

Государственное бюджетное образовательное учреждение
Высшего профессионального образования
«Красноярский государственный медицинский университет
Имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



Педиатрический факультет
Кафедра детской хирургии с курсом ПО им. проф. В.П.Красовской

Зав. Кафедрой: КМН, доцент Портнягина Э.В.

Руководитель ординатуры: КМН, доцент Портнягина Э.В.

Реферат

Пресепсин – новый шаг в диагностике сепсиса

Выполнил: ординатор кафедры детской
хирургии с курсом ПО им. проф. В.П.Красовской
Алексеев Д. С.

Красноярск 2019 г.

Оглавление

1. Актуальность проблемы сепсиса.....	2
2. Пресепсин – новый биомаркер сепсиса.	3
3. Механизм образования пресепсина.....	3
4. Специфичность пресепсина к бактериальным и грибковым инфекции.....	5
5. Прогностическое значение пресепсина	7
6. Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса.....	7
7. Пресепсин в хирургии.....	7
8. Заключение	8
9. Литература	9

Актуальность проблемы сепсиса

Эпидемиология сепсиса. В России сепсис и септический шок диагностируются с частотой равной, а порой и превышающей, болезням сердечно-сосудистой системы. Количество госпитализаций по поводу сепсиса в расчете на 100 000 человек возросло со 97 в 2000 г. до 167 в 2007 г. [2].

В абсолютных цифрах количество случаев сепсиса в 2000 г. составляло 414 280, в 2003 – 711 763 (рост на 71%).

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

Неонатальный и педиатрический сепсис. Анализ статистики педиатрического и неонатального сепсиса (дети в возрасте от 0 до 18 лет) за 1995, 2000 и 2005 гг. показал, что с 1995 г. по 2000 г. количество случаев тяжелого педиатрического сепсиса повысилось на 81%, а с 2000 г. по 2005 г. – на 45%. Между 1995 и 2005 гг. количество случаев тяжелого сепсиса у новорожденных возросло с 4,5 до 9,7 случаев на 1000 рождений.

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

Применение эффективной антибиотикотерапии в течение первого часа после развития гипотензии связано с выживаемостью в 80%. Каждый час задержки такой терапии в течение первых 6 ч снижает выживаемость в среднем на 7%. Согласно статистическому анализу именно время начала эффективной антибиотикотерапии – самый сильный предиктор исходов. Медианное время для начала эффективной терапии – 6 часов. В России по статистическим данным только 40% пациентов с септическим шоком получают эффективную антибиотикотерапию в течение первых часов после проявления первых симптомов, которые часто расцениваются как симптомы других состояний.

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

Широко применяемые биомаркеры сепсиса – это цитокины, С-реактивный белок, прокальцитонин. Многочисленные исследования показали, что самое раннее повышение при развитии как системных инфекций, так и при «стерильных» воспалениях, демонстрируют такие провоспалительные цитокины, как ФНО-альфа, ИЛ-10 и ИЛ-6, уровни которых достигают пика через 2-4 часа. После этого начинает повышаться прокальцитонин, который достигает максимума через 8-12 часов. После этого начинает повышаться главный ранний маркер острой фазы воспаления, как «стерильного», так и инфекционного – С-реактивный белок, который достигает пика через 12-24 ч.

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

1) большая «серая зона» неопределенности, в которой уровни прокальцитонина составляют:

- а) при ССВО без инфекции – ниже 1,0;
- б) при локальных бактериальных инфекциях без системных проявлений – 0,3-1,5;
- в) при тяжелых вирусных инфекциях – 0,5 - 2,0 (во всех этих случаях диагноз сепсиса уверенностью поставить нельзя, необходимы повторные обследования в динамике).

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

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

4) большое время полужизни – 25-30 ч, что затрудняет оперативный мониторинг течения сепсиса. Соответственно уровень прокальцитонина часто не коррелирует с тяжестью сепсиса или со смертностью.

В целом, основные проблемы, связанные с прокальцитонином:

- его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, когда может происходить его «неинфекционное» повышение.
- имеет пониженное диагностическое значение именно тогда, когда это значение имеет наивысшую цену.

