

Пресепсин – новый эффективный маркер для диагностики сепсиса

Шарышев Антон Андреевич
Коммерческий директор

Диакон 

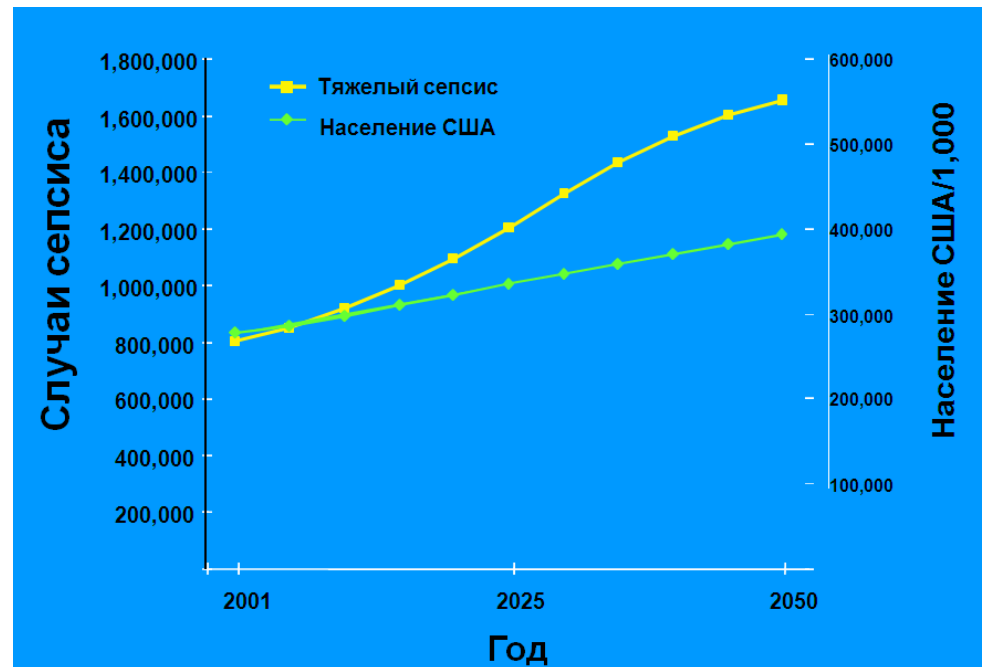
Рост инфекционных осложнений из-за:

- Новые антибиотикорезистентные формы микроорганизмов;
- Распространение инвазивных технологий в медицине;
- Расстройства иммунитета у населения и проч.

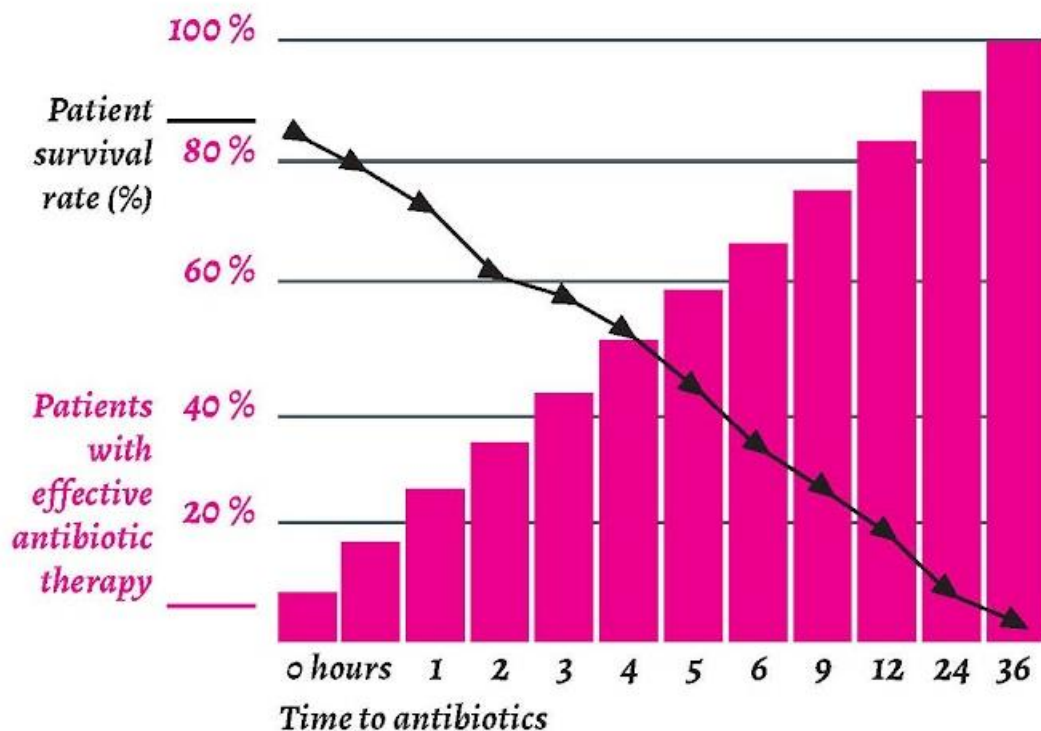
Сегодня



В будущем



Sepsis is a medical emergency ⁸



Выживаемость пациентов, получивших терапию в первые 3,5-4 ч > 50%

Как только догорит свеча...

- На возможность применения для диагностики сепсиса исследовались более 170 биомолекул.
- Широко используются:
 - ✓ С-реактивный белок (СРБ)
 - ✓ Интерлейкин-6 (ИЛ-6)
 - ✓ Прокальцитонин (ПКТ)
- Новый маркер сепсиса:
 - ✓ **Пресепсин (ПСП)** – с 2011 года.



СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.

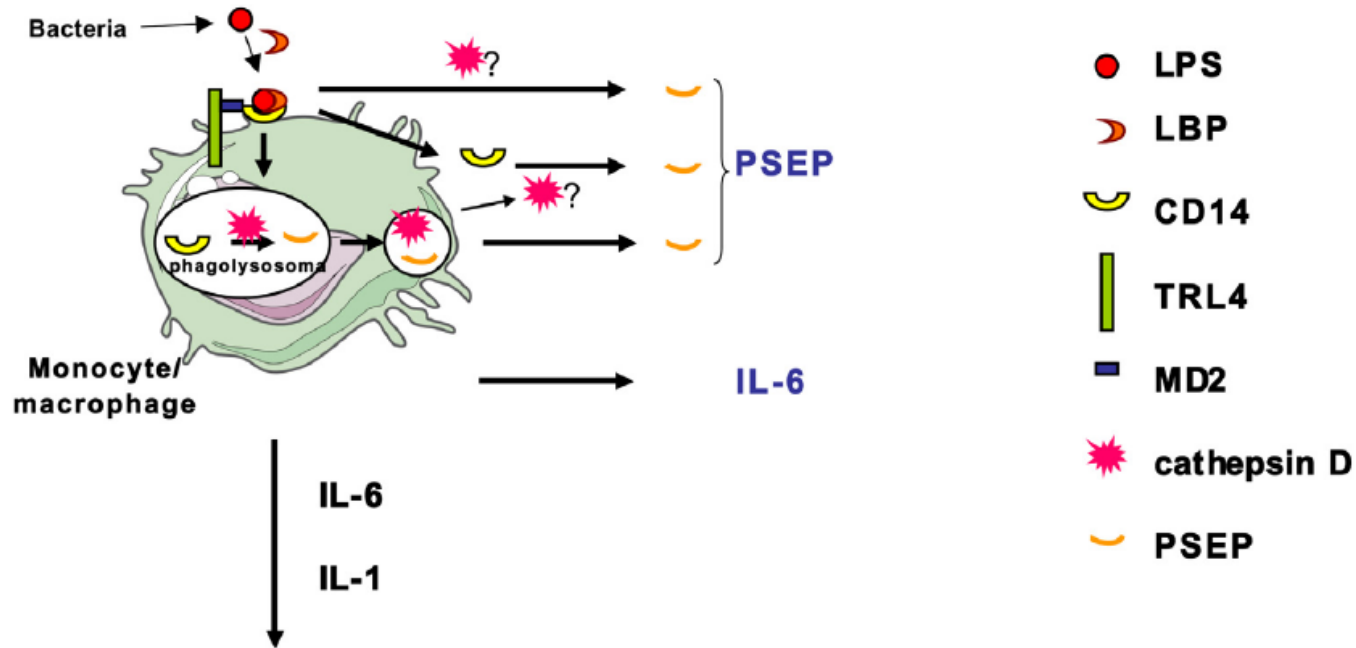
Повышение этих традиционных биомаркеров острой фазы происходит:

- при инфекциях,
- при «стерильных» воспалениях (хирургия, ожоги, травмы, панкреатит, ОИМ)
- и при некоторых злокачественных заболеваниях.

Прокальцитонин

- **«Ложно положительный ПКТ»** при массовой гибели клеток: при тяжелых травмах или при хирургическом вмешательстве: после травмы и хирургии уровень ПКТ быстро повышается, а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней.
- **«Ложно отрицательный ПКТ»** на ранних стадиях системной инфекции. Повышение ПКТ происходит с задержкой и не отражает динамику сепсиса в реальном времени («инерционный» маркер).

