

СУЧАСНЕ УЯВЛЕННЯ ПРО ФАГОЦИТОЗ

Н.К.Скачкова

Огляд літератури присвячений сучасному уявленню про фагоцитоз — однієї з найважливіших захисних реакцій організму в розпізнанні, ізоляції та знешкодженні носіїв чужорідної генетичної інформації. Розглянуто стадії фагоцитарного процесу; надано характеристику функціональної активності клітин, що здійснюють фагоцитоз — нейтрофільних гранулоцитів і макрофагів; представлені схеми взаємодії фагоцитів один з одним, іншими клітинами і мікроорганізмами за інфекційних процесів.

MODERN PICTURE OF PHAGOCYTOSE

N.K.Skachkova

The literature review have been devoted to the modern picture of phagocytose — one of major protective reactions of organism in recognition, isolation and rendition harmless of foreign genetic data carriers. Stages of phagocytose process have been described. Description have been given to functional activity of cages carrying out phagocytose — neutrophile granulocytes and makrophages; the charts of phagocytes cooperation with each other, other cages and microorganisms at infectious processes have been represented.

УДК 616-008.9-099:616-012

В.В. Вельков

ПРЕСЕПСИН — НОВЫЙ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫЙ БИОМАРКЕР СЕПСИСА

ЗАО "ДИАКОН", г. Пушкино, Московская область

Актуальность ранней и точной диагностики сепсиса. Каждый год в мире регистрируется 18 миллионов случаев сепсиса, 30% из них заканчиваются летальным исходом [33]. Надежды, что с развитием санитарно-гигиенических мер динамика сепсиса пойдет вниз, оказались тщетными. Только в США с 1979 по 2000 г. среди 750 млн. случаев госпитализации зарегистрировано 10319418 случаев сепсиса. Ежегодный прирост частоты сепсиса — 8,7%, от 164000 в 1979 г. (82,7 на 100000 человек) до 660000 в 2000 г. (240,4 на 100000 человек). 50% летальных исходов в американских отделениях интенсивной терапии происходят именно из-за сепсиса [29]. Одна из основных причин этой удручающей картины — трудности своевременной и точной постановки диагноза сепсиса.

Лабораторная диагностика сепсиса: успехи и проблемы. Синдром системного воспалительного ответа (ССВО) диагностируется при наличии 2

или более признаков из 4: 1) лейкоцитоз >12000 или <4000 в 1 мкл; либо относительное количество их незрелых форм $>10\%$; 2) частота сердечных сокращений >90 в мин; 3) частота дыхания >20 в мин; 4) температура тела $>38^\circ$ или $<36^\circ\text{C}$; 5) отсутствие системной инфекции.

Возможные причины ССВО: 1) тяжелые травмы; 2) хирургическое вмешательство и его осложнения; 3) ожоги; 4) острый панкреатит; 5) иммунодефицит; 6) недостаточность адреналина; 7) легочная эмболия; 8) осложненная аневризма аорты; 9) геморрагия; 10) тампонада сердца; 11) анафилаксия; 12) передозировка лекарственных препаратов.

Осложнениями ССВО могут быть: 1) синдром множественной дисфункции органов (СМДО), другое название — полиорганная недостаточность; 2) гипотензия, связанная с дилатацией сосудов; 3) гиповолемический шок.

Сепсис — инфекция (подтвержденная, например, результатами микробиологических посевов) в сочетании с ССВО.

Тяжелый сепсис — сепсис в сочетании с множественной органной дисфункцией, гипоперфузией либо гипотензией (гипоперфузия сопровождается, но не ограничивается, лактацидозом, олигурией или нарушениями сознания).

Септический шок — вызванная сепсисом гипотензия (имеющая место, несмотря на адекватное восполнение жидкости) и признаки гипоперфузии органов и тканей.

Гемокультуру часто считают "золотым стандартом" в диагностике сепсиса. Однако ее результат получают, как правило, через 3–7 дней. Более того, из-за применения антибиотиков, предшествовавшего взятию крови, гемокультура часто дает ложноотрицательный результат [25].

Прокальцитонин (ПКТ) — маркер сепсиса с загадочным физиологическим механизмом. ПКТ был открыт в 1984 г как предшественник (прогормон) кальцитонина. Кальцитонин — пептидный гормон, синтезируемый, в основном, парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве и в других органах, наиболее заметно — в легких. Основная функция кальцитонина — уменьшение концентрации кальция в плазме за счет ускорения минерализации костной ткани. Повышение внеклеточного кальция стимулирует секрецию кальцитонина.

