [101].

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

При наблюдении в течение 3,6 года 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 острым коронарным синдромом ПКТ (нг/мл) составлял 0,016 (0,011–0,027) против 0,014 (0,009–0,014) при нестабильной стенокардии [102]. Показательна кинетика ПКТ при поступлении ($n = 60$) с симптомами острого инфаркта миокарда. 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 креатинкиназа МВ. Снижение ПКТ до $< 0,5$ нг/мл наблюдалось на 7-й день [103].

Показательны результаты наблюдения кардиологических пациентов ($n = 52$), поступивших в ОИТ. Из них: 4 — с кардиогенным шоком после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ИМСТ); 15 — с несложным 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) [104].

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 течении отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО- α , 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 подтвержденной гемокультурами:

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

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 РА, 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

- Moore L.J., Moore F.A., Todd S.R. et al. Sepsis in general surgery: the 2005–2007 national surgical quality improvement program perspective. *Arch Surg* 2010;145(7):695–700.
- Kumar G., Kumar N., Taneja A. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000–2007). *Chest* 2011;140(5):1223–31.
- Lagu T., Rothberg M.B., Shieh M.S. et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40(3):754–61.
- 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.
- Mayr F.B., Yende S., Angus D.C. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence* 2014;5(1):4–11.
- Horeczko T., Green J.P., Panacek E.A. Epidemiology of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 2014;15(3):329–36.
- Angus D.C., Linde-Zwirble W.T., 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):1303–10.
- Moore L.J., Moore F.A. Early diagnosis and evidence-based care of surgical sepsis. *J Intensive Care Med* 2013;28(2):107–17.
- Hartman M.E., Linde-Zwirble W.T., Angus D.C., Watson R.S. Trends in the epidemiology of pediatric severe sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(7):686–93.
- Kumar A., Roberts D., Wood K.E. 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.
- 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.
- Marshall J.C., Reinhart K.; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med* 2009;37(7):2290–8.
- Pierrakos C., Vincent J.L. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14(1):R15.
- Samraj R.S., Zingarelli B., Wong H.R. Role of biomarkers in sepsis care. *Shock* 2013;40(5):358–65.
- Reinhart K., Meisner M. Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin. *Crit Care Clin* 2011;27(2):253–63.
- Vincent J.L., Donadello K., Schmit X. Biomarkers in the critically ill patient: C-reactive protein. *Crit Care Clin* 2011;27(2):241–51.
- Christ-Crain M., Muller B. Procalcitonin in bacterial infections – hype, hope, more or less? *Swiss Med Wkly* 2005;135(31–32):451–60.
- 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. [Velkov V.V. Procalcitonin and C-Reactive Protein in the State-of-Art Laboratory Diagnostics. Part 1. Clinical and Laboratory Consultation. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal = Research and Practical Journal* 2008;6(25):46–52. (In Russ.)].
- 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. [Velkov V.V. Procalcitonin and C-Reactive Protein in the State-of-Art Laboratory Diagnostics. Part 2. Clinical and Laboratory Consultation. *Nauchno-prakticheskiy zhurnal = Research and Practical Journal* 2009;1(26):34–48. (In Russ.)].
- Ingram N. Procalcitonin: does it have a role in the diagnosis, management and prognosis of patients with sepsis? *JICS* 2013;14(3):226–30.
- Biller K., Fae F., Germann R. et al. How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker? *Laboratoriums Medizin* 2012;35(6):1–6.
- Meisner M. Update on procalcitonin measurements. *Ann Lab Med* 2014;34(4):263–73.
- Sridharan P., Chamberlain R.S. 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.
- 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.