Пресепсин – маркер ответа врожденного иммунитета на сепсис



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

Пресепсин – специфический маркер бактериемии

Пресепсин – единственный известный на настоящий момент специфический маркер бактериемии при сепсисе, в отличие от белков острой фазы, отражающих общее состояние воспаления.

mCD14 – мембранный рецептор моноцитов

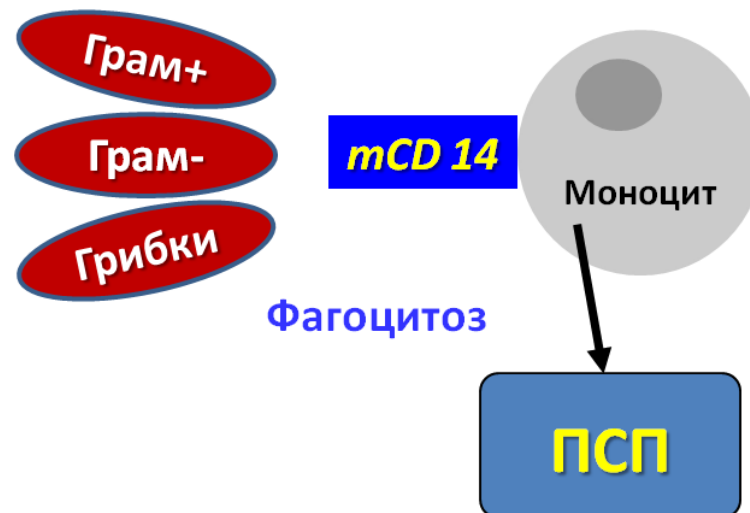
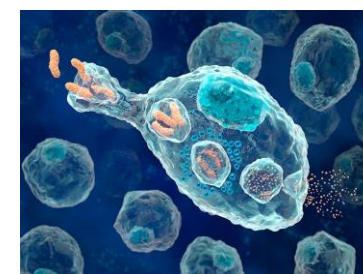
связывается с компонентами

- грамположительных,
- грамотрицательных бактерий,
- грибков

и активирует систему неспецифического иммунитета

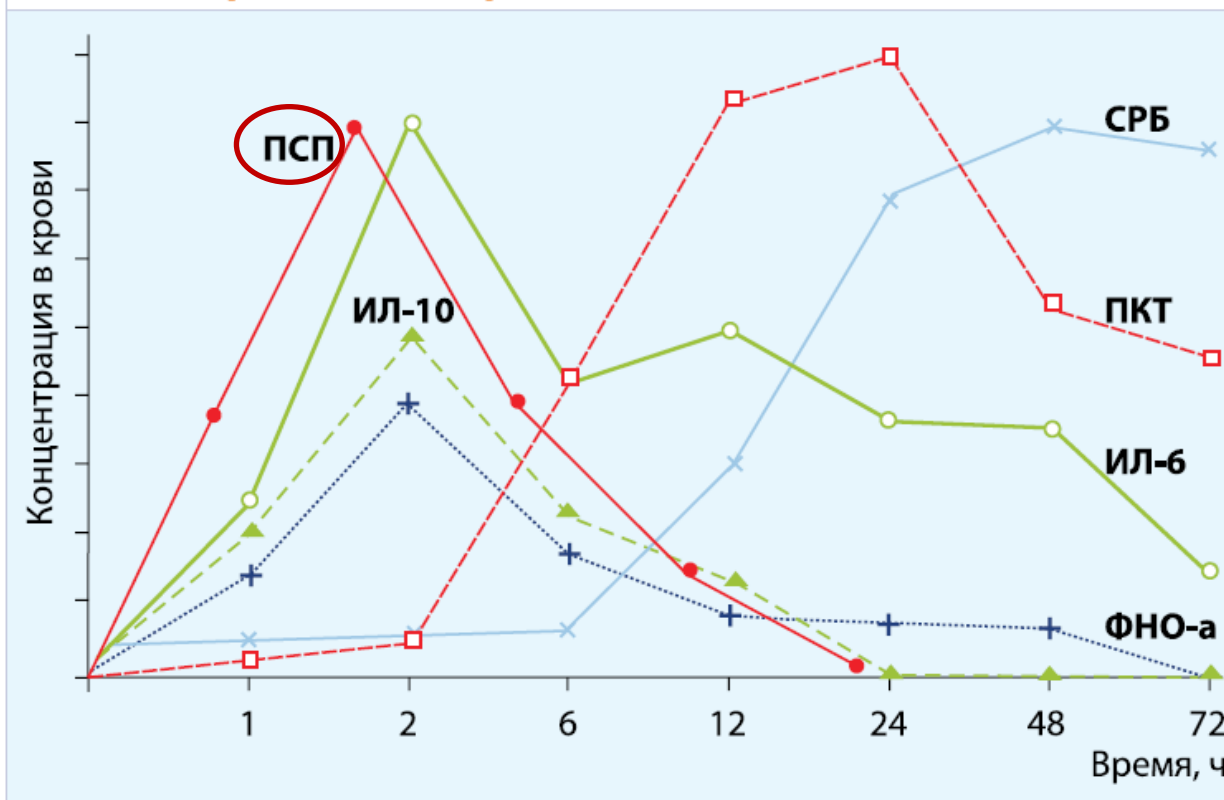
и фагоцитоз.

При фагоцитозе протеиназа расщепляет *mCD14* и образует специфический фрагмент – **пресепсин**, который выходит в циркуляцию.



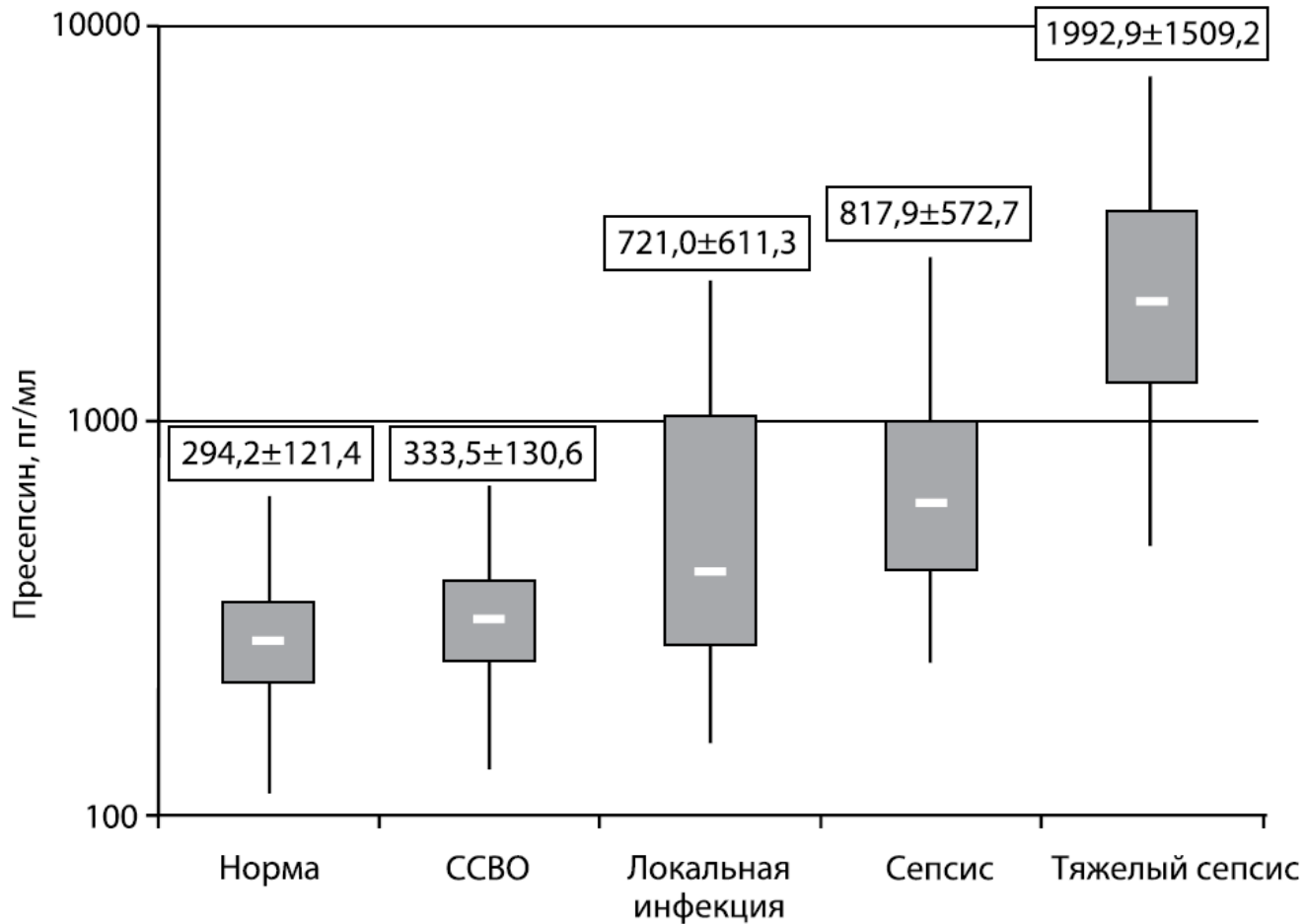
Пресепсин резко повышается **перед** повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ

Кинетика пресепсина в крови



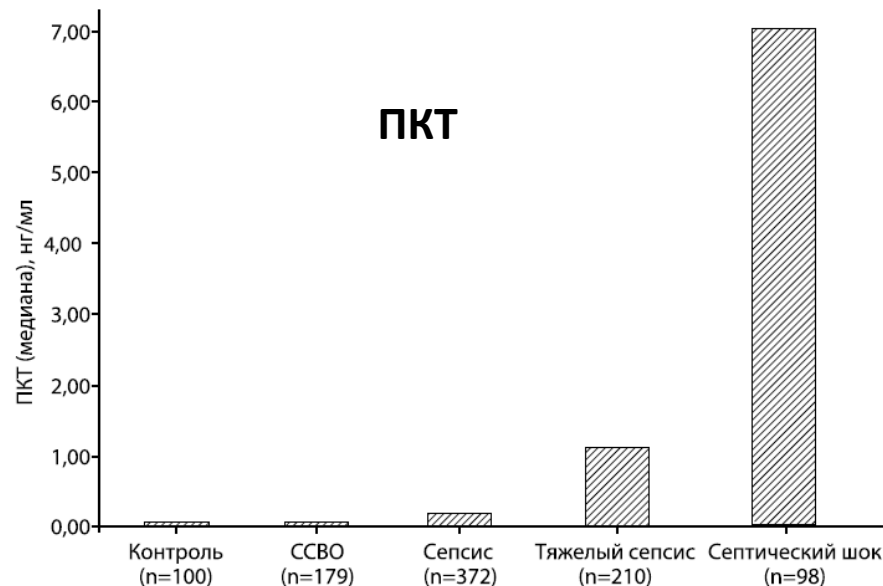
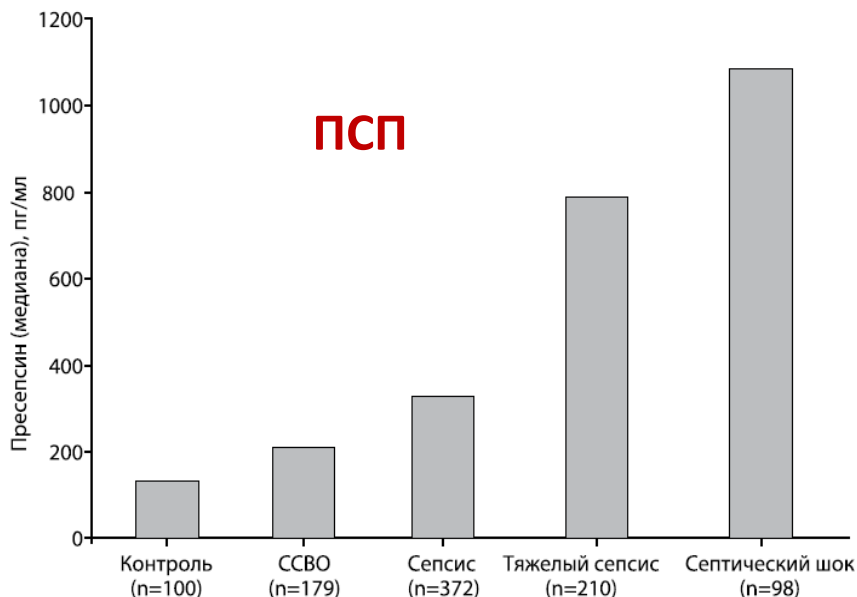
Эксперимент на животных с искусственно вызванным сепсисом.