В норме ПКТ — это промежуточный продукт образования кальцитонина (препрокаль-

цитонин → *прокальцитонин* → кальцитонин). Кроме этой, другой биологической функции он не имеет и в норме в крови не практически не обнаруживается.

ПКТ при воспалительных процессах — маркер сепсиса. Если суммировать результаты многочисленных исследований, то текущая картина такова: при воспалительном процессе, вызванном бактериальными и грибковыми инфекциями, а также простейшими, уровень ПКТ в крови возрастает в течение 6–12 часов. При этом концентрация кальцитонина не повышается, то есть в данном случае ПКТ прогормоном кальцитонина не является. Существенно, что при инфекции:

а) ПКТ вырабатывается не щитовидной железой, в различных органах (в печени, в почках, в адипоцитах и в мышцах) и разными типами клеток, в частности, паренхимальными;

б) циркулирующий в крови ПКТ, в отличие от внутриклеточного, укорочен на 2 аминокислотных остатка с обоих концов молекулы, что соответствует участку от 2-го до 116-го аминокислотных остатков для “тиреоидного” ПКТ;

в) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами;

г) выбросу ПКТ предшествует повышение уровня провоспалительных цитокинов, в особенности ИЛ-6 и ФНО- α ;

г) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового уровня цитокинов [1, 2, 27].

Неожиданно оказалось, что повышение уровня ПКТ, происходящее параллельно с активацией острой фазы воспаления, связано с утяжелением процесса. Инъекция здоровым хомякам препарата человеческого ПКТ не приводила к заметным негативным последствиям, но у животных с сепсисом ПКТ повышал смертность в 2 раза. Введение анти-ПКТ-антисыворотки значительно повышала выживаемость инфицированных животных. Предполагается, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса [1,2].

Таким образом, повышение сывороточного уровня ПКТ является эффективным показателем сепсиса, но физиологическая роль ПКТ в этом процессе остается загадочной (“маркер есть, а понимания, как он работает — нет”). Нет и понимания того, чем вызваны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты определения ПКТ как маркера сепсиса [5].

“Ложноположительный” прокальцитонин. Неспецифическое по отношению к инфекции повышение уровня ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток. Действительно, после тяжелой травмы и хирургического вмешательства уровень ПКТ быстро повышается, а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе анализа только ПКТ весьма проблематично [15, 37].

“Ложноотрицательный” прокальцитонин. На ранних стадиях развития системной инфекции, пока она имеет еще локальный характер, уровень ПКТ низкий, или повышен незначительно и находится в “серой зоне”. При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса online [5].

Пресепсин — маркер сепсиса: высокочувствительный, высокоспецифичный и быстро отражающий его динамику. Пресепсин (ПСП) — это белок, концентрация которого в крови быстро возрастает при развитии сепсиса. Кратко рассмотрим механизм образования ПСП и его значение.

CD14 — мембранный белок макрофагов. CD14 является рецептором, который “распознает” сигнал о наличии инфицирующих бактерий, включает систему неспецифического иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс. mCD14 — мембранный гликопротеин (m — membrane) с молекулярной массой 55 Кда, имеет на С-конце “якорный” гликозилфосфатидилинозитол. В норме mCD14 экспрессируется на поверхности моноцитов/макрофагов, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток, дендритных клеток и других зрелых миелоидных клеток [3, 4, 12].

mCD14 и бактериальные эндотоксины. mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них — липополисахарид (ЛПС, эндотоксин, один из основных компонентов клеточной стенки), б) компоненты грамположительных бактерий, в) компоненты грибков [6, 19, 26, 28]. mCD14 может самостоятельно связываться с ЛПС и включать сигнал активации макрофагов, но наличие специфического липополисахарид-связывающего белка (ЛСБ, LBP — lipopolysaccharide binding protein) повышает эффективность такого связывания в 100–1000 раз. *In vivo* при низком уровне ЛПС (малом количестве бактерий, которое может быстро возрасти) ЛСБ заблаговременно “уси-

ливаает” сигнал для активации воспалительного ответа [9].

