

Presepsin v diagnostice sepse

Marcela Káňová^{1,2,3}, Radim Dobiáš^{4,5}, Kateřina Lísková¹, Michal Frelich^{1,2}, Renata Ječmínková⁶, Roman Kula^{1,2}

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů LF OU Ostrava

³Ústav fyziologie a patofyziologie LF OU, Ostrava

⁴Centrum klinických laboratoří, oddělení bakteriologie a mykologie, Zdravotní ústav se sídlem v Ostravě

⁵Ústav mikrobiologie LF UP v Olomouci

⁶Oddělení centrálního příjmu, Urgentní příjem FN Ostrava

Souhrn

Sepse je celosvětově stále jednou z nejčastějších příčin úmrtí. Je vyvolána nepřiměřenou zánětovou reakcí organismu na přítomnost infekčního agens. Sepsis je od neinfekční příčiny systémové zánětové odpovědi organismu často velmi obtížné odlišit. Včasně rozpoznání infekčního původu může dramatickým způsobem ovlivnit průběh onemocnění a snížit úmrtnost. To je hlavním důvodem, proč jsou v klinické praxi potřebné rychlé, spolehlivé a pro sepsi specifické biomarkery. Presepsin (sCD14-ST) je jedním z perspektivních biomarkerů, jehož hladina narůstá v odpovědi na mikrobiální invazi. CD14 (Cluster of Differentiation 14) je glykoprotein exprimovaný v membránách monocytů a makrofágů. Slouží především jako koreceptor pro navázání komplexu lipopolysacharidu a lipopolysacharid vázícího proteinu a následně aktivuje zánětlivou kaskádu. Během zánětlivé reakce je do plazmy odštěpen sCD14-ST, známý jako presepsin. Cílem tohoto sdělení je definovat význam presepsinu v diagnostice sepse, v posouzení její závažnosti, ve sledování účinnosti terapeutických intervencí a také zhodnocení jeho prognostického významu.

Klíčová slova: biomarkery – diagnostika – presepsin – sepsis

Presepsin in the diagnostics of sepsis

Summary

Sepsis remains one of the most common causes of death worldwide. It is caused by a complex of inadequate host responses to infection. It is also often difficult to distinguish sepsis from a non-infectious cause of systemic inflammatory response syndrome. Early identification of an infectious origin may dramatically help to improve the outcome and reduce mortality. That is the main reason why clinicians need fast, reliable and specific biomarkers for recognition of sepsis. Presepsin (sCD-14ST) is one of promising biomarkers, the level of which increases in response to a microbial infection in the host. As a glycoprotein expressed in the membranes of monocytes and macrophages, CD14 (cluster of differentiation 14) serves especially as a co-receptor of the lipopolysaccharide-lipopolysaccharide binding protein complexes, and activates the inflammatory cascade. Consequently, during the inflammatory reaction, sCD14-ST, known as presepsin, is cleaved away from plasma. The objective of this article is to determine the diagnostic value of presepsin in the diagnostics of sepsis, assessing its severity, and monitoring the effectiveness of therapeutic interventions, and to establish the prognostic value of this biomarker.

Key words: biomarkers – diagnostics – presepsin – sepsis

Úvod

Sepse, dle aktuální definice život ohrožující orgánová dysfunkce vyvolaná dysregulovanou reakcí organismu na infekci, je nadále jednou z nejčastějších příčin úmrtí kriticky nemocných pacientů [1]. Vyskytuje se u 6 % všech hospitalizovaných pacientů, se stárnoucí populací její incidence stoupá a u kriticky nemocných je sepsis postižena téměř čtvrtina pacientů. Přes pokroky

a narůstající poznatky o patofyziologii, rizikových faktorech i terapii si sepsis neustále udržuje vysokou mortalitu (30% mortalita). Při progresi stavu k multiorgánovému selhávání dosahuje mortalita až 50 % [1–3].