Уровни пресепсина пропорциональны тяжести сепсиса



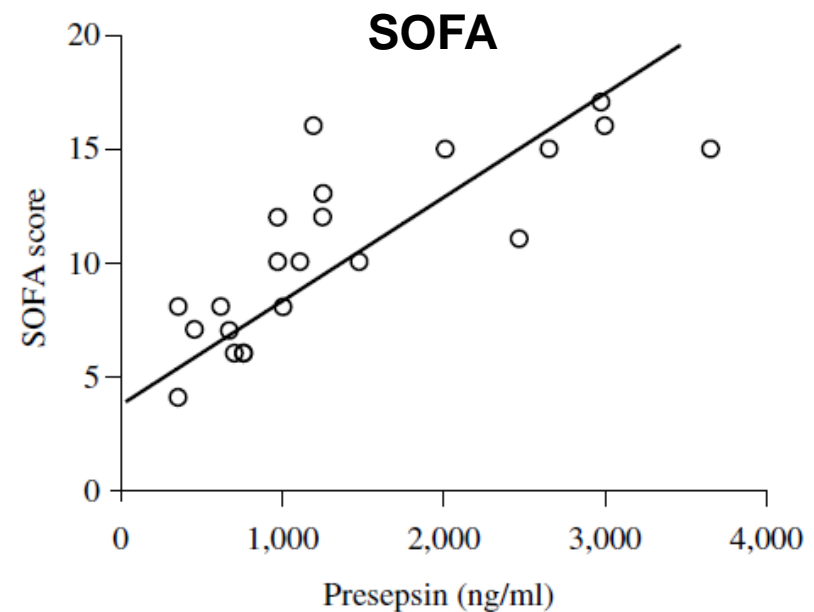
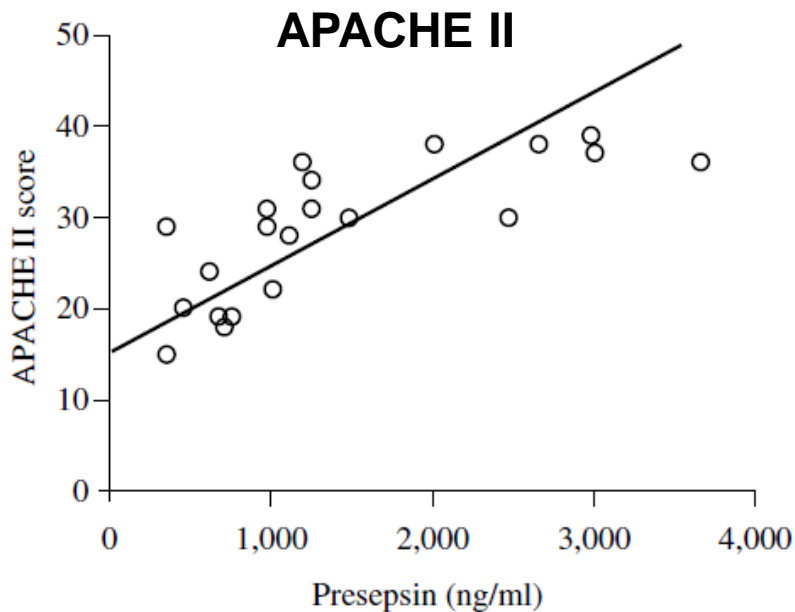
Чувствительность ПСП и ПКТ

к ССВО и к сепсису различной тяжести



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

Уровни пресепсина коррелируют с показателями шкал APACHE II и SOFA

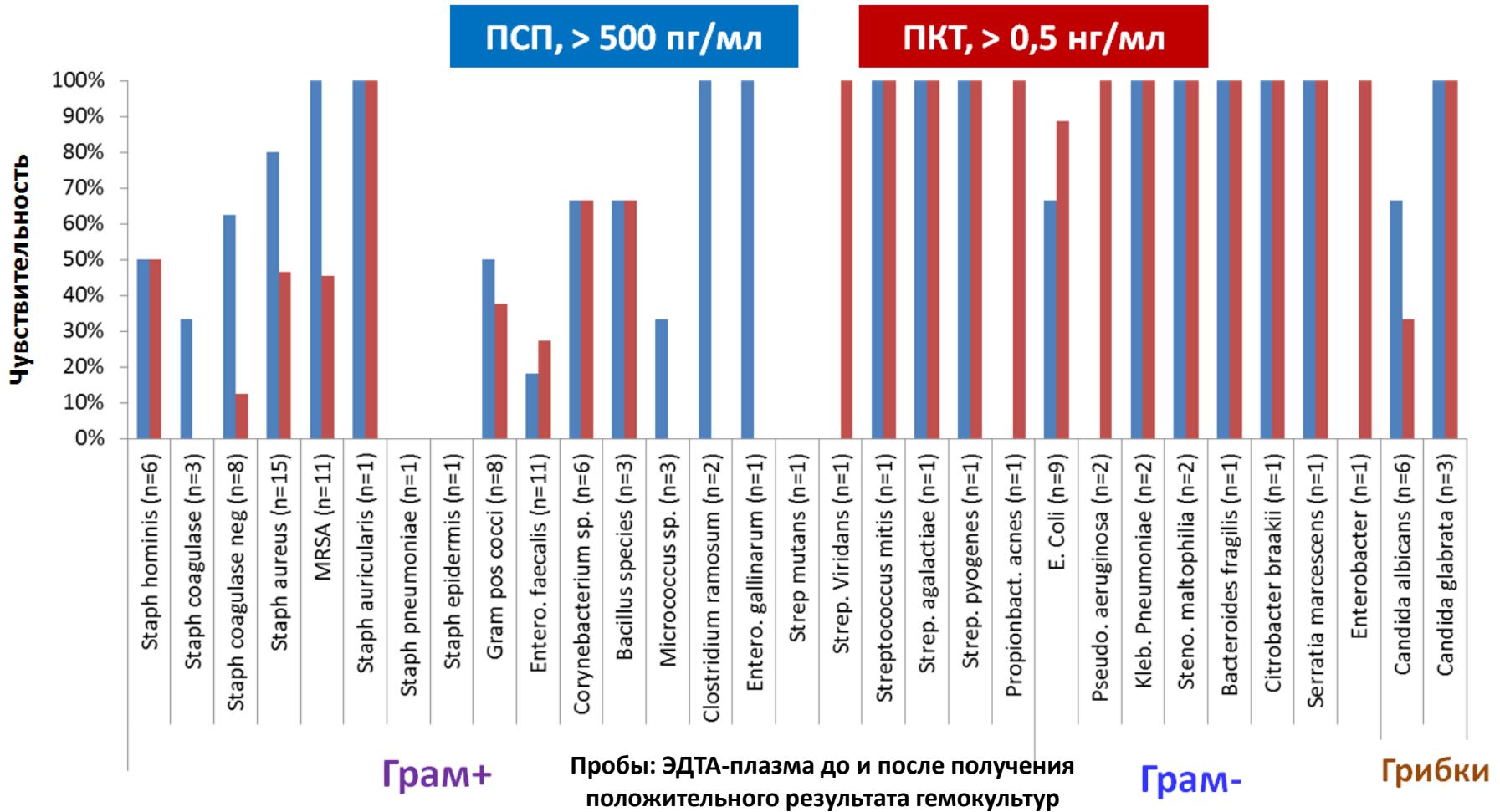


APACHE II – шкала оценки острых и хронических функциональных изменений.

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

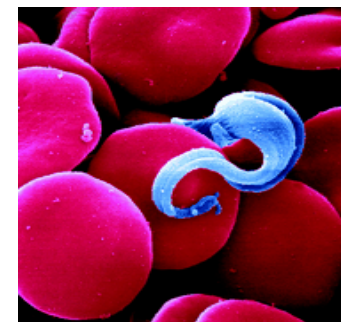
Чувствительность ПСП и ПКТ к инфицирующим микроорганизмам

Чувствительность ПСП к Грам+ инфекциям выше, чем у ПКТ

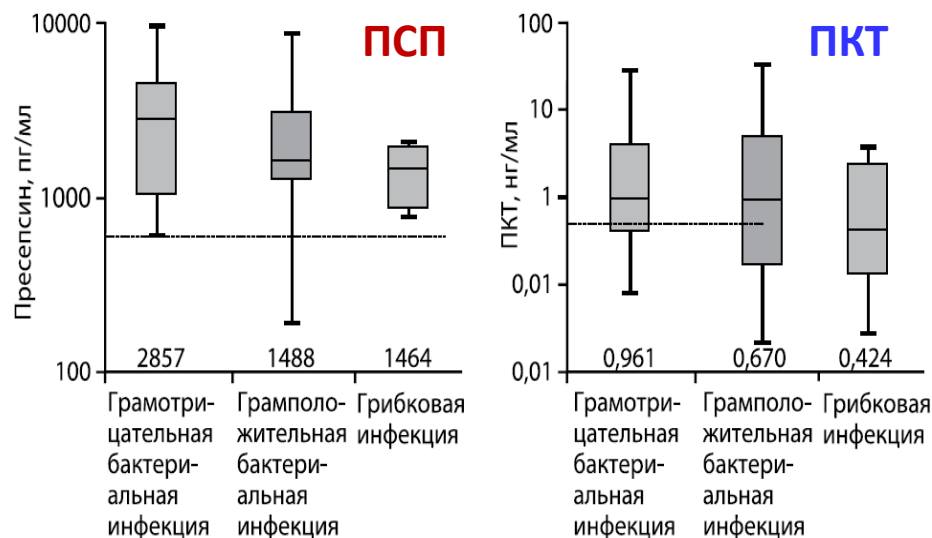


Специфичность пресепсина к разным типам инфекций

ПСП повышается при бактериальных и грибковых, но не при вирусных инфекциях



Пациенты (n=43), поступившие с положительными гемокультурами				
Тип инфекции	ПСП, 600 пг/мл		ПКТ, 0.5 нг/мл	
	Специф.	Кол-во	Специф.	Кол-во
Грам-отр. инфекция	100%	19/19	68.4%	13/19
Грам-положит. инфекция	95.0%	19/20	50.0%	10/20
Грибки	100%	4/4	50.0%	2/4
Всего	97.6%	42/43	58.1%	25/43



Специфичность ПСП имеет более высокое согласование с данными гемокультур, чем у ПКТ.