Пресепсин – новый биомаркер сепсиса.

Пресепсин – 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.

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

- 1) механизм повышения уровней пресепсина принципиально отличен от механизма повышения таких провоспалительных маркеров, как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, прокальцитонин, С-реактивный белок;
- 2) при индукции системных воспалений повышение пресепсина происходит:
 - а) до повышения других маркеров
 - б) быстрее, чем повышение других маркеров сепсиса.
- 3) Уровни пресепсина четко отражают тяжесть сепсиса и соответствуют показателям степени тяжести критических пациентов, определяемым согласно шкалам APACHE II, SOFA, MEDS;
- 4) при мониторинге терапии сепсиса, пресепсин быстро (в течение часов) снижается или повышается и, в отличие от других маркеров:
 - а) отражает реальную динамику сепсиса;
 - б) прогнозирует исходы и
 - в) даже при снижении тяжести клинических симптомов сепсиса (ремиссии), тем не менее, в отличие от других маркеров, прогнозирует его рецидивы.

Механизм образования пресепсина.

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

mCD14-рецептор связывается с различными бактериальными лигандами, в числе которых: а) компоненты грамотрицательных бактерий, основной из них – липополисахарид; б) компоненты грамположительных бактерий; в) компоненты грибов.

Рецептор mCD14, связавшийся с липополисахаридом, 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. Функция sCD14: он индуцирует воспаление в эндотелиальных и других клетках, не имеющих mCD14 и не реагирующих на эндотоксины.

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

Следующий этап воспалительного процесса – активация фагоцитоза с помощью лизосомальных протеиназ (катепсин D и др.), которые, выполняя свою основную функцию, также и в строго определенной точке белковой молекулы специфически

расщепляют циркулирующий sCD14 с образованием его специфического фрагмента (субтипа) sCD14-ST, который позднее был назван пресепсином. Рис. 1.

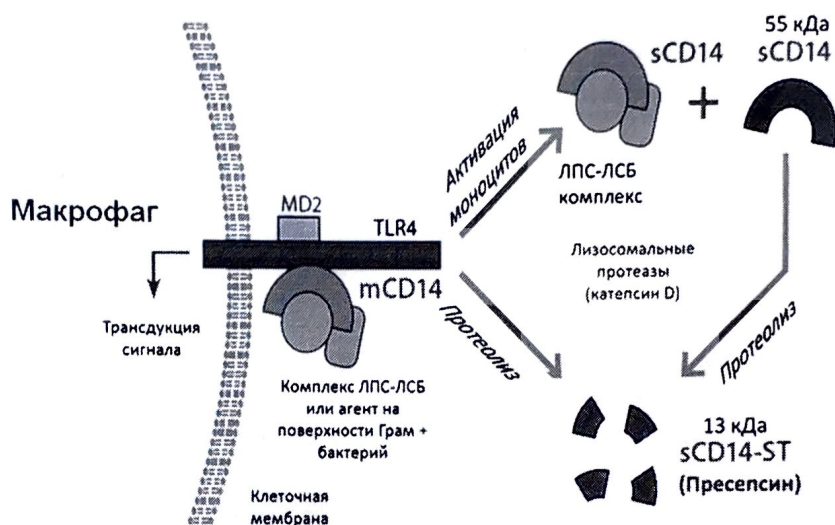


Рис. 1. Схема образования пресепсина.