Kritickým faktorem, který rozhoduje o přežití pacientů se sepsí, je včasná diagnóza, stabilizace krevního oběhu a podání empirické antibiotické terapie. Při klinickém podezření na sepsis dle qSOFA (quick Subsequent

Organ Failures Assessment): hypotenze se systolickým tlakem < 100 mm Hg, tachypnoe s dechovou frekvencí > 22 dechů/min a GCS (Glasgow coma scale) < 15, ale také při slabosti, zmatenosti, deliriu, je nutné odlišit sepsi od neinfekčních příčin systémové zánětové reakce. Toto odlišení je u pacientů kriticky nemocných v celé řadě případů velmi obtížné. Zlatým standardem diagnostiky infekce zůstávají mikrobiologické kultivace, které jsou však časově náročné. Navíc až 30 % hemokultury je falešně negativních pro nepřítomnost bakteriemie v době odběru. Ještě méně jsou spolehlivé hemokultury u kandidemií, u nichž může dosahovat falešná negativita až 50 %. Ani na nové metody mikrobiologické diagnostiky, jako jsou identifikace původce bakteriálních a mykotických infekcí pomocí hmotnostní spektrometrie (MALDI-TOF) nebo molekulárně-biologické metody (PCR) nelze při časném zahájení léčby v klinické praxi spoléhat [1,3,4].

Má-li být zahájena antibiotická (ATB) terapie sepsy co nejdříve, jsou potřebné časnější senzitivní biomarkery přítomnosti infekčního agens, které budou současně dostatečně specifické a omezí nadužívání ATB u stavů s neinfekční etiologií. Měly by být levné, případně dostupné bed-side metodou. Navíc by měly umožnit posouzení efektivity antibiotické léčby, řídit její délku a odhadnout prognózu pacientů [5–7]. Byla již testována řada biomarkerů, nicméně zatím žádný z nich neplňuje veškerá kritéria.

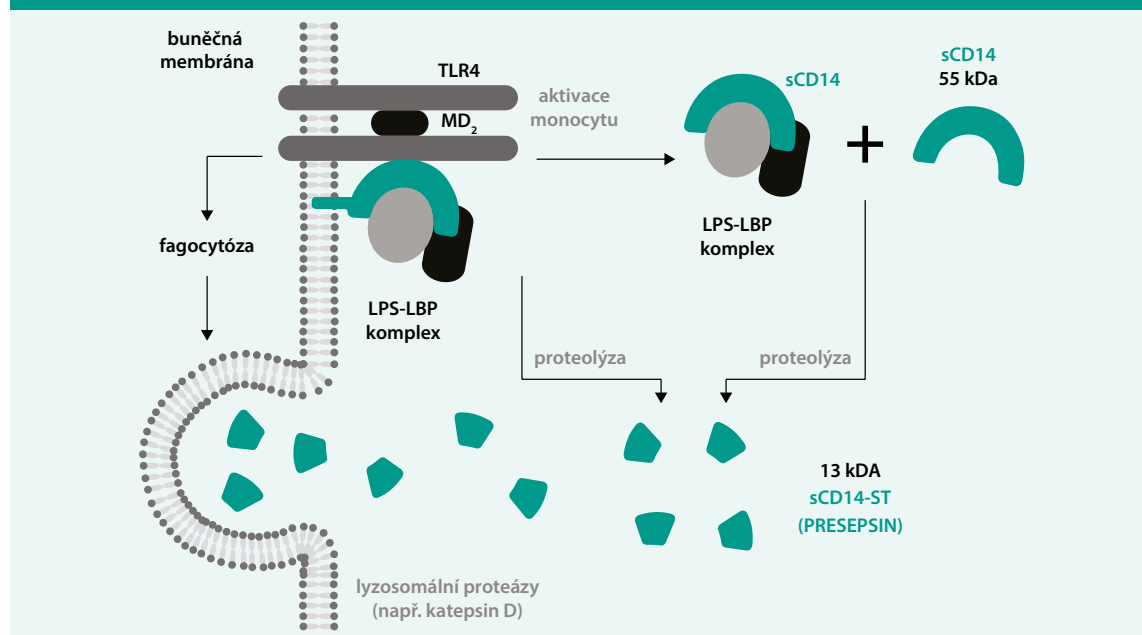
Patofyziologie presepsinu (sCD14-ST)