**Диагностическое и прогностическое
значение пресепсина:
хирургия, ожоги, травмы**

«ПСП – ранний индикатор бактериальной инфекции.»

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

Трансплантация (35 пациентов)

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

ПСП 2363 ± 7988

Абдоминальная хирургия (35 пациентов.)

	48 ч	96 ч	144 ч	15 дн.	28 дн.	
Patient	48h	96h	144 h	15 d	Outcome	
1	578	275	/	/	alive	
2	916	399	250	/	alive	
3	605	388	244	/	alive	
4	1,615	389	266	/	alive	
5	20,000	17,504*	9,395	245	alive	
6	467	970*	528	277	alive	
7	679	2,260*	1270	370	alive	
8	1,220	658	325	/	alive	
9	952	958*	525	210	alive	
10	1,291	1,995	1,070	340	alive	
11	935	725	325	/	alive	
12	3,055	2,990*	2,255	347	alive	
13	764	550	317	/	alive	
14	781	560	330	/	alive	
15	1,055	998*	415	200	alive	
16	9,987	9,955*	9,588	10,500	dead	Умер
17	625	485	274	/	alive	
18	444	275	/	/	alive	
19	488	399	250	/	alive	
20	821	888*	444	176	alive	

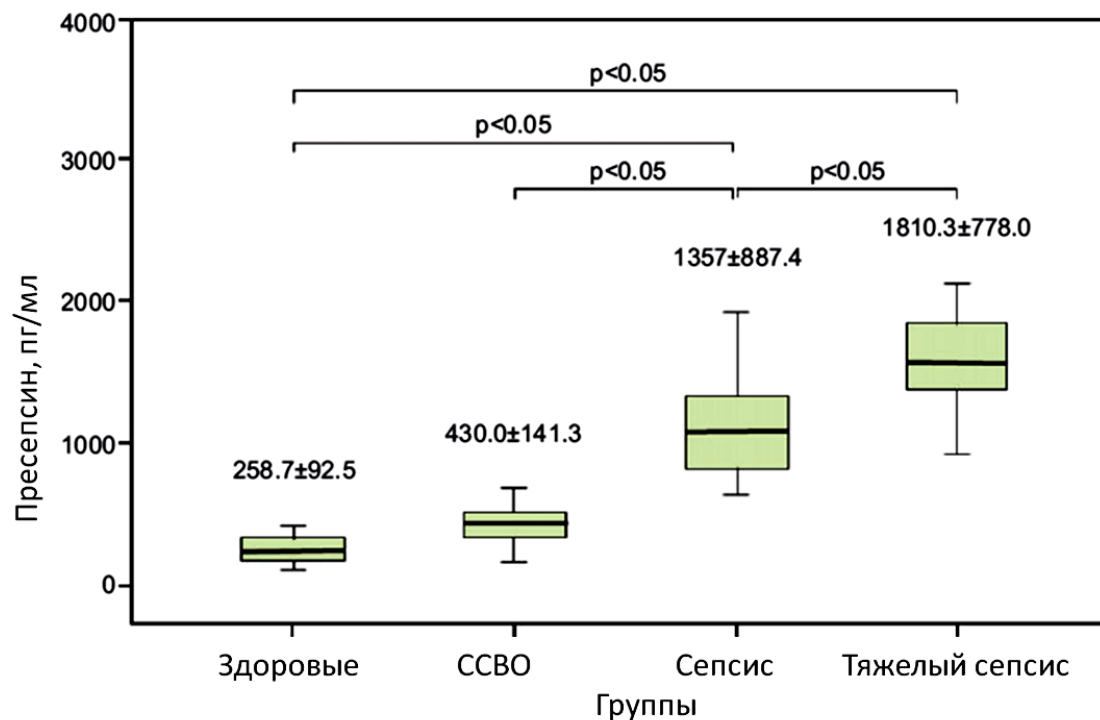
*Patient changed antibiotic treatment.

ПСП 3034,43 ± 2880,71

Мониторинг пресепсина при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Пресепсин в предоперационной диагностике абдоминального сепсиса

Предоперационные уровни ПСП при поступлении с признаками острой абдоминальной патологии



Диагностический уровень	Чувствительность	Специфичность
ПСП – 630 пг/мл	100%	98%
ПКТ – 0,494 нг/мл	87%	97%

Предоперационные уровни пресепсина у кардиохирургических пациентов



«Пресепсин может быть сильным и очень ранним предиктором послеоперационных осложнений после плановой кардиохирургии.

Эти первоначальные данные должны быть подтверждены на большой когорте пациентов, подвергаемых кардиохирургии.

Если у пациентов, назначаемых на кардиохирургию, уровни пресепсина повышены, операция должна быть отложена до их нормализации».

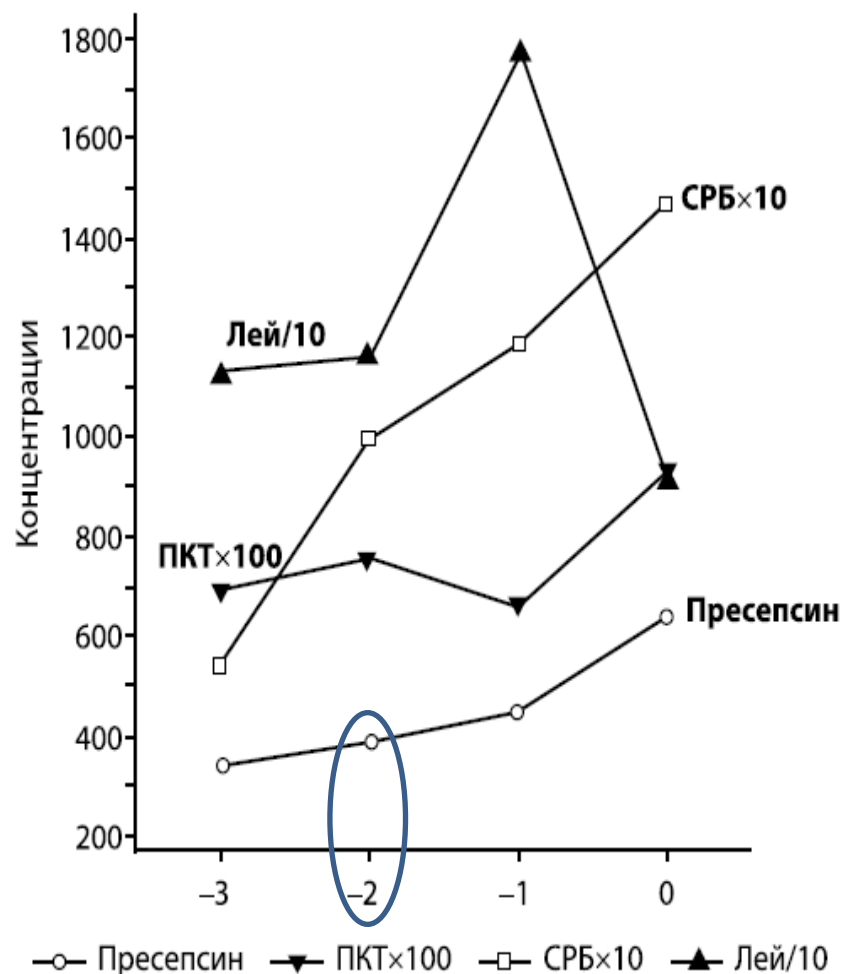
Предоперационные уровни пресепсина у кардиохирургических пациентов

«Повышенный ПСП в периоперационном периоде ассоциируется с риском развития инфекции, причем наиболее неблагоприятным является вариант персистенции супранормальных концентраций ПСП в крови, при котором инфекционные осложнения развиваются более чем у половины больных. Также повышение уровня ПСП вне зависимости от типа его последующей динамики связано с увеличением риска неблагоприятного исхода...»