ЛСБ (молекулярная масса 50 кДа) считается белком острой фазы воспаления, синтезируется преимущественно в печени и выходит в кровоток в гликозилированном состоянии. При инфекции синтез ЛСБ повышается. ЛСБ является основным белком плазмы, ответственным за связывание эндотоксинов с mCD14 моноцитов/макрофагов [39].

ЛСБ: сродство к большому спектру инфицирующих агентов. Кроме эндотоксина грамотрицательных бактерий [16, 39], ЛСБ специфически связывается с компонентами клеточной стенки: а) грамположительных бактерий — липотехойевые кислоты, пептидогликаны [6, 7, 15, 20], б) микобактерий — липопроотеины, липоманнаны [26]; в) микоплазм — липопептиды [10], г) спирохет — гликолипиды и липопроотеины [28], д) грибков [19]. Таким образом, спектр микроорганизмов, активирующих воспалительный ответ, а при его недостаточности — вызывающих сепсис, весьма широк.

Рецептор mCD14, связавшийся с комплексом ЛСБ-ЛПС, активируется и передает сигнал рецептору TLR4, находящемуся рядом на мембране и относящемуся к т.н. толл-подобным рецепторам (Toll-like receptor), которые активируют неспецифический иммунитет. mCD14 находится на поверхности мембраны, TLR4 же — трансмембранный белок, пронизывающий клеточную стенку. Именно TLR4, активированный комплексом mCD14-ЛСБ-ЛПС, передает сигнал о бактериальной инфекции внутрь макрофага [18].

Через 30 мин после внесения ЛПС в цельную кровь начинается повышаться синтез mCD14, что вызывается непосредственным связыванием ЛПС с mCD14, индуцируется весьма малыми концентрациями ЛПС (10 пг/мл) пропорционально его дозе и достигает пика (уровня, превышающего исходный в 2 раза) между первым и третьим часом индукции [23]. В аналогичном исследовании было показано, что ЛПС повышает синтез mCD14 в 2,5 раза [35].

sCD14. После выполнения сигнальной функции mCD14 утрачивает свой “якорь” (гликозилфосфатидилинозитол), отсоединяется от мембраны, становится свободным (растворимым, s — soluble) и выходит в циркуляцию. sCD14 — это маркер ответа моноцитов на действие ЛПС [13]. В целом, повышение уровня sCD14 в крови связано с тяжестью воспаления и раз-

витием септического шока [8]. У циркулирующего sCD14 и мембранного mCD14 функции отличаются: sCD14 в отсутствие эндотоксина способен индуцировать в моноцитах синтез важнейшего провоспалительного цитокина — ФНО- α [21].

Весьма существенно, что sCD14 является сигналом индукции воспаления для клеток, не имеющих mCD14 и поэтому не реагирующих на эндотоксины. Это т.н. “CD14-отрицательные клетки” — эндотелиальные, эпителиальные, гладкомышечные и некоторые другие; в них воспалительный процесс “включается” циркулирующим комплексом sCD14-ЛПС-ЛСБ [9,36].

Почему sCD14 не может быть маркером сепсиса? Дело в том, что sCD14 повышается и при несептических состояниях — СПИД, синдроме острого респираторного дистресса, системной красной волчанке и многих других видах патологии [11,22].

Пресепсин (sCD14-ST) — укороченный sCD14. В 2005 г. в крови септических пациентов была обнаружена ранее неизвестная форма sCD14. Было показано, что при бактериальной инфекции в составе комплекса sCD14-ЛПС-ЛСБ под действием циркулирующей протеазы от sCD14 отщепляется пептидный фрагмент. В результате образуется укороченная форма sCD14 из 64 аминокислотных остатков, первоначально названная субтипом sCD14 (subtype sCD14-ST) и затем переименованная в пресепсин.

Пресепсин (ПСП) — это белок с молекулярной массой 13 кДа, содержащий N-терминальный фрагмент CD14 и не содержащий C-терминальный участок, ответственный за связывание с ЛПС. Неожиданно было обнаружено, что у кроликов с индуцированным сепсисом и у септических пациентов уровень ПСП резко повышен, что указывало на перспективность ПСП как маркера сепсиса [38].