Po průniku infekčního agens do tkáně je vrozený imunitní systém první linií k obraně organismu. Buňky mo-

nocyto-makrofágové řady jsou vybaveny na povrchu membrán receptory k rozpoznání povrchových antigenů mikroorganismu. Po jejich navázání dochází k aktivaci cytokinové odpovědi, fagocytózy a dalších mechanismů určených k likvidaci mikroorganismů. Jde o nejrychlejší a velmi účinnou obrannou reakci při mikrobiální invazi [8].

Cluster of differentiation (CD14) je 55 kDa protein, který má nezastupitelnou roli při **rozpoznání infekčního agens buňkami vrozené imunity** (zvláště monocytů, makrofágů). Slouží k rozpoznání PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns), povrchových antigenů infekčního agens. Citlivě reaguje na přítomnost lipopolysacharidu (LPS) gramnegativních bakterií, peptidoglykanu grampozitivních bakterií, chitinu a β -glukanu (BDG) mykotických agens. CD14 funguje jako koreceptor Toll-like receptorů (TLR4, TLR2) plnicích funkcí hlavních PRR (Pattern Recognition Receptors). Po průniku gramnegativních bakterií do krve se LPS v plazmě naváže na lipopolysacharid vázící protein (Lipopolysaccharide Binding Protein – LBP). Tento komplex se naváže na CD14 a ve spolupráci s receptorem TLR4 je zahájen přenos signálu intracelulárně. Obdobně je peptidoglykan vázán koreceptorem CD14 a předložen TLR2 [9]. V případě mykotických agens se na rozpoznání podílí TLR2 i TLR4. β -glukanový receptor dektin 1 se váže na TLR2 [9]. Po fázi rozpoznání PAMPs je k aktivaci intracelulární signální kaskády nutná spolupráce TLR s adaptivními proteiny. TLR4 reaguje se všemi čtyřmi známými adaptivními proteiny (MyD88, TIRAP, TRAM, TRIF). Aktivuje se prozánětlivá kaskáda s přesunem NF κ B (nukleár-

Schéma. Mechanismus sekrece a hlavní funkce presepsinu, podle MITSUBISHI CHEMICAL EUROPE GmbH



mCD14 – membranózní CD14 sCD14 – solubilní CD14 sCD14-ST – solubilní CD14 subtype (presepsin) LPS – lipopolysacharid LBP – lipopolysacharid vázící protein/Lipopolysaccharid Binding Protein TLR4 – Toll-like receptor 4 MD₂ – koprotein TLR

ního faktoru kB) do jádra s transkripčními geny pro syntézu prozánětlivých cytokinů. Imunitní buňky fagocytují navázané mikrobiální partikule (schéma).

Po aktivaci buněk je z akcesorního proteinu v membráně (mCD14) monocytů, makrofágů proteolyticky odštěpen 13 kDa dusíkatý konec proteinu, solubilní CD14 (sCD14). V plazmě je modifikován proteázami na sCD14-ST (subtyp), označovaný jako presepsin, který je možné měřit [8–12]. Patofyziologicky má presepsin jednoznačně spojitost s přítomností infekčního agens, endotoxinu. Nejcitlivěji reaguje na LPS, nejvyšších hodnot tak dosahuje u gramnegativních sepsí [8–13].

Kromě hlavní funkce jako koreceptoru PRR (Pattern Recognition Receptors) v obraně organismu proti infekci se CD14 podílí i na řadě metabolických regulací k produkci energetických zásob během infektu a obnově homeostázy po tkáňovém poškození. Role presepsinu v metabolických regulacích jsou pochopeny jen částečně a otevírají široké pole výzkumů v jeho roli v průběhu chronického zánětu na rozvoji obezity, inzulinové rezistence, diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárních onemocnění [10–12,14,15].