25. Endo S., Takahashi G., Shozushima T. et al. Usefulness of presepsin(soluble CD14 subtype) as a diagnostic marker for sepsis. JAAM 2012;23:27–38.
26. Вельков В.В. Пресепсин – новый высокоэффективный биомаркер сепсиса. Клинико-лабораторный консилиум. Научно-практический журнал 2012;2(42):56–62. [Vélkov V.V. Presepsin as a New Highly Efficient Sepsis Biomarker. Clinical and Laboratory Consultation. Nauchno-prakticheskiy zhurnal = Research and Practical Journal 2012;2(42):56–62. (In Russ.)].
27. Agilli M., Sener I., Yesildal F. et al. A new marker for the diagnosis of sepsis: Presepsin. J Investig Biochem 2012;1(1):55–7.
28. Faix J.D. Presepsin – the new kid on the sepsis block. Clin Biochem 2014;47(7–8):503–4.
29. 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;52(10):1395–400.
30. Zou Q., Wen W., Zhang X. Presepsin as a novel sepsis biomarker. World J Emerg Med 2014;5(1):16–9.
31. Окамура И., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса. Лаборатория 2014;(1):9–10. [Okamura I., Tome R. Presepsin: a New Biomarker for Forecasting and Diagnostics of Sepsis. Laboratoria = Laboratory 2014;(1):9–10. (In Russ.)].
32. Antal-Szalmar P. Evaluation of CD14 in host defense. Eur J Clin Invest 2000;30(2):167–79.
33. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U. et al. CD14 is an acute phase protein. J Immunol 2004;172(7):4470–9.
34. Savedra R. Jr, Delude R.L., Ingalls R.R. et al. Mycobacterial lipoarabinomannan recognition requires a receptor that shares components of the endotoxin signaling system. J Immunol 1996;157(6):2549–54.
35. Sellati T.J., Bouis D.A., Kitchens R.L. 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(11):5455–64.
36. Dziarski R., Tapping R.I., Tobias P.S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14. J Biol Chem 1998;273(15):8680–90.
37. Klein B.S. Role of cell surface molecules of Blastomyces dermatidis in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis. Semin Respir Infect 1997;12(3):198–205.
38. Hailman E., Lichenstein H.S., Wurfel M.M. et al. Lipopolysaccharide (LPS) binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. J Exp Med 1994;179(1):269–76.
39. Fan X., Stelter F., Menzel R. Structures in Bacillus subtilis are recognized by CD14 ina lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction. Infect Immun 1999;67(6):2964–8.
40. Hasebe A., Mu H.H., Washburn L.R. 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):19.
43. Dandona P., Nix D., Wilson M.F. 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):58.
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 Y.X., 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 multicenter prospective study. Crit Care 2013;17(4):R168.
52. Romualdo L.G., Torrella P.E., González M.V. 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 J.A., Martinez-Ruiz A. et al. Correlation of 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;18(1):R6.
56. Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. European Patent Application EP 2711710 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 2015;53(4):567–73.
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. et al. Presepsin (sCD14-ST) in preoperative diagnosis of abdominal sepsis. Clin Chem Lab Med 2013;51(10):2053–62.
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 др. Пресепсин 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. [Demidova V.S., Ushakova T.A., Zvyagin A.A. et al. Presepsin in Diagnostics of Purulent Complications of Surgical Patients and Patients with Burn Injuries in Critical States. Materials of the XV Session of the Moscow Scientific Society of Anesthesiologists and Resuscitators, March 28, 2014. Pp. 16–7 (In Russ.)].
62. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсенко С.Т. и др. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2013;3:30–5. [Popov D.A., Plyushch M.G., Ovseyenko S.T. et al. Monitoring of the Level of SCD14-ST (Presepsin) during the Pre-Surgery Period of Cardiac Surgery Patients. Anesteziologiya i reanimatologiya = Anesthesiology and Intensive Care 2013;3:30–5. (In Russ.)].

63. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подоксенов Ю. К и др. Использование пресеписина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. *Лаборатория* 2014;2:56. [Svirko Yu.S., Kulagina I.V., Podoksenov Yu.K. et al. Application of Presepsin in Diagnostics of Systemic Inflammatory Response during the Inflammatory Period of Cardiac Surgery Patients with Ischemic Heart Disease. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:56. (In Russ.)].
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 в условиях искусственного кровообращения. VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. Тезисы. Москва, 14 мая 2014 г. [Polyakova I.N., Androsova M.V., M. Mazanov Kh., Godkov M.A. Dynamics of the Presepsin Level in Blood of Patients with Ischemic Heart Disease after Surgeries in Conditions of Artificial Blood Circulation. The VII Research and Practical Conference «State-of-Art Technologies and Methods of Diagnostics of Various Disease Groups, Laboratory Analysis». Theses. Moscow, May 14, 2014. (In Russ.)].
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(5):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. Cak r Madenci O., Yakupo lu 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 F.M. et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis(PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection* 2009;37(3):222–32.
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(3):625–31.
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(1):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. *Clin Chim Acta* 2011; 412(11–12):1053–9.
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. *Pediatrics Polska* 2013;88(5):392–7.
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., Шунькина Г.Л., Чумак Н. М и др. Уровень пресеписина крови у новорожденных детей. *Лаборатория* 2014;2:31. [Kozlova E.M., Shunkina G.L., Chumak N.M. et al. The Level of Presepsin Fluid of Newborn Babies. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:31. (In Russ.)].
80. Плющ М.Г., Рогальская Е.А., Самсонова Н. Н и др. Информативность уровней пресеписина для стратификации риска у пациентов после операций на сердце и сосудах. *Лаборатория* 2014;2:49. [Plyushch M.G., Rogalskaya E.A., Samsonova N.N. et al. Informative Nature of Presepsin Levels for Stratification of Risks of Patients after Cardiovascular Surgeries. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:49. (In Russ.)].
81. Maličková K., Koucký M., Pařízek A. et al. Diagnostic and prognostic value of presepsin in preterm deliveries. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;1–26.
82. 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.
83. Novelli G., Morabito V., Ferretti G. et al. Diagnostic value of presepsin in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2013;58(Suppl 1):S95–6.
84. 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.*
85. Смирнов Г.В., Красносельский М.Я., Фролков В.В. и др. Пресеписин – эффективный маркер гнойно-септических осложнений острого панкреатита. *Эфферентная терапия* 2014;20(1):30. [Smirnov G.V., Krasnoselskiy M.Ya., Frolov V.V. et al. Presepsin as an Efficient Market of Purulent and Septic Complications of Acute Pancreatitis. *Efferentnaya terapiya = Efferent Therapy* 2014;20(1):30. (In Russ.)].
86. Bagshaw S.M., George C., Bellomo R. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. *Crit Care* 2008;12(2):R47.
87. Matejovic M., Chvojka J., Radej J. et al. Sepsis and acute kidney injury are bidirectional. *Contrib Nephrol* 2011;174:78–88.
88. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. 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(2):241–8.
89. Lai T.S., Wang C.Y., Pan S.C. et al. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study. *Crit Care* 2013;17(5):R231.
90. 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.
91. 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):36.
92. 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):213.
93. Lu X.L., Xiao Z.H., Yang M.Y. 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.
94. 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;36:1147–54.
95. 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.

96. Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Серопян М. Ю и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции. *Лаборатория* 2014;2:69. [Yakovlev A.Yu., Abramov A.V., Seropyan M.Yu. et al. Dynamics of Laboratory Sepsis Markers in the Course of Performance of Selective LPS Sorption. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:69. (In Russ.)].
97. Яковлев А.Ю., Зайцев Р.М., Ниязатов А.А. и др. Динамика лабораторных маркеров сепсиса во время продленной вено-венозной гемофильтрации. *Медицинский альманах* 2013;3:148–9. [Yakovlev A.Yu., Zaitsev R.M., Niyazmatov A.A. et al. Dynamics of Laboratory Sepsis Markers in the Course of Continuous Venovenous Hemofiltration. *Meditsinskiy al'manah = Medical Almanac* 2013;3:148–9. (In Russ.)].
98. Liu B., Yin Q., Chen Y.X. 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;108(8):1204–13.
99. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н. А и др. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Клинический случай. *Лаборатория* 2014;2:25. [Eryomina N.A., Tkalya N.G., Voronina N.A. et al. Presepsin Dynamics in the Antibacterial Therapy of Cystic Fibrosis at the Acute Stage of Obstructive Mucopurulent Bronchitis. Clinical Case. *Laboratoriya = Laboratory* 2014;2:25 (In Russ.)].
100. 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.
101. Spanuth E., Thomae R., Giannitsis E. Presepsin(sCD14-ST) in acute coronary syndromes and heart failure. 2014, AACC Annual Meeting Abstracts. B-343.
102. Sinning C.R., Sinning J.M., Schulz A. et al. Association of serum procalcitonin with cardiovascular prognosis in coronary artery disease. *Circ J* 2011;75(5):118–91.
103. Kafkas N., Venetsanou K., Patsilinos S. et al. Procalcitonin in acute myocardial infarction. *Acute Card Care* 2008;10(1):30–6.
104. Picariello C., Lazzeri C., Chiostrini 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.