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

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

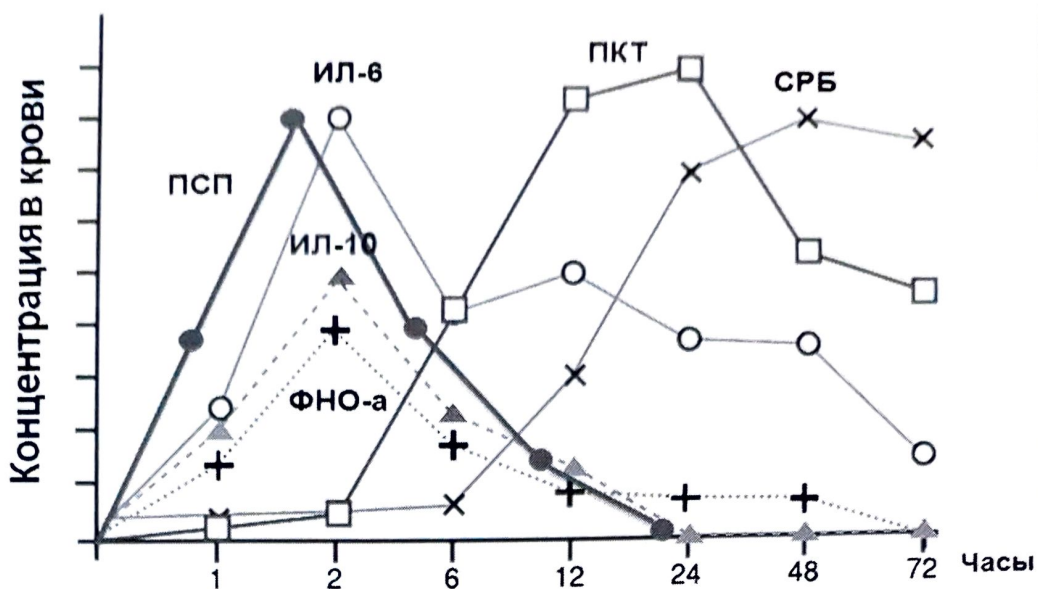


Рис.2. Кинетика концентраций пресепсина, ФНО-альфа, ИЛ-10, ИЛ-6, прокальцитонина и СРБ при индукции у лабораторных животных системного воспаления.

Специфичность пресепсина к бактериальным и грибковым инфекциям

Специальные исследования показали, что пресепсин 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 (шкала специфичности показателей) для диагностики сепсиса составляли: для пресепсина – 0,908, для прокальцитонина – 0,905 и для ИЛ-6 – 0,825. Оптимальный пограничный уровень для выявления сепсиса для пресепсина составлял 600 пг/мл, клиническая специфичность – 87,8%.

При этом пресепсин не дискриминировал между грамположительным и грамотрицательным сепсисом. Чувствительность гемокультур составляла 35,4%, а чувствительность пресепсина – 91,4%. Табл. 1.

Авторы заключили что «пресепсин применим для диагностики сепсиса, и его диагностические характеристики превосходят таковые для конвенциональных маркеров сепсиса и для гемокультур».

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

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

	Грамположительная	Грамотрицательная
Уровни пресепсина, пг/мл	2 881 ± 4374	2 641 ± 3709

Чувствительность пресептина, %	95,5%	77,8%
--------------------------------	-------	-------

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

При этом были установлены следующие уровни показателей пресептина (пг/мл):

- норма – $294,2 \pm 121,4$

Медиана 312

- ССВО – $333,5 \pm 130,6$;

- локальная инфекция – $721,0 \pm 611,3$; Медиана 1168

- сепсис – $817,9 \pm 572,7$; Медиана 1678

- тяжелый сепсис – $1992,9 \pm 1509,2$. Рис. 3.