Kinetika presepsinu a cut-off hodnoty

Presepsin je indikátorem aktivace myelomonocytárních buněk infekčním agens. Membránový (mCD14) na povrchu buněk je proteázami štěpen za vzniku solubilního sCD14-ST, v krvi lze presepsin detekovat. Na přítomnost endotoxinu reagují sekrecí sCD14 kromě myelomonocytárních buněk citlivě také hepatocyty, buňky v ledvinách a plicích [9,16]. Presepsin je detekovatelný již za hodinu po expozici endotoxinem s maximální hladinou za 3 hod po expozici [17,18], což je rychleji než v případě prokalcitoninu (PCT) se začátkem vzestupu za 2–4 hod po expozici [19] nebo u C-reaktivního proteinu (CRP) s pozdním vzestupem za 12 hod, maximem za 20–72 hod [20]. Rovněž biologický poločas je kratší, u presepsinu 5 hod oproti PCT s poločasem 20–24 hod [17]. Tyto vlastnosti vytvářejí předpoklady pro využití presepsinu jako časného laboratorního biomarkeru sepse, a díky jeho krátkému biologickému poločasu umožní rychle detekovat účinnost nasazené antibiotické léčby. Jak presepsin, tak i PCT je možné použít k ukončení antibiotické terapie při poklesu jejich hladin o více než 80 % dosaženého maxima (u PCT pod 0,5 µg/ml) [17–23].

Presepsin je u zdravých jedinců přítomen ve velmi nízké koncentraci. Referenční interval v práci italských autorů [24] změřený u 200 zdravých jedinců bez známek zánětlivé reakce dosahuje hodnot **55–184 pg/ml** s nepatrným rozdílem mezi muži a ženami. U nemocných se systémovou zánětovou odpovědí jsou hodnoty podstatně vyšší [21,26–28]. Podobně jako u PCT, hladina presepsinu narůstá s věkem pacientů [17,21,22] a je vyšší také u novorozenců [30].

Jaká **hodnota cut-off** je diagnostická pro rozvoj sepse? Nejvyšší senzitivita (87,8 %) a specifická (81,4 %) byla prokázána v multicentrických studiích pro cut-off hodnotu 600 pg/ml. Nižší hodnoty sice zvýšily senziti-

vitě testu, nicméně specifická klesla. Presepsin je i parametrem s dobrou negativní predikční hodnotou, hladiny < 200 pg/ml prakticky vylučují systémovou infekci a u hladin < 300 pg/ml je systémová bakteriální infekce rovněž velmi nepravděpodobná. Vyšší hodnoty než u SIRS infekční etiologie (jednoduché infekce) dosahuje presepsin u sepse, u níž imunitní odpověď na infekční agens vede k rozvoji orgánových selhávání. Nejvyšší hladina je dosahována u septického šoku. Hodnoty $\geq 1\ 000$ pg/ml odpovídají SOFA skóre ≥ 8 s dobrou prognostickou funkcí progrese sepse k rozvoji septického šoku s multiorgánovým selháváním [3,19–22].

Presepsin, přes vyšší medián hladin u zdravých novorozenců, citlivě reaguje na přítomnost infekce a jeho nárůst je rychlejší než u CRP. Oba parametry v kombinaci jsou skvělými markery k diagnostice novorozeneckých sepsí. PCT zde využití nemá, neboť jeho hladina v prvních dnech výrazně kolísá v závislosti na gestačním a postnatálním věku. Cut-off hodnota presepsinu k rozlišení novorozenecké sepse je 1 066 pg/ml (senzitivita 89,2 % a specifická 63,4 %) [30–32].