Пограничные предиктивные значения септических осложнений:

*- для **ПСП** (702 пг/мл) в первые послеоперационные сутки: чувствительность – 72%, специфичность – 66%,*

*для **ПКТ** (3,3 нг/мл) – на вторые сутки: чувствительность – 82%, специфичность – 79%.*



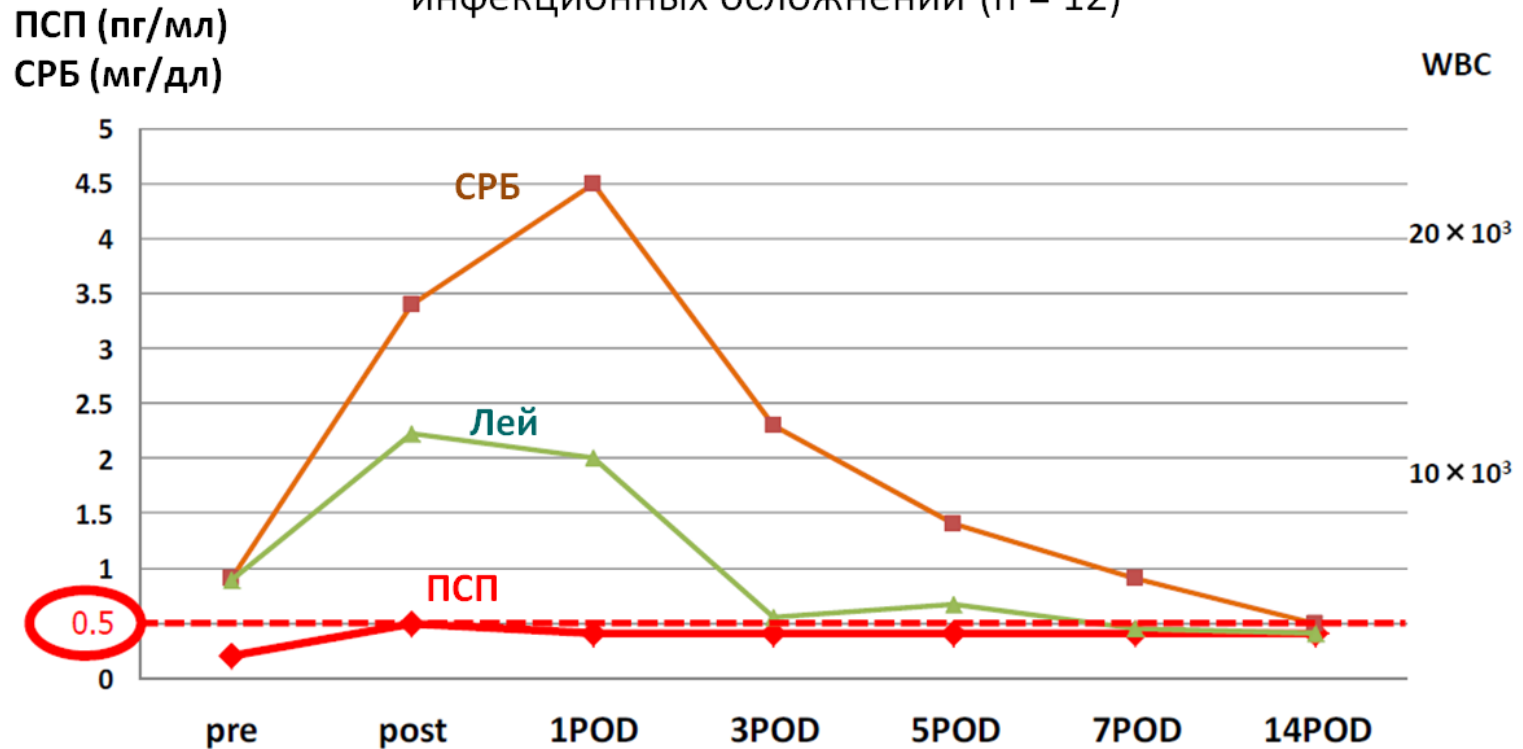
37 пациентов
26 с сепсисом (70%)
11 без сепсиса (30%).

Пресепсин повышается
за 2 дня до манифестации
сепсиса,

Прокальцитонин —
в момент манифестации.

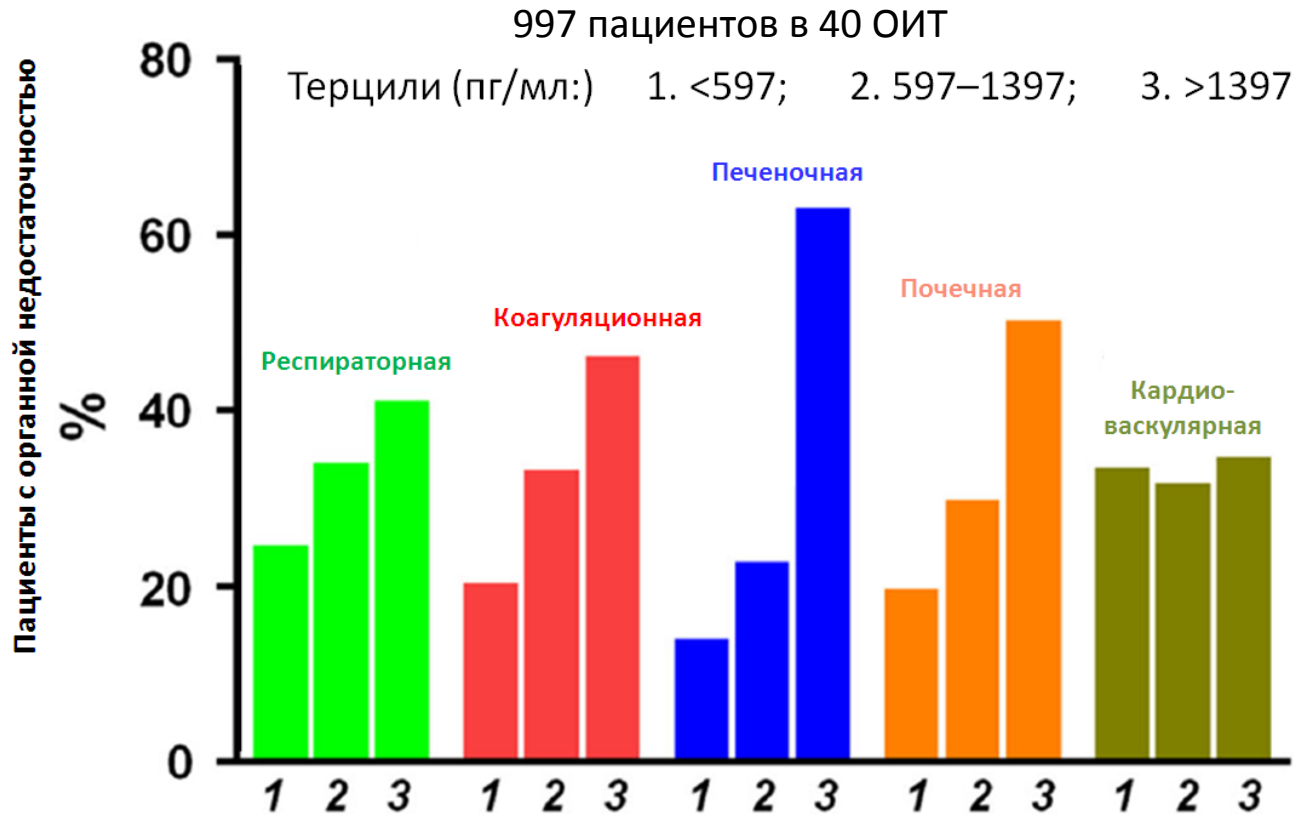
После «стерильной» хирургии ПСП не повышается

Пациенты после операции на позвоночнике без инфекционных осложнений (n = 12)



В отличие от СРБ и лейкоцитоза, пресепсин не повышается при обширных хирургических вмешательствах.

Пресепсин – маркер развития септической полиорганной недостаточности



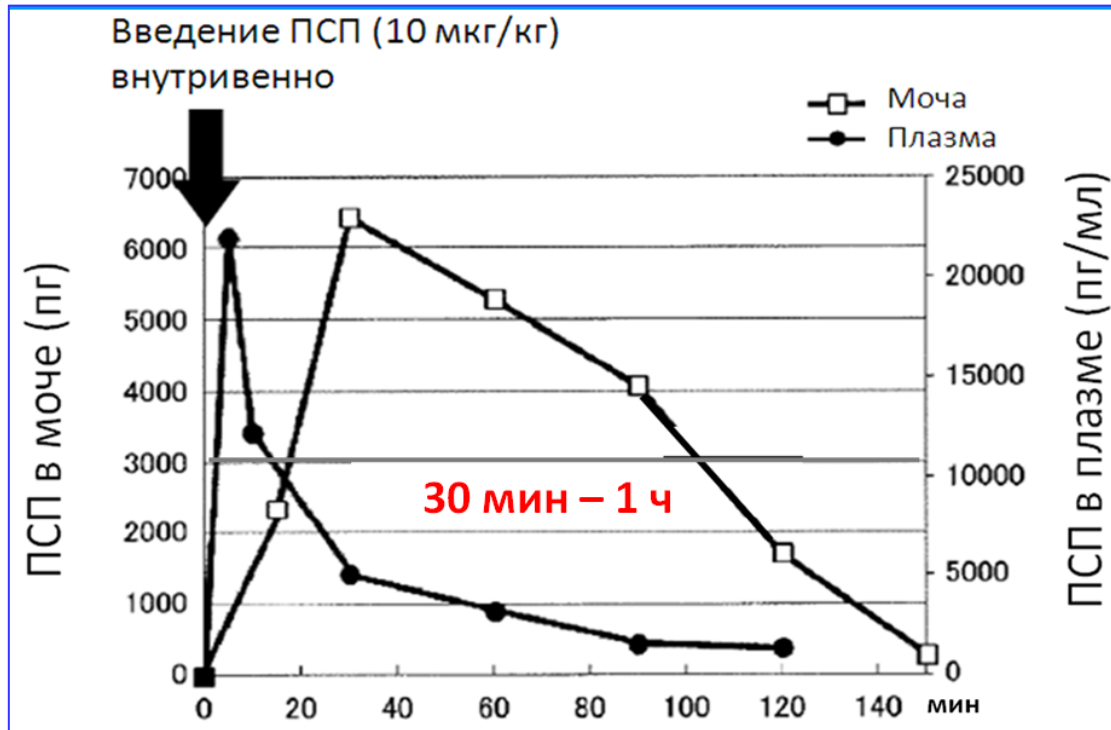
Мониторинг ПСП в первые 7 дней – хороший индикатор:

- ✓ эффективности антибиотикотерапии
- ✓ длительности антибиотикотерапии

A 3D medical illustration of a blood vessel. The vessel is shown in cross-section, with a bright red interior. Numerous red blood cells, depicted as biconcave discs, are scattered throughout the vessel. Interspersed among the red blood cells are several blue, rod-shaped bacteria, representing a bacterial infection. The overall scene is set against a dark red background, suggesting the interior of a blood vessel.

Мониторинг пресепсина при терапии сепсиса

Время полу-жизни пресепсина: значение для мониторинга сепсиса



Эксперимент на животных:
в/в инъекция ПСП.

