

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(44\).2020.13](https://doi.org/10.34287/MMT.1(44).2020.13)

С. Д. Шаповал, І. Л. Савон, Л. В. Василевська, М. М. Софілканич

*Інститут сепсису державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»
Запоріжжя, Україна*

S. D. Shapoval, I. L. Savon, L. V. Vasylevska, M. M. Sofilkanych

*Sepsis Institute of State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»
Zaporizhzhia, Ukraine*

ПРЕСЕПСИН – НОВИЙ ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ МАРКЕР СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Presepsin is a novel highly effective sepsis marker (Review)

Резюме

В огляді представлені і аналізуються найбільш ефективні маркери септичного процесу, такі як прокальцитонін, С-реактивний білок та цитокіни, порівняно з новим маркером – пре-сепсином (ПСП).

При ініціації сепсису ПСП підвищується через 30–60 хвилин після початку системної інфекції. Рівні ПСП при надходженні до стаціонару прогнозують ризик сприятливих та несприятливих наслідків, чого інші маркери, що застосовуються для діагностики сепсису не мають.

Abstract

In this review the most effective markers of septic process like Procalcitonin, C-reactive protein, and cytokines compared to the new marker – Presepsin (PSP) are analyzed.

At sepsis initiation, PSP increases 30 to 60 minutes after the onset of systemic infection. PSP levels at admission to the hospital predict the risk of adverse and adverse effects that other markers used for the diagnosis of sepsis do not have.

Щороку в світі реєструється 18–20 мільйонів випадків сепсису, 30% з них закінчуються летальним наслідком. Надії, що з розвитком санітарно-гігієнічних заходів динаміка сепсису піде вниз, виявились марними. Тільки в США з 1979 по 2000 роки серед 750 млн. випадків госпіталізації, зареєстровано 10 319 418 випадків сепсису. Щорічний приріст частоти сепсису – 8,7, а 50% смертей в американських відділеннях інтенсивної терапії відбуваються саме через сепсис. Одна з основних причин цієї гнітючої картини – труднощі своєчасної та точної постановки діагнозу сепсису [1, 2].

У 2005 році у крові септичних пацієнтів була виявлена раніше невідома форма sCD14. Було показано, що при бактеріальній інфекції в складі комплексу sCD14-ЛПС-ОСБ під дією циркулюючої протеази, від sCD14 відокремлюється пептидний фрагмент. У результаті утворюється укорочена форма sCD14 з 64 амінокислотних

залишків, спочатку названа субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) і потім перейменована в пре-сепсин [3, 4].

Пресепсин (ПСП – CD14) це мембранний білок макрофагів, концентрація якого в крові швидко зростає при розвитку сепсису. CD14 є рецептором, який «розпізнає» сигнал про наявність інфікуючих бактерій, включає систему неспецифічного імунітету і пов'язаний з нею запальний процес. mCD14 – мембранний глікопротеїн (m – membrane) з молекулярною масою 55 КДА. У нормі mCD14 експресується на поверхні моноцитів/макрофагів, нейтрофілів, хондроцитів, В-клітин, дендритних клітин та інших зрілих міелоїдних клітин [5, 6].

mCD14-рецептор зв'язується з різними бактеріальними лігандами в числі яких:

- компоненти грам-негативних бактерій, основний з них – ліпополсахарид (ЛПС, ендотоксин, один з основних компонентів клітинної стінки

грам-негативних бактерій);

- компоненти грам-позитивних бактерій;
- компоненти грибків.

Численні дослідження показують, що ПСП є високочутливим, високо специфічним маркером сепсису і швидко підвищується у відповідь на ступінь його тяжкості. При запальних процесах, не пов'язаних з фагоцитозом, ПСП не підвищується [7, 8].

Було встановлено, що утворення ПСП і його циркулюючої концентрації віддзеркалює факт активації фагоцитозу і його інтенсивність. Доведено, що активація лейкоцитів ендотоксином для утворення ПСП недостатня – необхідний фагоцитоз життєздатних бактерій [9, 10].