Diagnostický a prognostický význam presepsinu

Jednou z neznámějších prací, v níž byl sledován význam biomarkerů sepse, je italská multicentrická randomizovaná studie ALBIOS publikovaná v roce 2015. Hlavním cílem této studie bylo srovnání efektivity resuscitace septického šoku pomocí albuminu a krystaloidních roztoků u 997 septických pacientů (albumin nezlepšil přežití 28. ani 90. den, ale zlepšil hemodynamickou odezvu u pacientů v septickém šoku). Vedlejším cílem bylo sledování významu presepsinu jako ukazatele sepse, zmapování vztahu mezi cirkulující koncentrací presepsinu a odpovědí organismu na infekci, odpovědí na antibiotickou terapii a také zjištění vztahu mezi koncentrací presepsinu a mortalitou. Jeho plazmatická hladina byla kontrolována 1., 2. a 7. den. Byl zjištěn vztah přímé úměry mezi hladinou endotoxinu a hladinou presepsinu. Nejvyšší hladiny dosahuje presepsin u gramnegativních sepsí, následuje reakce na peptidoglykan gram pozitivních bakterií, nižší hladiny byly viděny u kvasinkových infekcí, vláknitých hub a nejméně reagoval u virových infekcí. Vyšší hladiny presepsinu byly zjištěny u intraabdominálních a močových infekcí než u pneumonií. Dle jeho hladin bylo možné kontrolovat účinnost antimikrobiální léčby. Nejčastější příčinou neklesající hladiny či naopak nárůstu presepsinu byla nevhodně zvolená empirická antibiotická terapie u rezistentních gramnegativních sepsí. Pacienti s poklesem hladin 7. den měli negativní hemokultury nebo pozitivní hemokulturu a správně zvolenou ATB terapii [13]. Při poklesu hladin presepsinu o > 38 % v prvních 7 dnech byla správně zvolená empirická ATB terapie potvrzena u 92,3 % pacientů dle hemokultur a 79,3 % dle kultivací z předpokládaného zdroje infekce ve srovnání s jeho menším poklesem a horší shodou ATB terapie (81 % dle hemokultur, 75,5 % dle kultivací).

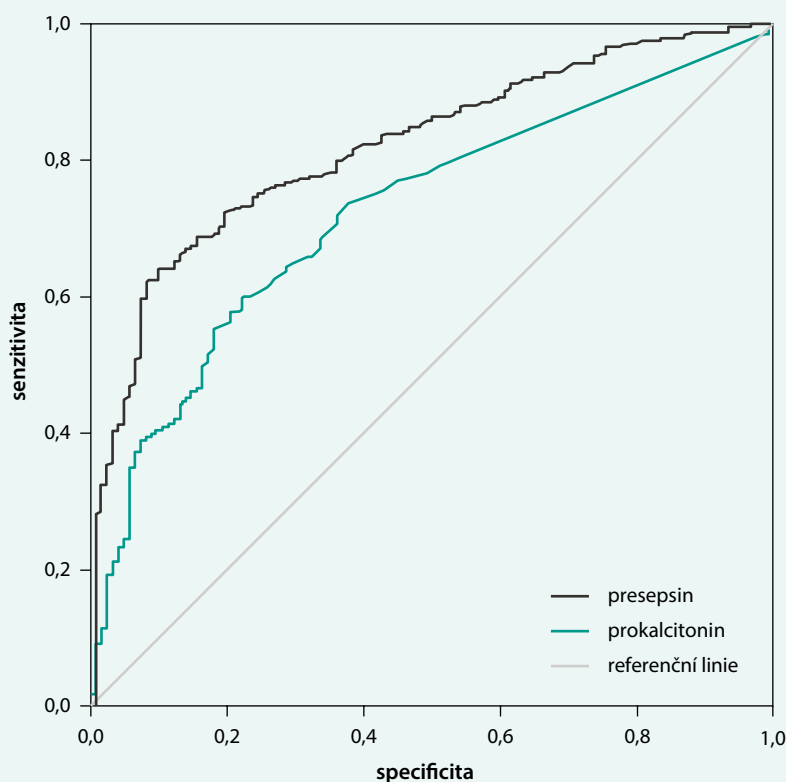
Zajímavým zjištěním v ALBIOS studii bylo srovnání dynamiky PCT a presepsinu u přežívajících a nepřežívajících pacientů. Prokalcitonin měl v obou skupinách klesající tendenci, což signalizuje efektivitu antimikrobiální léčby v obou skupinách pacientů. Naopak presepsin měl klesající tendenci pouze u pacientů přežívajících a u nepřežívajících setrval na hodnotách $> 2\,000$ pg/ml. Znamená to (dle názoru autorů), že presepsin má potenci odrazet také efektivitu dalších terapeutických intervencí, ne jen antibiotické léčby. Jinými slovy, „rozevření nůžek“ mezi hodnotami presepsinu a PCT může být důvodem k zamýšlení, jestli u konkrétního pacienta se sepsí neexistuje, kromě zvládnutí infekce, ještě další závažný problém potenciálně schopný ovlivnit jeho prognózu.