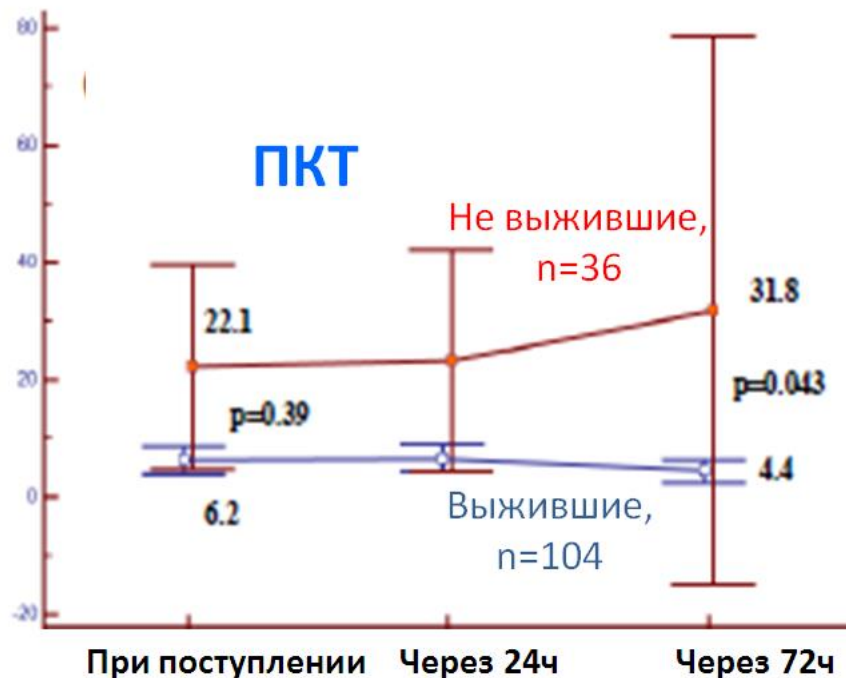
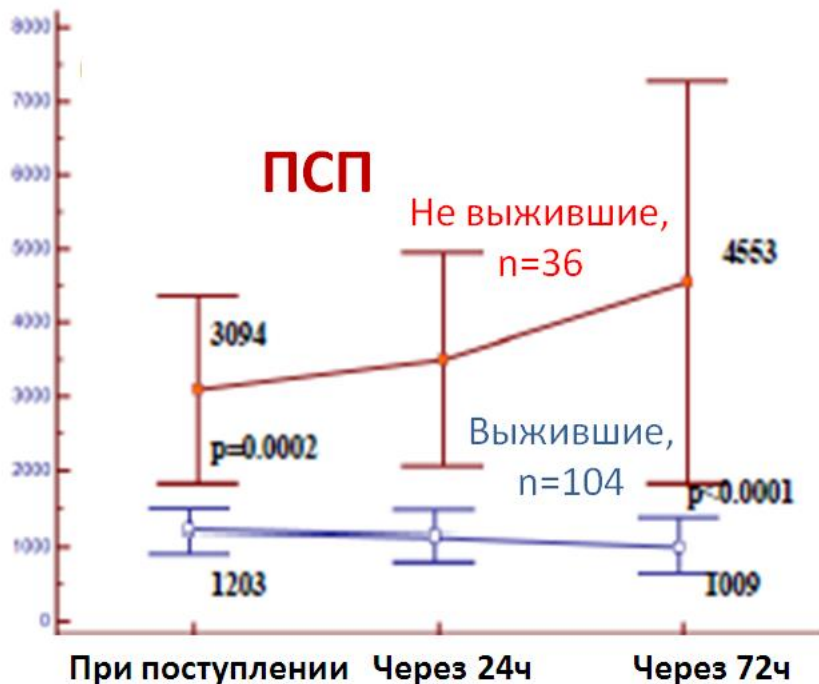
Динамика уровней в плазме и моче.

- ПСП полностью выводится почками в течение **2 ч.**
- Повышенный уровень ПСП в плазме сохраняется **90-120 мин.**

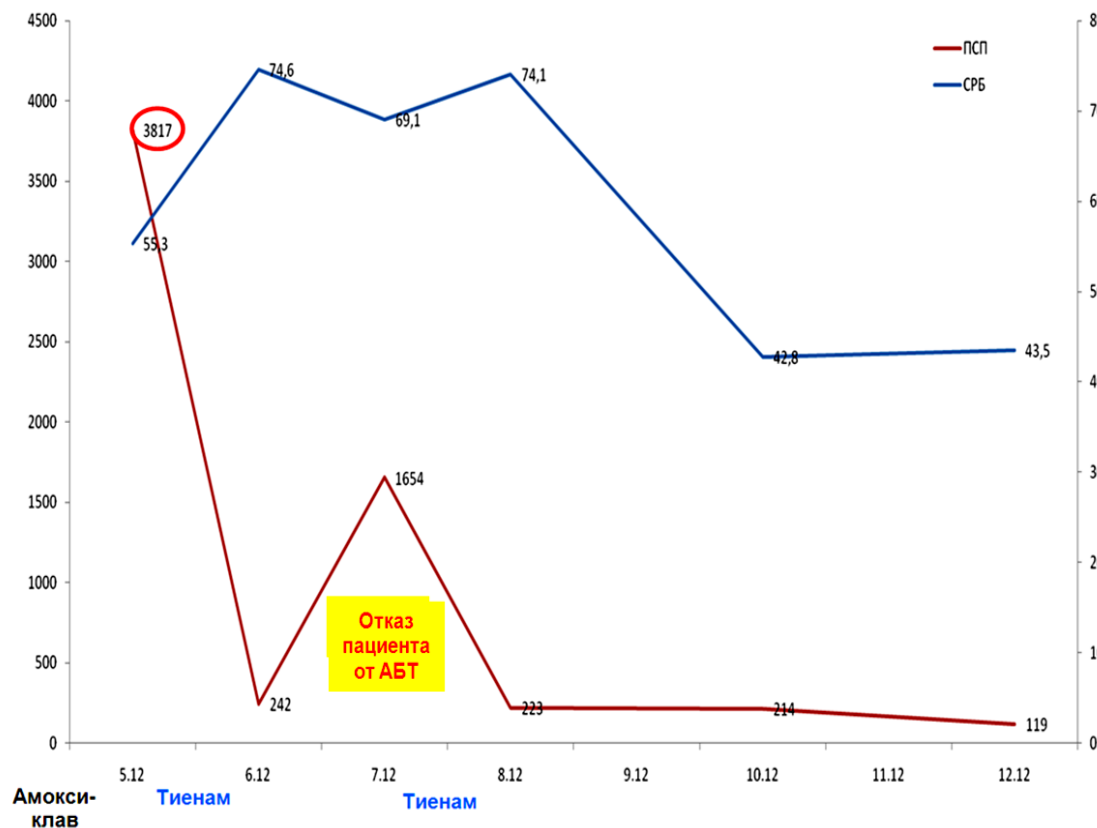
Время полу-жизни ПКТ - 25-30 ч

ПСП отражает текущее состояние пациента!

Динамика пресепсина и ПКТ при антимикробной терапии (АБТ)



Динамика пресепсина и СРБ при терапии муковисцидоза

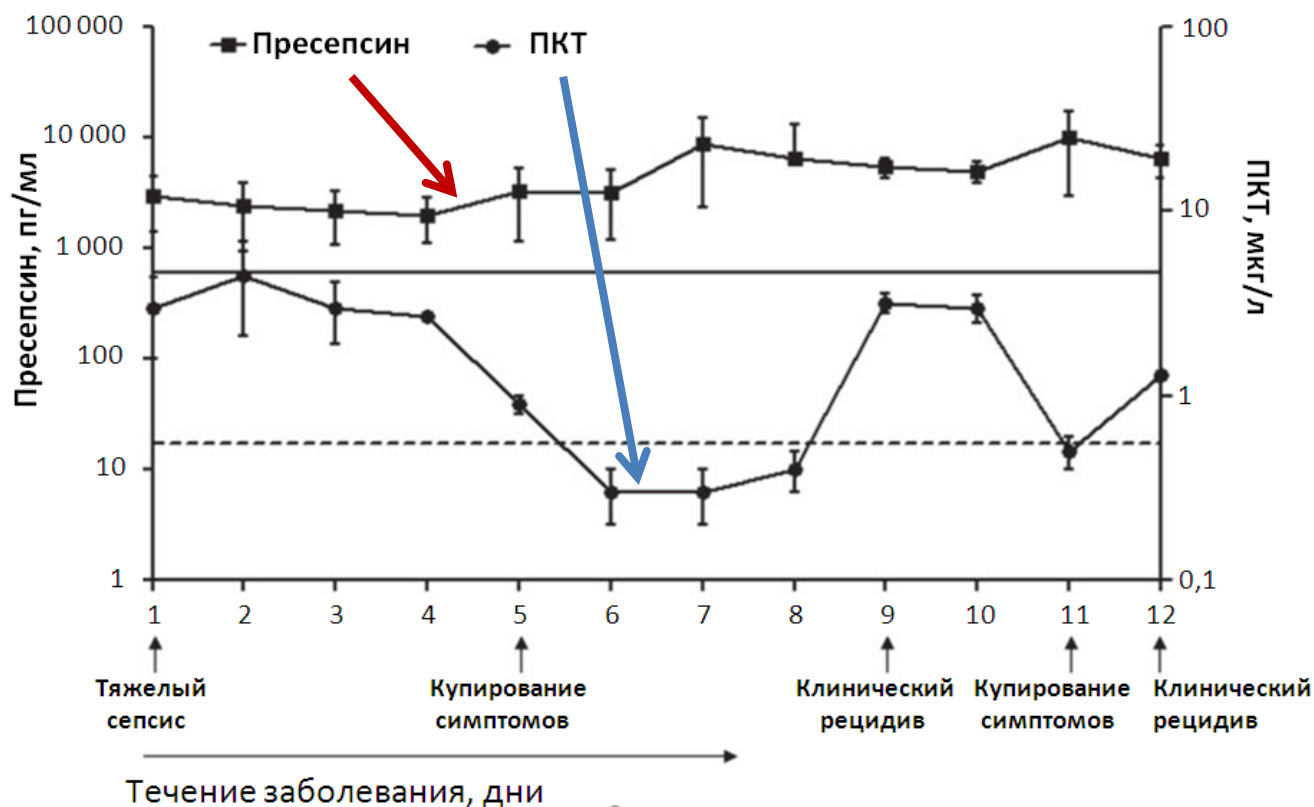


Пациент с обструктивным слизисто-гнойным бронхитом.