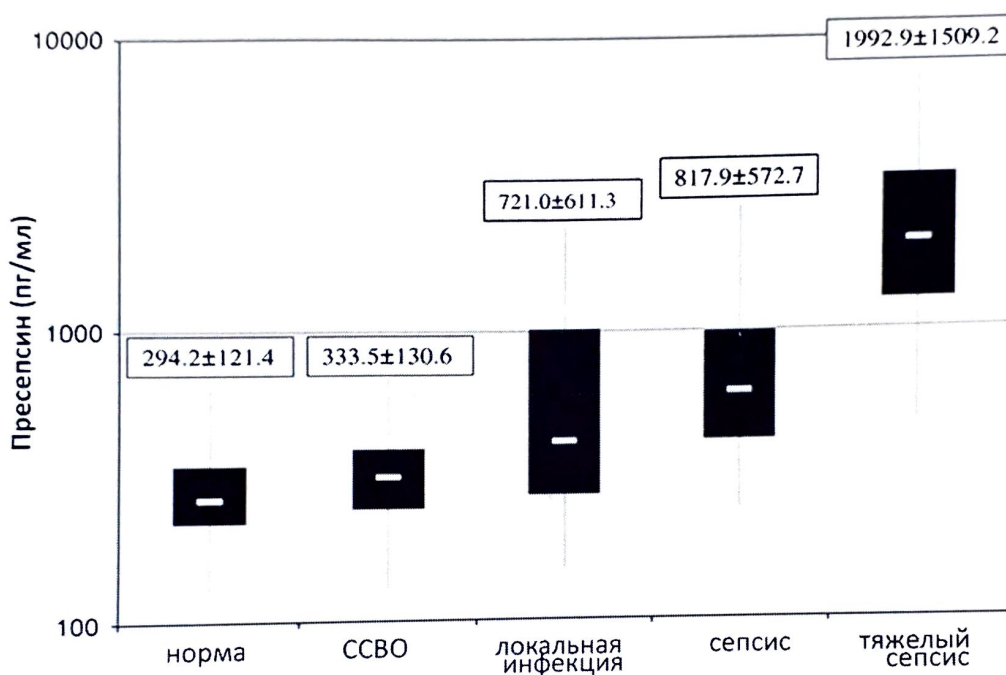


Рис. 3. Уровни пресептина в норме, при ССВО и в зависимости от тяжести сепсиса.

В уже упоминавшемся многоцентровом исследовании были получены следующие результаты:

- в отсутствии инфекции (n=70) медианные уровни ПРЕСЕПСИН (пг/мл)

составляли 312; - при локальной инфекции (n=77) – 1168 и

- при системной инфекции (n=38) – 1579.

В результате проведенного исследования сделан вывод: «пограничный уровень пресептина, составляющий 600 пг/мл – оптимальный для выявления системной инфекции».

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

Прогностическое значение пресепсина

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

Значения AUC ROC для пресепсина составляли:

- для прогнозирования смертности – 0,833; (для прокальцитонина – 0,568)
- для прогнозирования тяжести исходов у выживших – 0,796; (для прокальцитонина – 0,654)

Такие показатели позволяют использовать динамику и показатели уровня пресепсина для оценки осложнений и эффективности проводимой терапии на том же уровне, что и оценка по шкале APACHE II.

Пресепсин в мониторинге терапии сепсиса.

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. Было установлено, что время полужизни пресепсина в циркуляции составляет от 30 мин до 1 часа, при этом время полужизни прокальцитонина – 25-30 ч. Эти показатели делают оценку уровня пресепсина актуальной при каждом заборе анализа, даже если они проведены в течении одних суток, и позволяют отслеживать динамику течения заболевания «на острие», предупреждая рецидивы и неэффективность терапии, а также отслеживать положительную динамику.

Пресепсин в хирургии

Один из самых важных вопросов – насколько эффективен ПРЕСЕПСИН для ранней диагностики хирургического сепсиса.

Предоперационные уровни пресепсина

Наилучшими пограничными уровнями для диагностики предоперационного абдоминального сепсиса были: для пресепсина (пг/мл) – 630, чувствительность - 100% (Совпадение между высоким пресепсином и положительными гемокультурами было 100%), специфичность – 98%, AUC ROC – 0,999.