Druhým významným poznatkem byla korelace presepsinu se SOFA skóre. Výše hladiny presepsinu odráží závažnost orgánových dysfunkcí. Vyšší hladiny u renální dysfunkce mohou souviset s horší clearance 13 kDa presepsinu. Vyšší hladiny dosahuje také u porušené mikrocirkulace, u pacientů s trombocytopenií, v souvislosti s poruchou koagulace a u jaterní insuficience. Toto je zásadní limitace samostatně hodnoceného presepsinu jako jediného biomarkeru sepse, neboť porucha mikro-

cirkulace je neodmyslitelná u všech kriticky nemocných pacientů [11,13]. Konečně, potvrzují to i poslední meta-analýzy, které doporučují neužívat presepsin v diagnostice sepse samostatně, ale kombinovat jej s dalšími biomarkery [5,6]. Na druhé straně, všechny tyto abnormality (selhávání jater, ledvin, trombocytopenie) jsou projevem závažnosti systémové zánětové odpovědi, kterou zvýšená hodnota presepsinu spolehlivě odráží.

V Manheimské studii, která hodnotila diagnostický a prognostický význam presepsinu u 116 pacientů přijatých s diagnózou SIRS, sepse, těžké sepse a septického šoku na interní JIP (studie před novou definicí sepse), prokázal presepsin skvělé schopnosti v diagnostice sepse při sledování v prvním týdnu po přijetí. Umožnil určovat závažnost sepse po celou dobu sledování (odběr 1., 3., a 8. den po přijetí), na rozdíl od PCT, který potvrdil diagnostické schopnosti jen při přijetí, nicméně v dalším průběhu sepse a pobytu na JIP sledování jeho hladin neumožnilo rozlišit vývoj závažnosti stavu. Z této studie vycházejí hodnoty cut-off presepsinu pro sepsi ≥ 530 pg/ml, těžkou sepsi ≥ 600 pg/ml a septický šok ≥ 700 pg/ml. Diagnostická přesnost presepsinu dosáhla 82 % s nízkou falešnou pozitivitou i negativitou (senzitivita 91 %, specificita 77 %, pozitivní/negativní predikční hodnota: PPV

Graf 1. ROC (Receiver Operating Characteristic Curve) - grafické vyjádření diagnostických schopností poměru senzitivity a specificity



AUC: presepsin 0,820 (95 % konfidenční interval – CI: 0,784–0,856) PCT 0,724 (95 % konfidenční interval: 0,680–0,769)

74 %, NPV 92 %). Presepsin signifikantně klesl jen u pacientů, kteří se v následujícím období uzdravili. Hladina PCT klesala i u pacientů, kteří zemřeli. Byla pozorována korelace presepsinu s APACHE II, SOFA skóre [26].