- Адекватная АБТ - ПСП снизился с 3817 до 242 пг/мл (в ~ 16 раз) за 10,5 ч;
- Отказ пациента от АБТ – задержка инъекции тиенама на 4 ч – транзиторное повышение ПСП до 1654 пг/мл.

Высокий уровень пресепсина прогнозирует рецидив сепсиса

(21 пациент в ОИТ, 9 пациентов проходили терапию по поводу нозокомиальных инфекций. При этом у них наблюдалась ремиссия с последующим рецидивом. У 7 пациентов из 9 уровень ПСП составлял >1000 пг/мл несмотря на антибиотикотерапию, исчезновение симптомов сепсиса и нормализацию уровня ПКТ.

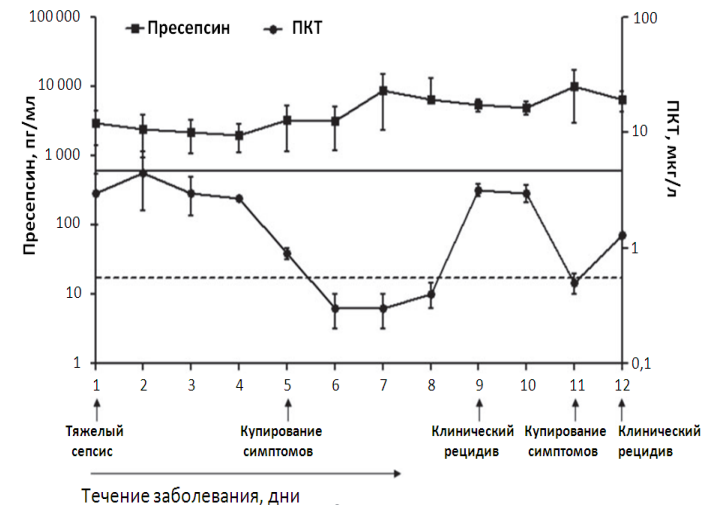


«Это исследование подтверждает важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров для того, чтобы получать надежный диагноз.

Максимальные уровни пресепсина могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния здоровья септического пациента

даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме».

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



A scanning electron micrograph (SEM) showing numerous green, spherical bacteria, likely Staphylococcus aureus, clustered together and attached to a complex, red, fibrous network of extracellular matrix or tissue. The bacteria are arranged in dense, irregular groups, and the surrounding matrix consists of interconnected, thread-like structures. The background is dark, highlighting the intricate details of the bacterial colonies and the host tissue.

**Пресепсин – маркер обширных
инфекционных осложнений**

Пресепсин – маркер для мониторинга тяжелой пневмонии

28 пациентов с тяжелой пневмонией	Кол-во	Уровни ПСП, пг/мл
с домашней пневмонией	21	503 - 1622
с госпитальной пневмонией	7	792 - 2967

«Снижение уровня ПСП в процессе лечения (в динамике) позволяет сделать вывод о положительных или отрицательных сдвигах при развитии полиорганной недостаточности.»

ПСП позволяет провести дифференциальную диагностику между сепсисом и системной воспалительной реакцией, а также между бактериальной системной инфекцией и вирусной инфекцией».

Маринин В.Ф., Липатов К.В., Горошко О.А., Краснянская В.Г, Кукес В.Г.

Пресепсин - новый биомаркер синдрома системного воспалительного ответа и сепсиса у больных с тяжелой пневмонией

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России , ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России г. Москва
Лаборатория, 2015,2, 41

Пресепсин – маркер для диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений цирроза печени

Пациенты с циррозом печени	Кол-во	Уровни ПСП, пг/мл
без инфекции	141	477 [332–680]
с инфекцией	75	1002 [575–2149]
с тяжелой инфекцией и острой печеночной недостаточностью		2358 [1398–3666]

Уровень 28-дневной смертности:

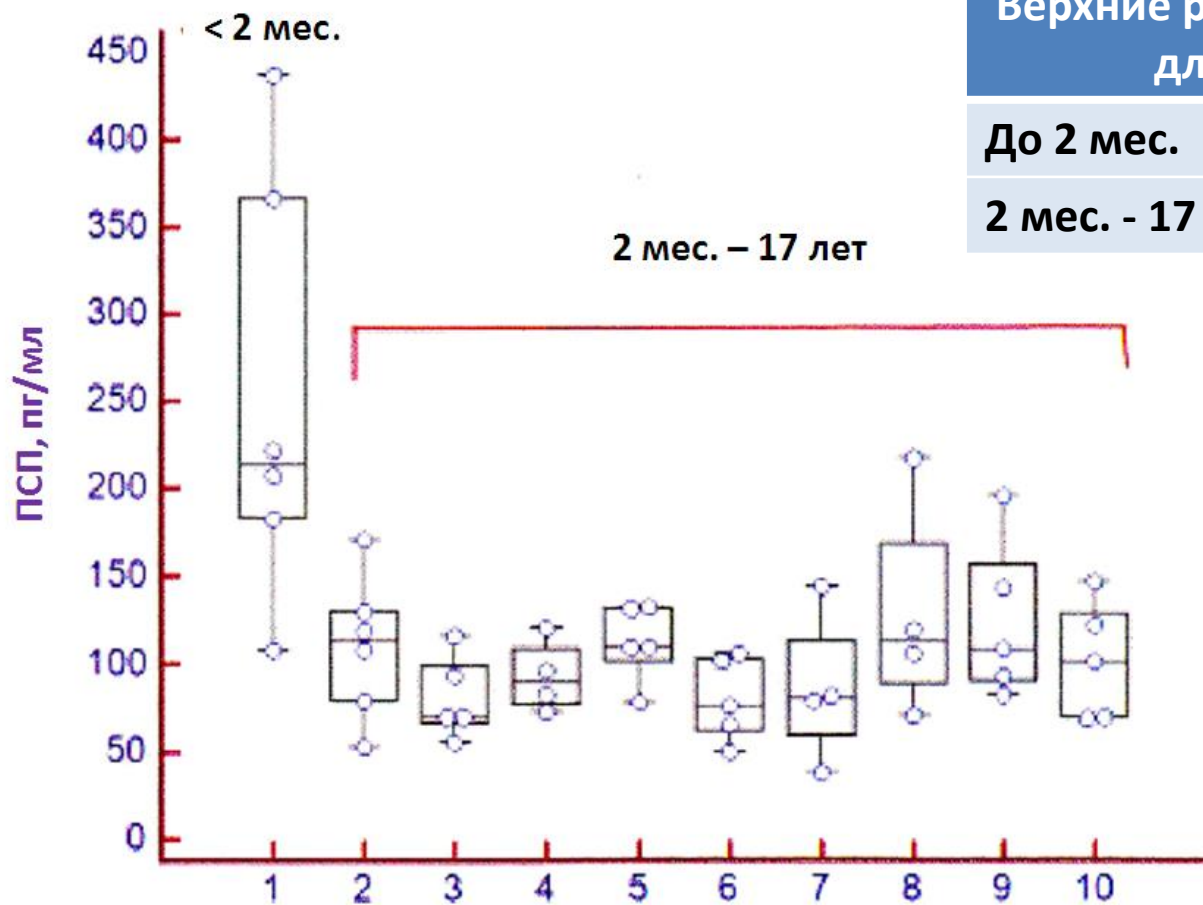
- ✓ при ПСП > 1277 пг/мл – 46,9%,
- ✓ при ПСП ≤ 1277 пг/мл – 11,6%

При cut-off > 1206 пг/мл

- ✓ чувствительность – 87,5%
- ✓ специфичность – 74,5%
- ✓ положительное предиктивное значение – 61,8%
- ✓ отрицательное предиктивное значение – 92,7%

Пресепсин при неонатальном сепсисе





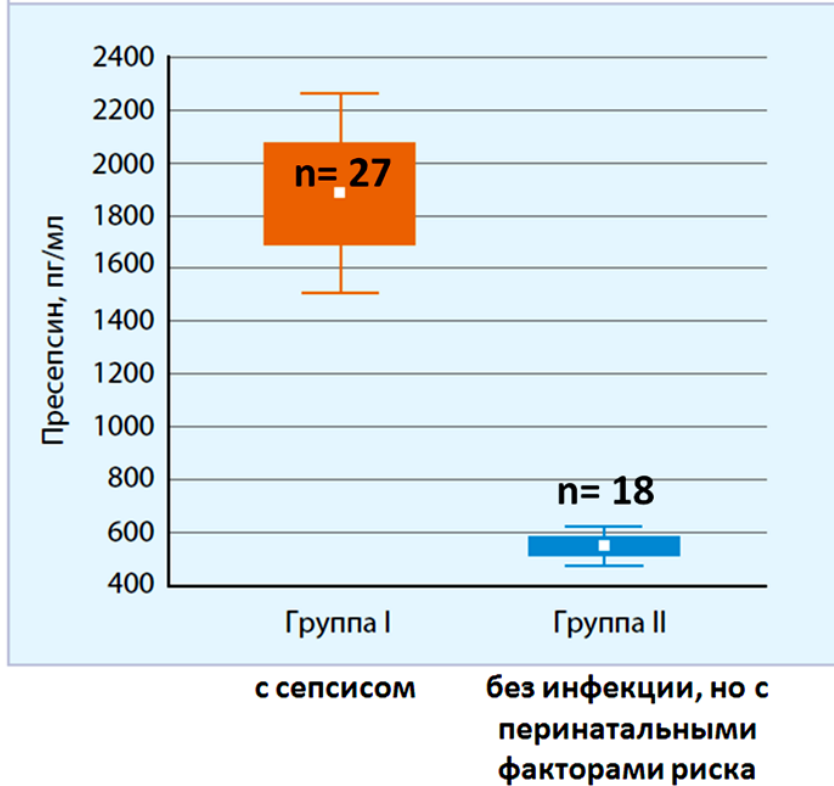
7th Weimar Sepsis Congress of the *German Sepsis Society* (DSG), Weimar 2015, Sept. 9-11

097

Presepsin in Diagnosis, Follow-up and Prognosis of Neonatal and Pediatric Sepsis

Уровни пресепсина у доношенных новорожденных с сепсисом

Концентрация пресепсина у септических новорожденных и у новорожденных без инфекции [40, 41]



Средний уровень ПСП ,
Тяжелые педиатрические пациенты

Без сепсиса	556 ± 158 пг/мл
С сепсисом	1772 ± 1009 пг/мл

При сепсисе повышение ПСП **не** зависит от:
веса при рождении, зрелости,
пола плода.