Розглядаючи патофізіологічний механізм утворення ПСП при активації макрофагів при фагоцитозі і зв'язок рівнів ПСП з тяжкістю сепсису, слід зазначити, що основний ланцюг подій, що веде до синтезу ПСП, такий:

- мембранний рецептор моноцитів/макрофагів mCD14 після зв'язування з ендотоксинами активує прозапальну відповідь і відщеплюється від макрофагів і в розчинній формі (як sCD14) виходить в циркуляцію;
- після активації фагоцитозу лізосомальні протеїнази розщеплюють sCD14 з утворенням фрагменту sCD14-ST, який отримав назву пре-сепсін [11, 12].

Спеціальні експерименти показали, що запалення, індуковане у кроликів за допомогою препаратів ЛПС, що не містять бактерій, не супроводжувалось підвищенням рівня ПСП в крові, а сепсис, викликаних перев'язкою і пункцією сліпої кишки (cecal ligation and puncture – CLP) з інфікуванням життєздатними бактеріями, викликає суттєве зростання концентрації ПСП. Це призвело до розуміння того, що для утворення ПСП лейкоцитами одного лише дії ендотоксину недостатньо, необхідна активація фагоцитозу. Подальші дослідження показали, що фактори, що стимулюють фагоцитоз, активують і ПСП, а інгібуючі чинники, навпаки, подавляють утворення. Таким чином ПСП це гуморальний фактор, специфічний для фагоцитозу [13, 14].

Як виявилось, після перев'язки і пункції сліпої кишки у кроликів рівень ПСП починає підвищуватись через 1,5 години, а синтез цитокіну ІЛ-6 – через 3 години. Рівень ПСП досягав максимуму через 3 години, а рівень ІЛ-6 – через 7 годин. Таким чином, рівні ПСП різко зростають ще до підвищення концентрації ІЛ-6, а рівні прокальцитоніну – після піку ІЛ-6, тобто концентрація ПСП характеризує фагоцитоз, а концентрація ІЛ-6 – запалення [15, 16]. Оскільки ПСП це гуморальний білок, що виділяється при фагоцитозі, визначення його рівня може застосовуватись і для наукових досліджень, спрямованих, зокрема, на виявлення:

- чинників, які свідчать про інтенсивність фагоцитозу;

- факторів, що стимулюють або пригнічують фагоцитоз при різних патологіях;

- дії препаратів, які впливають на фагоцитоз.

Такі дослідження дуже перспективні для пошуку нових методів діагностики і моніторингу патологій, пов'язаних з фагоцитозом і зокрема, для з'ясування фізіологічної ролі ПСП, яка поки ще недостатньо відома [7, 17].

Значний прогрес в дослідженні маркерних характеристик ПСП був досягнутий після розробки швидкого і повністю автоматичного методу визначення рівня ПСП в цільній крові з використанням імуно-хемілюмінесцентного експрес-аналізатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan). Нижня межа визначення становить 13,4 пг/мл, лінійність – до 20000 пг/мл, тривалість аналізу – 17 хвилин. Похибка при визначенні в одному зразку (intra-assay imprecision) становить 3,4–4,8% в плазмі, 2,7–7,1% в цільній крові; при визначенні в різних зразках і сумарна (within-run imprecision and total imprecision) – 3,6–4,4% в плазмі і 5,2–6,5% в цільній крові. Інтерференції з білірубінном, гемоглобіном, ліпідами, тригліцеридами і ревматоїдним фактором не спостерігалось [18, 19].

Визначені діагностичні рівні ПСП у дорослих пацієнтів:

- сепсис виключається – до 300 пг/мл;
- системна інфекція можлива – 300–500 пг/мл;
- помірний ризик сепсису – 500–1000 пг/мл;
- високий ризик сепсису, септичного шоку – понад 1000 пг/мл [20, 21].

Характерно, що при локальній інфекції рівень ПСП виявився вищим, ніж при синдромі системної запальної відповіді. Це ще раз вказує на відсутність реакції ПСП на запальні процеси, що не пов'язані з інфекціями (СРБ та ІЛ-6, як відомо, відповідають і на ті, і на інші). При порівнянні чутливості і специфічності ПСП та інших маркерів, що застосовуються для діагностики сепсису, були отримані такі значення AUC ROC: ПСП – 0,845, СРБ – 0,815, ІЛ-6 – 0,672, ПКТ – 0,652. Крім того, у ПСП була найбільша кореляція зі значеннями показників по шкалі APACHE II. У підсумку, при прикордонному рівні ПСП 399 пг/мл, чутливість визначення склала 80,3%, специфічність – 78,5%, а при прикордонному рівні 415 пг/мл – 80,1% і 81,0%, відповідно. Тобто, клінічна чутливість ПСП в діагностиці сепсису склала 87,8% [22, 23].