Механизм образования пресепсина. Специальные эксперименты показали, что воспаление, индуцированное у кроликов с помощью препаратов ЛПС, не содержащих бактерий, не сопровождалось повышением уровня ПСП в крови, а сепсис, вызванный перевязкой и пункцией слепой кишки (cecal ligation and puncture — CLP) и инфицированием жизнеспособными бактериями, вызывал существенный рост концентрации ПСП (рис. 1).

Это привело к пониманию того, что для образования ПСП лейкоцитами одного лишь дей-

Фагоцитоз индуцирует синтез ПСП

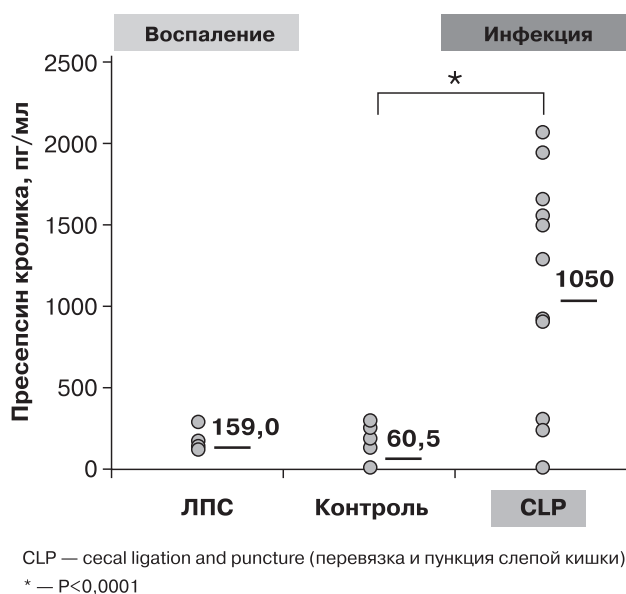


Рис. 1. Уровень пресепсина при индукции воспаления и сепсиса у кроликов путем перевязки и пункции слепой кишки [30]

ствия эндотоксина недостаточно, необходима активация фагоцитоза. Дальнейшие исследования показали, что факторы, стимулирующие фагоцитоз, активируют и образование ПСП, а ингибирующие факторы, напротив, подавляют его образование. Таким образом — ПСП — это гуморальный фактор, специфичный для фагоцитоза [17, 38].

Результаты модельных опытов на животных позволяют полагать, что в образовании ПСП большую роль играют лизосомальные протеазы. Под действием провоспалительных агентов (ЛПС, интерферон- γ — $IFN\gamma$, формил-метионин-лейцин-фенилаланин — fMLP, форбол-12-мирилат-13-ацетат — PMA), образование sCD14-ST в гранулоцитах кролика не индуцировалось, но ускорялось при прибавлении жизнеспособных клеток *Escherichia coli*. Это еще подтверждает, что sCD14-ST образуется в ходе фагоцитоза. Действительно, ингибиторы фагоцитоза (цитохалазин D и вортоманин) угнетали образование ПСП, а протеаза (катепсин D) способствовала образованию ПСП из CD14 *in vitro*. Полагают, что «механизм индукции ПСП зависит от фагоцитоза, и катепсин D является одним из ферментов, фрагментирующим sCD14. Такой механизм — очевидное указание на путь образования sCD14-ST у септических пациентов» [30, 32].

Как уже говорилось, индукция ПКТ следует за пиковым уровнем провоспалительных цито-

кинов [1, 2, 27]. Как оказалось, после перевязки и пункции слепой кишки у кроликов уровень ПСП начинает повышаться через 1,5 ч, а синтез цитокина ИЛ-6 — через 3 ч. (рис. 2) Уровень ПСП достигал максимума через 3 ч, а уровень ИЛ-6 — через 7 ч [30]. Таким образом, уровень ПСП резко возрастал еще до повышения концентрации ИЛ-6, а уровень ПКТ — после пика ИЛ-6, то есть концентрация ПСП характеризует фагоцитоз, а концентрация ИЛ-6 — воспаление.

Поскольку ПСП — это гуморальный белок, выделяющийся при фагоцитозе, определение его уровня может применяться и для научных исследований, направленных, в частности, на выявление: 1) факторов, свидетельствующих об интенсивности фагоцитоза, 2) факторов, стимулирующих или ингибирующих фагоцитоз при различных патологиях, 3) действия препаратов, влияющих на фагоцитоз. Такие исследования весьма перспективны для поиска новых методов диагностики и мониторинга патологий, связанных с фагоцитозом, и, в частности, для выяснения физиологической роли ПСП, которая пока еще неизвестна [32].