“Measurement of presepsin concentration in neonatal whole blood may be usefulness in diagnosis of early-onset sepsis”

Kwiatkowska-Gruca M et al. Presepsyna (rozpuszczalny podtyp CD14-ST) jako diagnostyczny biomarker posocznicy u noworodków. *Pediatrica Polska* 88, 5 , 392-397, September 2013

Пресепсин – новый диагностический маркер неонатальной септицемии

Доношенные новорожденные, поступившие в ОИТН с подозрением на сепсис

Группа	n	Уровни ПСП (пг/мл)
Контроль	15	549,60
Все пациенты	40	1176,20
Гемокультуры (+), установленный сепсис	23	1453,78
Гемокультуры (-), вероятный сепсис	17	800,64
Ранний сепсис	17	1109,76
Поздний сепсис	23	1225,30

Пограничный уровень – **875 пг/мл**,
с чувствительностью 95,7% и специфичностью 87,5%.

Неонатальный сепсис: уровни биомаркеров сепсиса

Пограничный уровень для выявления сепсиса в первые три дня:

ПСП – 781 пг/мл; ПКТ – 0,5 нг/мл, СРБ – 10 мг/л

В 1-й день развития инфекции:

ПСП – более ранний, более чувствительный и более специфический маркер неонатального сепсиса, чем ПКТ и СРБ.

ПКТ – чувствительный и специфический маркер, но повышается на **поздних** стадиях инфекции,

СРБ – **поздний** и **неспецифический** маркер неонатального сепсиса, не способный дифференцировать бактериальную инфекцию от ССВО.

11 исследований, 3106 пациентов

Исследование нескольких диагностических маркеров сепсиса:

маркер	чувствительность	специфичность
ПСП	0,83	0,81
ПКТ	0,77	0,79

«ПКТ и СРБ имеют ограниченную диагностическую эффективность для дискриминации между ССВО и сепсисом».

«Измерение уровней ПСП применимо не только для диагностики сепсиса и оценки его тяжести, но также и для прогнозирования состояния септического пациента».

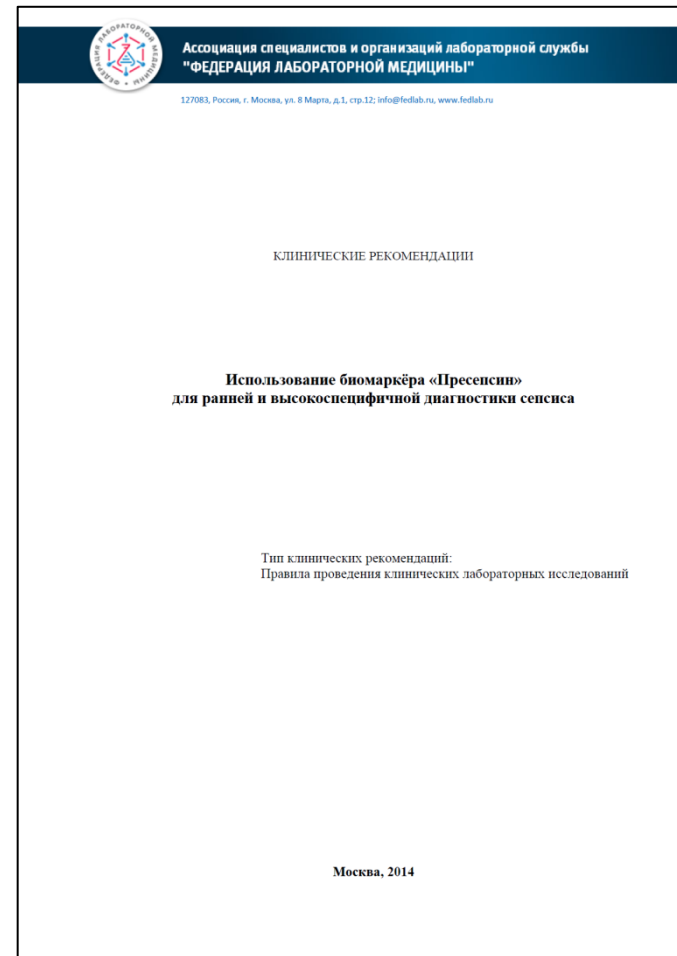
*«Вместе взятые наши результаты свидетельствуют, что **пресепсин** играет ценную роль в диагностике сепсиса».*

Пресепсин как диагностический маркер сепсиса:

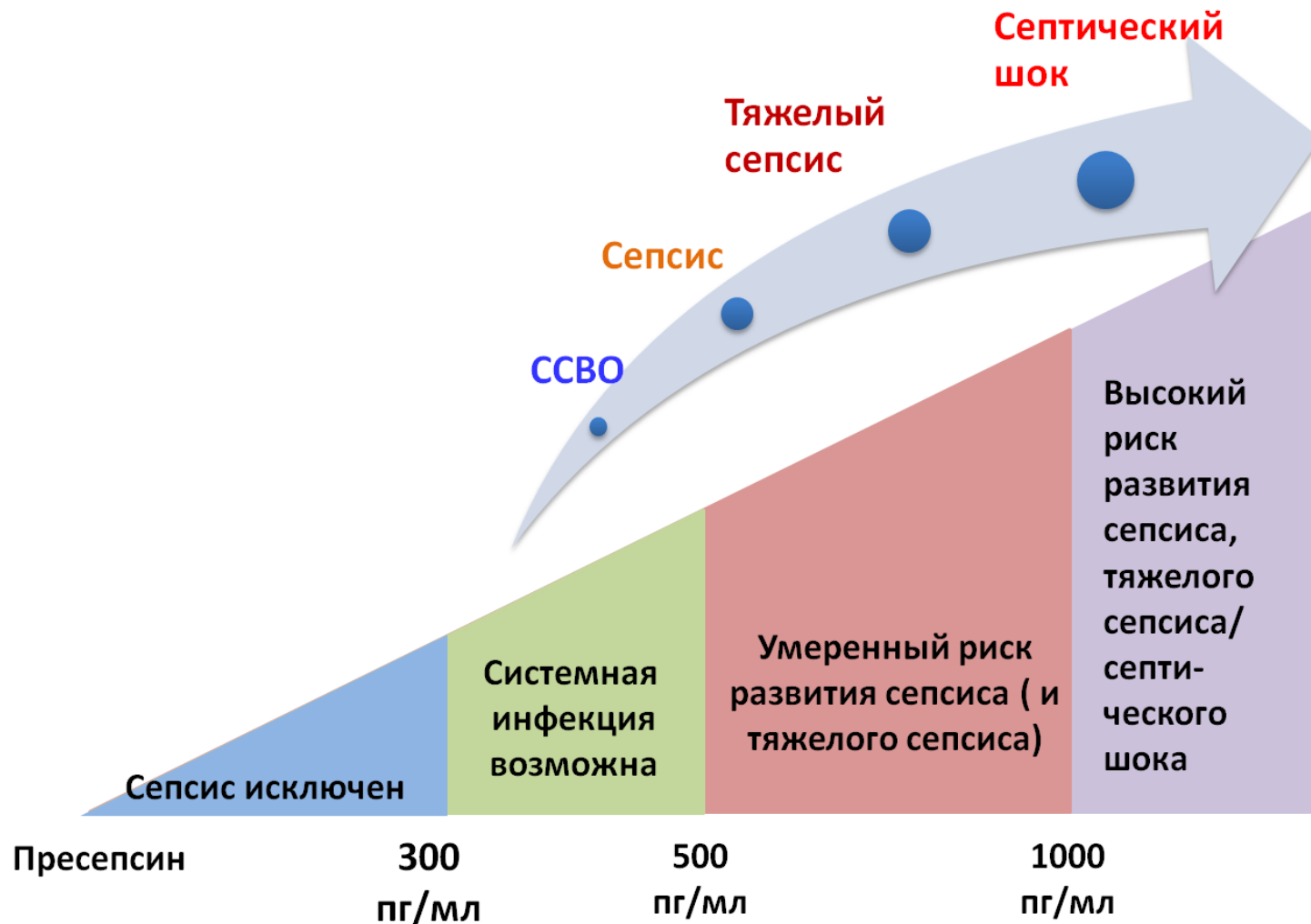
- Ранний,
- Неинерционный – отражает текущий статус пациента,
- Специфичный к бактериям и грибкам,
- Не повышается при тяжелых вирусных инфекциях,
- Не повышается при ССВО,
- Прогностический маркер.

ФЛМ: Клинические рекомендации по пресепсину

- ФЛМ и профильной комиссией клинические рекомендации по пресепсину утверждены в МЗ РФ и опубликованы в ФЭМБ.
- Ссылка на страницу на сайте ФЛМ: http://www.fedlab.ru/minzdrav/prof_com/klinicheskie-rekomendatsii-profilnoy-komissii/klinicheskie-rekomendatsii-predstavlennye-v-profilnuyu-komissiyu.php
- Данные для поиска в ФЭМБ:
- 15122014/1. [Использование биомаркёра "Пресепсин" для ранней и высокоспецифичной диагностики сепсиса](#). 15 ноября 2014 года. Впервые. [Протокол утверждения в ФЛМ](#).



Пограничные уровни пресепсина для принятия клинических решений в ОНТ и ОРИТ



Рекомендуемые пограничные уровни пресепсина для новорожденных:

- Здоровые новорожденные < 600 пг/мл
- Септические новорожденные > 800 пг/мл

Иммунохемилюминесцентный экспресс-анализатор PATHFAST



LSI Medience Corporation, Япония

Пресепсин - точное количественное измерение в цельной крови и плазме за 15 минут

Другие маркеры для измерения на Pathfast:

- высокочувствительный Тропонин I
- NTproBNP
- Д-димер
- Креатинкиназа MB
- Миоглобин
- высокочувствительный СРБ
- ХГЧ

**Мы работаем
для того,
чтобы вы
приняли
правильное
решение**

www.diakonlab.ru



142290, Пущино, МО, Грузовая, 1а
Тел.: +7 (495) 980-63-39
Тел./факс: +7 (495) 980-66-79

Диакон 



www.presepsintest.ru

60:00