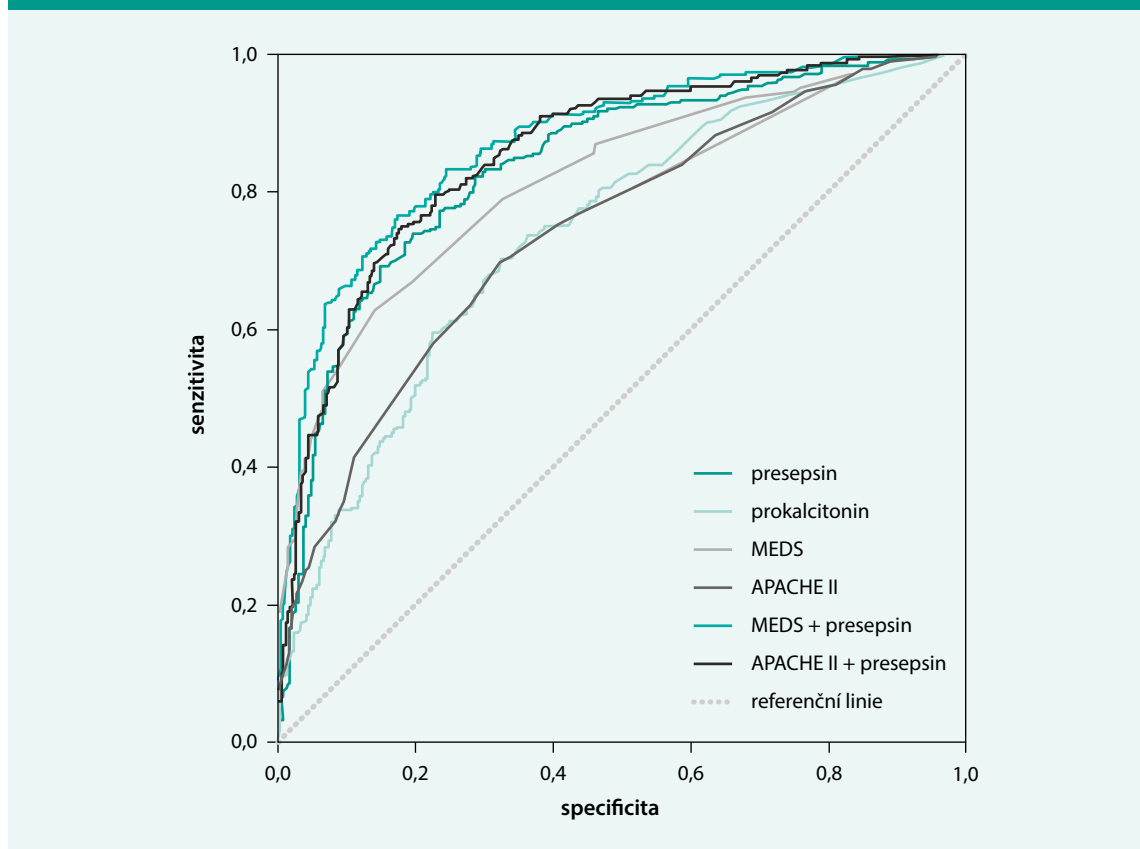
Z posledních dvou metaanalýz, které hodnotily studie publikované do roku 2017 zabývající se **diagnostickou přesností** presepsinu v diagnostice sepse, vyplývá jeho dostatečná senzitivita (**0,84; 0,83**), **specifičita (0,76; 0,78)** a **diagnostická přesnost (AUC = 0,88)**. Malý pozitivní (3,9 a 4,6) a negativní (0,21 a 0,22) pravděpodobnostní poměr (positive and negative likelihood ratios) však není dostatečně sufficientní k detekci nebo vyloučení sepse, má-li být užit samostatně. Presepsin je efektivním diagnostickým testem sepse, jeho předností se jeví včasná diagnostika. Je vhodné jej kombinovat s dalším biomarkerem [5,6].