Заключение

1. Пресепсин – это принципиально новый маркер бактериальных и грибковых системных инфекций.
2. Механизм продукции пресепсина при индукции сепсиса и его течении отличается от такового, характерного для традиционных маркеров сепсиса, таких как ФНО-альфа, ИЛ-6, ИЛ-10, ПРОКАЛЬЦИТОНИН и СРБ.
3. Механизм продукции пресепсина связан преимущественно с активацией фагоцитоза.
4. При развитии системных инфекций пресепсин повышается раньше, чем другие маркеры сепсиса и независимо от их повышения или снижения.
5. Пресепсин имеет 100% показательность, что подтверждено гемокультурами.
6. Диагностирует сепсис до манифестации его клинических симптомов, что позволяет своевременно начинать терапию и прогнозирует благоприятные и неблагоприятные исходы.
7. При мониторинге сепсиса пресепсин, 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 прокальцитонина временно нормализуются.
8. В хирургии, особенно urgentной, пресепсин имеет огромное значение в оценке присоединения инфекции.
9. Результаты международных и отечественных исследований позволяют считать, что пресепсин – весьма эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций.
10. Предварительные результаты позволяют считать, что пресепсин весьма перспективный маркер инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий.

Литература

1. 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. (в переводе)
2. Демидова В.С., Ушакова Т.А., Звягин А.А. и сотр. 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.
3. Попов Д.А., Плющ М.Г., Овсеенко С.Т. и сотр. Мониторинг уровня SCD14-ST (пресепсина) в предоперационном периоде у кардиохирургических больных. *Анестезиология и реаниматология.* 2013
4. Свирко Ю.С., Кулагина И.В., Подоксенов Ю.К. и сотр. Использование пресепсина в диагностике системного воспалительного ответа в послеоперационном периоде у кардиохирургических пациентов с ишемической болезнью сердца. *Лаборатория,* 2014 2,56.
5. Полякова И.Н., Андросова М.В., Мазанов М.Х., Годков М.А. Динамика уровня пресепсина в крови у больных с ишемической болезнью сердца, оперированных условиях искусственного кровообращения. VII научно-практическая конференция «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. Москва, 14 мая 2014. Тезисы.
6. Яковлев А.Ю., Абрамов А.В., Серопян М.Ю. и сотр. Динамика лабораторных маркеров сепсиса при проведении селективной ЛПС-сорбции. *Лаборатория.* 2014, 2,69.
7. Еремина Н.А., Ткаля Н.Г., Воронина Н.А. и сотр. Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. *Клинический случай. Лаборатория,* 2014,2,25.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-
Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра детской хирургии с курсом ПО им. проф. В.П.Красовской

Рецензия зав. кафедрой детской хирургии с курсом ПО им. проф. В.П.Красовской,
доцента, КМН Портнягиной Эльвиры Васильевны на реферат ординатора первого года
обучения по специальности Детская хирургия Алексеева Дмитрия Сергеевича по теме:
«Пресепсин – новый шаг в диагностике сепсиса».

Сепсис остается актуальной проблемой в составе хирургической патологии, несет за собой тяжелые осложнения и высокие показатели летальности, причинами которых, нередко, являются поздняя диагностика и терапия. Поэтому своевременная диагностика крайне важный вопрос в лечении данной патологии.

Одним из последних открытий в области лабораторной диагностики сепсиса стал Пресепсин, который является крайне специфическим и динамичным показателем, на который можно опираться как для диагностики сепсиса, так и для оценки проводимой терапии, прогнозирования течения и исхода заболевания.

Целью данного реферата являются рассмотрение врачом-ординатором диагностических возможностей Пресепсина, его специфичности, актуальности применения в хирургической практике.

Основные оценочные критерии рецензии на реферат ординатора первого года обучения по специальности Детская хирургия:

№	Оценочные критерии	Положительный/отрицательный
1.	Структурированность	+
2.	Наличие орфографических ошибок	+
3.	Соответствие текста реферата его теме	+
4.	Владение терминологией	+
5.	Полнота и глубина раскрытия основных понятий темы	+
6.	Логичность доказательной базы	+
7.	Умение аргументировать основные положения и выводы	+
8.	Круг использования известных научных источников	+
9.	Умение сделать общий вывод	+

Итоговая оценка: положительная/отрицательная

Комментарий рецензента:

Дата:

21.06.2019

 г.

/Алексеев Д.С./

Подпись ординатора:

Подпись рецензента:

Зав. кафедрой детской хирургии с курсом ПО
им. проф. В.П.Красовской, доцент, КМН
Портнягина Эльвира Васильевна