Показана роль ПСП в хірургії:

- порогове значення ПСП для діагностики передопераційного абдомінального сепсису – 630 пг/мл, чутливість – 100%, специфічність – 98%;
- високий післяопераційний рівень ПСП свідчить про початок розвитку сепсису і є показником призначення антибактеріальної терапії;
- ПСП не підвищується при відсутності інфекції;
- зниження рівня ПСП у пацієнтів із сприят-

ливим прогнозом на 3 добу;

- відсутність зниження ПСП у групі з несприятливим прогнозом;

- максимальні рівні ПСП можуть надавати клініцисту сигнал тривоги, щоб він не призупиняв антибактеріальну терапію та ретельно проводив моніторинг стану здоров'я септичних пацієнтів навіть при зникненні клінічних симптомів і поверненні рівня прокальцитоніну до нормальних показників [23, 24].

Таким чином, пресеписин – це гуморальний білок, що виділяється в циркуляцію фагоцитами при фагоцитозі. Він може служити новим високоспецифічним і високочутливим маркером сепсису, оскільки раніше і швидше, ніж інші відомі маркери, відображає його динаміку. Визначення рівня ПСП вельми ефективно для ранньої діагностики сепсису навіть при негативних гемокультурах, та

прогнозуванні несприятливих наслідків [25, 26].

Він має ряд діагностичних і прогностичних переваг:

- швидкість підвищення – при ініціації сепсису ПСП підвищується через 30–60 хвилин після початку системної інфекції, що швидше ніж прокальцитонін (через 6–8 годин) і С-реактивний білок (через 12–24 годин);

- рівні ПСП при надходженні прогнозують ризик сприятливих та несприятливих наслідків, а також розвиток поліорганної недостатності;

- інші маркери що застосовуються для діагностики сепсису, таких характеристик не мають [27, 28].