Значительный прогресс в исследовании маркерных характеристик ПСП [31, 34] был достигнут после разработки быстрого и полностью автоматического метода определения уровня ПСП в цельной крови с использованием имму-

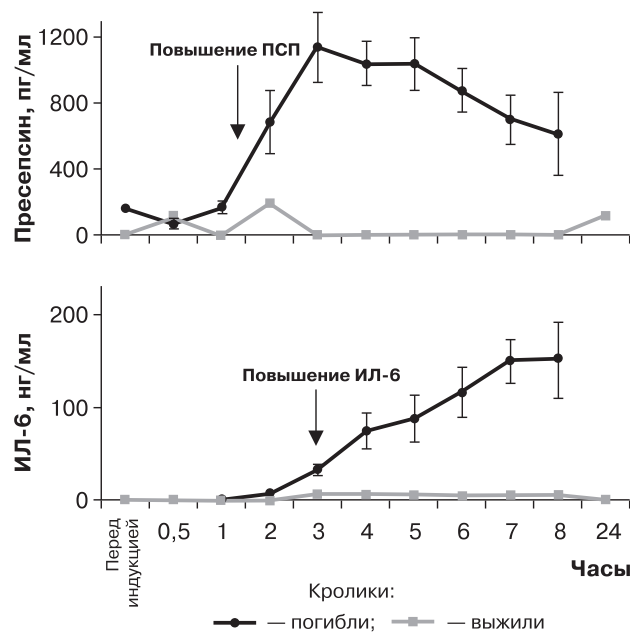


Рис. 2. Динамика уровня пресепсина и ИЛ-6 после индукции сепсиса путем перевязки и пункции слепой кишки в эксперименте [30]

но-хемилюминисцентного экспресс-анализатора PATHFAST (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan). Нижний предел определения составляет 13,4 пг/мл, линейность — до 20000 пг/мл, продолжительность анализа — 17 мин [24]. Погрешность при определении в одном образце (intra-assay imprecision) составляет 3,4–4,8% в плазме, 2,7–7,1% в цельной крови; при определении в разных образцах и суммарная (within-run imprecision and total imprecision) — 3,6–4,4% в плазме и 5,2–6,5% в цельной крови. Интерференции с билирубином, гемоглобином, липидами, триглицеридами и ревматоидным фактором не наблюдалось.

Пресепсин — высокоэффективный маркер сепсиса. Наблюдалось 140 септических пациентов, поступивших в отделение неотложной терапии (ОНТ), контрольная группа включала 119 здоровых лиц. Уровень ПСП и ПКТ определяли при поступлении, через 24 и 72 ч. Для оценки тяжести сепсиса фиксировались 30-дневная летальность, необходимость интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких (ИВЛ), диализа. Среднее значение ПСП (пг/мл) составило: в контрольной группе — 159 (148–171), у пациентов — 2563 (1458–3669). В течение 72 ч у пациентов с будущими неблагоприятными исходами уровень ПСП возрастал, а у пациентов, у которых таких исходов не было — снижался [34].

Уровень ПСП, соответствующий 99-й перцентили, не зависел от пола и возраста и составил 320 (238–335) пг/мл. Значения ROC AUC (receiver operating characteristics curve) при оценке тяжести сепсиса составляли: для ПСП — 0,71 (0,62–0,78), для ПКТ — 0,64 (0,55–0,72). Дискриминирующая способность ПСП по отношению к нетяжелому сепсису (n=85), тяжелому сепсису или септическому шоку (n=55) хорошо соответствовала значениям шкалы APACHE II и оказалась выше таковой для ПКТ (APACHE II — Acute Physiology And Chronic Health Evaluation — шкала оценки острых и хронических функциональных изме-

нений). 30-дневная летальность при нетяжелом сепсисе составила 3,5%, при тяжелом — 25%, при септическом шоке — 67%. Она возрастала от 2,7% в первой квартили ПСП до 39,4% в четвертой (табл.).

Видно, что ПСП, как и ПКТ, может быть предиктором 30-дневной летальности, но чувствительность тестов в отношении нее разная: для ПСП она составила 0,878, для ПКТ — 0,668, для шкалы APACHE II — 0,815. Как показали авторы, “уровень ПСП связан с тяжестью сепсиса и пригоден как ранней диагностики сепсиса, так и для мониторинга его динамики и оценки рисков неблагоприятных исходов” [24].

В другом исследовании 2009–2010 г. [32] наблюдался 41 пациент (возраст 62 ± 19 лет), по крайней мере, с двумя диагностическими критериями ССВО; контрольная группа состояла из 128 человек. Образцы крови брали 6 раз — при поступлении, через 12 и 24 ч и через 3,5 и 7 дней после поступления; уровень ПСП определяли с помощью иммуноанализатора PATHFAST [14]. Диагностически значимый уровень ПСП (пг/мл) составил: в норме — $294,2 \pm 121,4$; при локальной инфекции — $721,0 \pm 611,0$; при “чистом” ССВО — $333,5 \pm 130,6$; при сепсисе — $817,9 \pm 572,7$; при тяжелом сепсисе — $1992,9 \pm 1509,2$.

Весьма примечательно, что при локальной инфекции уровень ПСП оказался выше, чем при ССВО. Это еще раз указывает на отсутствие реакции ПСП на воспалительные процессы, не связанные с инфекциями (СРБ и ИЛ-6, как известно, отвечают и на те, и на другие). При сравнении чувствительности и специфичности ПСП и других маркеров, применяемых для диагностики сепсиса, были получены следующие значения AUC ROC: ПСП — 0,845, СРБ — 0,815, ИЛ-6 — 0,672, ПКТ — 0,652. Кроме того, у ПСП была самая большая корреляция со значениями показателей по шкале APACHE II [32]. В итоге, при пограничном уровне ПСП 399 пг/мл, чувствительность определения со-

Таблица

Риск 30-дневной летальности при сепсисе согласно квартилям пресепсина и прокальцитонина [34]

Квартили	I (n=37)	II (n=35)	III (n=35)	IV (n=33)
ПСП, пг/мл	177–512	524–927	950–1810	1850–15757
Летальность, %	2,7	8,6	17,1	39,4
ПКТ, нг/мл	0,10–0,38	0,39–1,73	1,76–7,0	8,1–292
Летальность, %	26,7	8,1	8,3	24,3



Рис. 3. Динамика уровня пресепсина, прокальцитонина, С-реактивного белка и ИЛ-6 при ожоге [32]

ставила 80,3%, специфичность — 78,5%, а при пограничном уровне 415 пг/мл — 80,1% и 81,0% соответственно [32].

Весьма интересным оказался следующий клинический случай [32]. Пациент Н., возраст 51 год, поступил с обширными ожогами (76% поверхности тела). При поступлении отмечался лейкоцитоз — 38880/мкл, гемокультура отрицательная, уровни ПСП и ПКТ — ниже пограничных (281 пг/мл и 0,98 нг/мл соответственно). Был поставлен диагноз ССВО. На 6 день в гемокультуре обнаружен стафилококк: динамика ПСП, ПКТ, СРБ и ИЛ-6 показана на рис 3.

Из рис. 3 следует, что при развитии грамположительного сепсиса ПСП начинает повышаться на 6-й день, а ПКТ — лишь на 14-й.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пресепсин — это гуморальный белок, выделяемый в циркуляцию фагоцитами при фагоцитозе.

Он может служить новым высокоспецифичным и высокочувствительным маркером сепсиса, поскольку раньше и быстрее, чем другие известные маркеры, отражает его динамику.

Определение уровня ПСП весьма эффективно для ранней диагностики сепсиса, его мониторинга и прогнозирования неблагоприятных исходов.

Использование пресепсина перспективно и для научных исследований, направленных на выяснение факторов, влияющих на фагоцитоз и на поиск соответствующих препаратов.

БЛАГОДАРНОСТИ.