Використання пресеписину перспективно і для наукових досліджень, спрямованих на з'ясування факторів, що впливають на фагоцитоз і на пошук відповідних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Marazzi MG, Randelli F, Brioschi M et al. Presepsin: A potential biomarker of PJI? A comparative analysis with known and new infection biomarkers. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2018; 31: 394632017749356. DOI: 10.1177/0394632017749356.
2. Sparacino M, Russo E, Vitali S et al. Plasma concentration of presepsin and its relationship to the diagnosis of infections in multiple trauma patients admitted to intensive care. *Microbiologia Medica* 2017; 32 (2). DOI: 10.4081/mm.2017.6870.
3. Bomberg H, Klingele M, Wagenpfeil S et al., Presepsin (sCD14-ST) Is a Novel Marker for Risk Stratification in Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology* 2017; 126 (4): 631–642. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001522.
4. Tanır Basaranoglu S, Karadag-Oncel E, Aykac K et al., Presepsin: A new marker of catheter related blood stream infections in pediatric patients, *J Infect Chemother.* 2017; 24 (1): 25–30. DOI: 10.1016/j.jiac.2017.08.012 28.
5. Chenevier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Clin Chim Acta*, 2016, 74 (1): 93–97. DOI: 10.1684/abc.2015.1112.
6. Matera G, Quirino A, Peronace C et al. Soluble CD14 subtype, a new biomarker in predicting outcome of critically ill septic patients: an observational prospective study. *Am J Med Sci.* 2017; 353 (6): 543–551. DOI: 10.1016/j.amjms.2017.03.036.
7. Arai Y, Mizugishi K, Nonomura K et al. Phagocytosis by human monocytes is required for the secretion of Presepsin. *J Infect Chemother.* 2015; 21 (8): 564–569. DOI: 10.1016/j.jiac.2015.04.011.
8. Nakamura Y, Murai A, Mizunuma M et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. *J Infect Chemother.* 2015; 21 (4): 257–263. DOI: 10.1016/j.jiac.2014.12.001.
9. Godin M, Murrau P, Mehta RL. Clinical Approach to the Patient with AKI and Sepsis. *Semin Nephrol.* 2015; 35 (1): 12–22. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2015.01.003.
10. Koakutsu T, Sato T, Aizawa T et al. Postoperative changes in presepsin level and values predictive of surgical site infection after spinal surgery: A single center, prospective observational study. *Spine (Phila Pa 1976).* 2018; 43 (8): 578–584. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002376.
11. Klouche K, Cristol JP, Devin J et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann. Intensive Care.* 2016; 6: 59. DOI: 10.1186/s13613-016-0160-6.
12. Qi ZJ, Yu H, Zhang J. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Clin Chim Acta.* 2017; 478: 152–156. DOI: 10.1016/j.cca.2017.12.045.
13. Liu Y, Hou JH, Li Q et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus.* 2016; 5 (1): 2091. DOI: 10.1186/s40064-016-3591-5.
14. Suzuki H, Watanabe M, Nakamura N et al. Evidence That Presepsin is an Early Marker of Postoperative Infection After Cardiac Surgery. *Yamagata University Hospital, Yamagata-shi, Japan*, 2015.
15. 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): 567–573. DOI: 10.1515/ccm-2014-0119.
16. Song X, Song Y, Yuan Y, Zhang P, Zhang X. Prognostic value of presepsin for outcomes and complications in enterocutaneous fistula complicated by abdominal sepsis. *Int J Surg.* 2016; Pt A: 96–101. DOI: 10.1016/j.ijssu.2016.07.070.
17. Yu H, Qi Z, Hang C et al. Evaluating the value of dynamic procalcitonin and presepsin measurement for patients with severe sepsis. *Am J Emerg Med.* 2017; 35 (6): 835–841. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.01.037.
18. Nagata T, Yasuda Y, Ando M et al. Clinical Impact of Kidney Function on Presepsin Levels *PLoS One.* 2015; 10 (6): e0129159. DOI: 10.1371/journal.pone.0129159.
19. Nakamura Y, Hoshino K, Kiyomi F, Comparison of accuracy of presepsin and procalcitonin concentrations in diagnosing sepsis in patients with and without acute kidney injury. *Clin Chim Acta.* 2018; 490: 200–206. DOI: 10.1016/j.cca.2018.09.013.
20. Koch C, Ruhrmann S, Pöhlmann M et al. Longitudinal Evaluation of Plasma Concentrations of Presepsin in Patients after Severe Trauma: A Prospective Observational Study. *Surg Infect (Larchmt).* 2018; 19 (5): 480–487. DOI: 10.1089/sur.2017.266.
21. Koizumi Y, Shimizu K, Shigeta M et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. *BMC Infect Dis.* 2017; 17 (1): 27. DOI: 10.1186/s12879-016-2116-8.
22. Koh H, Aimoto M, Katayama T et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. *J Infect Chemother.* 2016; 22 (7): 466–471. DOI: 10.1016/j.jiac.2016.04.002.
23. Shiota J, Tagawa H, Ohura N, Kasahara H. Presepsin is a potent biomarker for diagnosing skin wound infection in hemodialysis patients Compared to white blood cell count, high-sensitivity C-reactive protein, procalcitonin, and soluble CD14. *Renal Replacement Therapy.* 2017; 3. DOI: 10.1186/s41100-017-0113.
24. Cikot M, Kasapoglu P, Isiksacan N et al. The importance of presepsin value in detection of gastrointestinal anastomotic leak: a pilot study. *J Surg Res.* 2018; 228: 100–106. DOI: 10.1016/j.jss.2018.02.059.
25. Savić D, Simović A, Marković S et al. The Role of Presepsin Obtained from Tracheal Aspirates in the Diagnosis of Early Onset Pneumonia in Intubated Newborns. *Indian J Pediatr.* 2018; 85 (11): 968–973. DOI: 10.1007/s12098-018-2676-2.
26. Takahashi G, Shibata S, Fukui Y, Okamura Y, Inoue Y. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016; 86 (2): 205–210. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.015.
27. Shiota J, Ohura N, Higashikawa S et al. Presepsin as a predictor of critical colonization in CLI hemodialysis patients. *Wound Repair Regen.* 2015; 24 (1): 189–194. DOI: 10.1111/wrr.12371.
28. Watanabe N, Shii T, Kita N et al. Diagnostic Value of Presepsin, C-Reactive Protein, and Procalcitonin in Pleural Effusion. *Am J Resplr Crit Gare Med.* 2018; 197: 176. DOI: 10.1186/s12890-018-0740-3.

Стаття надійшла до редакції 14.02.2020