Автор сердечно благодарит д.м.н. проф. А.Ж. Гильманова (Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа) за большую помощь, оказанную при подготовке данной статьи. Автор так же благодарит О.И. Резникову (ЗАО “ДИАКОН”) за помощь в работе над текстом.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 1. Клинико-лабораторный консилиум // Научно-практический журнал. — 2008. — Т. 25, № 6. — С. 46–52.
2. Вельков В.В. Прокальцитонин и С-реактивный белок в современной лабораторной диагностике. Часть 2. Клинико-лабораторный консилиум // Научно-практический журнал. — 2009. — Т. 26, № 1. — С. 34–48.
3. Antal-Szalmars P. Evaluation of CD14 in host defense // Eur. J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 30. — P. 167–79.
4. Bas S., Gauthier B.R., Spenato U., Stingelin S., Gabay C. CD14 is an acute phase protein // J. Immunol. — 2004. — Vol. 172. — P. 4470–4479.
5. Christ-Crain M., Müller B. Procalcitonin in bacterial infections-hype, hope, more or less? // Swiss. Med. Wkly. — 2005. — Vol. 135, № 31–32. — P. 451–460.
6. Dziarski R., Tapping R.I., Tobias P.S. Binding of bacterial peptidoglycan to CD14 // J. Biol. Chem. — 1998. — Vol. 273. — P. 8680–8690.
7. Fan X., Stelter F., Menzel R. Structures in *Bacillus subtilis* are recognized by CD14 in a lipopolysaccharide binding protein-dependent reaction // Infect. Immun. — 1999. — Vol. 67, № 6. — P. 2964–2968.
8. 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. — Vol. 155, № 2. — P. 225–232.
9. 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. — Vol. 179, P. 269–277.
10. 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. — Vol. 75, № 4. — P. 1820–1826.
11. Hayashi J., Masaka T., Ishikawa I. Increased levels of soluble CD14 in sera of periodontitis patients // Infect. Immun. — 1999. — Vol. 67, № 1. — P. 417–420.
12. Haziot A., Chen S., Ferrero E. et al. The monocyte differentiation antigen, CD14, is anchored to the cell membrane by a phosphatidylinositol linkage // J. Immunol. — 1988. — Vol. 141. — P. 547–552.
13. Hiki N., Berger D., Prigl C. et al. Endotoxin binding and elimination by monocytes: secretion of soluble CD14 represents an inducible mechanism counteracting reduced expression of membrane CD14 in patients with sepsis and in a patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // Infect. Immun. — 1998. — Vol. 66. — P. 1135–1141.
14. <http://www.pathfast.de> http://diakonlab.ru/market/hemilyuminescentnye_metodv/pathfast/
15. Hunziker S., Hugle T., Schuchardt K., Groeschl I., Schuetz P., Mueller B., Dick W., Eriksson U., Trampuz A. The value of serum procalcitonin level for differentiation of infectious from noninfectious causes of fever after orthopaedic surgery // J. Bone Joint. Surg. Am. — 2010. — Vol. 92. — P. 138–148.

16. Jerala R. Structural biology of the LPS recognition // *Int. J. Med. Microbiol.* — 2007. — Vol. 297. — P. 353–363.
17. Katsuki N. Method for Evaluation of Function of Phogocyte. United States Patent Application 20110086381, 04/14/2011.
18. Kawai T., Akira S. TLR signaling // *Semin. Immunol.* — 2000. — Vol. 19, № 1. — P. 24–32.
19. Klein B.S. Role of cell surface molecules of *Blastomyces dermatidis* in the pathogenesis and immunobiology of blastomycosis // *Semin. Respir. Infect.* — 1997. — Vol. 12. — P. 198–205.
21. Landmann R., Link S., Sansano S. et al. Soluble CD14 activates monocytic cells independently of lipopolysaccharide // *Infect. Immun.* — 1998. — Vol. 66, № 5. — P. 2264–2271.
22. Lawn S.D., Labeta M.O., Arias M., Acheampong J.W., Griffin G.E. Elevated serum concentrations of soluble CD14 in HIV- and HIV+ patients with tuberculosis in Africa: prolonged elevation during anti-tuberculosis treatment // *Clin. Exp. Immunol.* — 2000. — Vol. 120, № 3. — P. 483–487.
23. Marchant A., Duchow J., Delville J.P. et al. Lipopolysaccharide induces up-regulation of CD14 molecule on monocytes in human whole blood // *Eur. J. Immunol.* — 1992. — Vol. 22, № 6. — P. 1663.
24. Okamura Y., Yokoi H. Development of a point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST) // *Clin. Chim. Acta.* — 2011. — Vol. 412, № 23–24. — P. 2157–2161.
25. Rangel-Frausto M.S., Pittet D., Costigan M. et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study // *JAMA.* — 1995. — Vol. 273, № 2. — P. 117–123.
26. Svedra 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. — Vol. 157. — P. 2549–2554.
27. Schuetz P., Albrich W., Mueller B. Procalcitonin for diagnosis of infection and guide to antibiotic decisions: past, present and future // *BMC Med.* — 2011. — Vol. 9. — P. 107.
28. 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. — Vol. 160. — P. 5455–5464.
29. Sexton P.M., Christopoulos G., Christopoulos A. et al. Procalcitonin has bioactivity at calcitonin receptor family complexes: potential mediator implications in sepsis // *Crit. Care Med.* — 2008. — Vol. 36, № 5. — P. 1637–1640.
30. Shirakawa K., Naitou K., Hirose J. et al. The new sepsis marker, sCD14-ST, induction mechanism in the rabbit sepsis models // *Critical. Care.* — 2010. — Vol. 14 (Suppl 2). — P. 19.
31. Shozushima T. Presepsin (sCD14-ST) as a new diagnostic biomarker of sepsis: development of diagnostic tools using the whole blood // *Critical. Care.* — 2011. — Vol. 15 (Suppl 3). — P. 3.
32. Shozushima T., Takahashi G., Matsumoto N., Kojika M., Okamura Y., Endo S. 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. — Vol. 17, № 6. — P. 764–769.
33. Slade E., Tamber P.S. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality // *Crit. Care.* — 2003. — Vol. 7, № 1. — P. 1–2.
34. Spanuth E., Wilhelm J., Loppnow H. et al. Diagnostic and Prognostic Value of Presepsin (Soluble CD14 Subtype) in Emergency Patients with Early Sepsis Using the New Assay PATHFAST Presepsin // *IFCC World Lab/EuroMedLab Proceedings.* — 2011.
35. Talwar S., Munson P.J., Barb J. et al. Gene expression profiles of peripheral blood leukocytes after endotoxin challenge in humans // *Physiol. Genomics.* — 2006. — Vol. 25. — P. 203–215.
36. Vita N., Lefort S., Sozzani P. et al. Detection and biochemical characteristics of the receptor for complexes of soluble CD14 and bacterial lipopolysaccharide // *J. Immunol.* — 1997. — Vol. 158, № 7. — P. 3457–3462.
37. Uzzan B., Cohen R., Nicolas P., Cucherat M., Perret Y. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 34. — P. 1996–2003.
38. Yaegashi Y., Shirakawa K., Sato N., Suzuki Y., Kojika M., Imai S., Takahashi G. et al. Evaluation of a newly identified soluble CD14 subtype as a marker for sepsis // *J. Infect. Chemother.* — 2005. — Vol. 11. — P. 234–238.
39. Zweigner J., Schumann R.R., Weber J.R. The role of lipopolysaccharide binding protein in modulating the innate immune response // *Microbes Infect.* — 2006. — Vol. 8. — P. 946–952.

ПРЕСЕПСИН — НОВИЙ ВИСОКОЕФЕКТИВНИЙ БІОМАРКЕР СЕПСИСУ

В.В. Вельков

Короткий огляд присвячено пресепсину — новому маркеру запалення. Низкою досліджень продемонстровано, що пресепсин є специфічним маркером сепсису і його рівень в сироватці швидко підвищується у відповідь на септичні прояви і запалення. Запалення, яке не обумовлено інфекцією не пов'язане з фагоцитозом не супроводжується підвищенням продукції пресепсину. Відсутність підвищення продукції пресепсину при деяких запаленнях не обумовлена інфекцією та не пов'язана з фагоцитозом. Дійсно, пресепсин є гуморальним протеїном який продукується протягом фагоцитозу. Його використання є дуже перспективним для ранньої діагностики, моніторингу сепсису та наукових досліджень.

PRESEPSIN — THE NEW HIGHLY EFFECTIVE BIOMARKER OF SEPSIS

V.V. Velkov

A brief review about presepsin — the new marker of sepsis. A lot of studies demonstrated that presepsin is a specific marker of sepsis and its level in serum rapidly increases in response of sepsis development and its severity. There is no increase of presepsin production in any inflammation not caused by infection and not associated with phagocytosis. In fact, presepsin is a humoral protein produced by phagocytes during phagocytosis. Its usage is very perspective for early diagnostics and monitoring of sepsis and for scientific research.