Na druhé straně má presepsin **jedinečný prognostický význam**. Jeho prognostickou úlohu hodnotila řada studií srovnávajících prognostickou přesnost presepsinu a PCT u pacientů přijatých na oddělení urgentního příjmu (UP) se systémovou zánětovou reakcí (SIRS) infekční i neinfekční etiologie [26–28]. Z výsledků vyplývá, že presepsin umožňuje zohlednit prognózu pa-

cienta již v úvodu hospitalizace, předpovědět rozvoj šokového stavu, orgánových dysfunkcí, morbiditu a mortalitu. Ve studii Liu et al u 859 kriticky nemocných přijatých na UP je presepsin hodnocen jako hodnotný biomarker pro časnou diagnostiku sepse. Jeho prognostický význam převyšuje jednoznačně prognostický význam PCT (**graf 1 a graf 2**). Tento význam presepsinu ještě zvýšila kombinace s dalším prognostickým skóre APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) nebo MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) [27].

Na rozdíl od PCT, jehož prognostické schopnosti prokázaly starší metaanalýzy [33,34], presepsin se jako relativně nový biomarker dočkal metaanalytického zhodnocení až nedávno. V roce 2018 byla publikována metaanalýza [35], do které bylo zavzato 10 studií celkem s 1 617 pacienty. Hladina presepsinu odebraného v prvních 24 hod byla signifikantně vyšší u nepřeživších. Zahrážené studie však prokazovaly značné rozdíly v hodnotách cut-off. Ve studiích probíhajících po roce 2016 jsou uváděny vyšší hladiny presepsinu. Je to zřejmě odrazem nové definice sepse [1], dle níž sepse není jen SIRS infekční etiologie, nýbrž jde o dysregulovanou odpověď

Graf 2. ROC pro presepsin, prokalcitonin (PCT), MEDS skóre a APACHE II skóre. Upraveno podle [25]



ROC: presepsin 0,840 (95 % CI: 0,809–0,872) PCT – 0,741 (95 % CI: 0,703–0,779) MEDS – 0,818 (95 % CI: 0,785–0,851) APACHE II skóre 0,744 (95 % CI: 0,706–0,782) MEDS + presepsin – 0,875 (95 % CI: 0,848–0,901) APACHE II skóre + presepsin 0,858 (95 % CI: 0,829–0,887)

organizmu na infekci spojenou se život ohrožujícím orgánovým selháním. Jinými slovy, nová definice sepse popisuje podstatně závažnější stav, což logicky navyšuje diskriminační cut-off hodnoty presepsinu. Vzhledem ke komplexní patofyziologii sepse se jeví jako přínosný multimarkerový přístup (PCT, presepsin, galectin-3) [36].

Srovnání jednotlivých biomarkerů sepse, hlavní výhody, limitace

Přes vývoj diagnostických setů zatím není v denní praxi dostupný přímý průkaz bakterií a mykotických agens, zbývá tedy diagnostika sepse na nepřímém průkazu interakce organismu s infekčním agens. Nejpoužívanější PCT a CRP jsou však jen „nepřímí svědkové“ této interakce. Jsou jako proteiny akutní fáze produkovány po stimulaci IL6 v játrech, PCT je navíc uvolňován monocyty, tukovými buňkami, dále ve střevě, plicích, ledvinách a svalech. CRP je vysoce senzitivní, ale málo specifický k infekci. CRP reaguje povšechně na zánět infekční i neinfekční etiologie. Kromě toho vzestup je zpožděný. PCT je více specifický k bakteriální infekci, ale také je možnost falešné pozitivita PCT u těžkého traumatu, popálenin, velkých chirurgických výkonů, tedy obecně u závažné systémové zánětlivé reakce. PCT reaguje kromě PAMPs, povrchových znaků mikroorganismů vzestupem i na DAMPs (Damage-Associated Molecular Patterns) uvolňovaných do cirkulace právě při traumatu, ischemii-reperfuzi, pankreatitidě atd. Snahou je získání biomarkeru specificky reagujícího na invazi mikroorganismu.

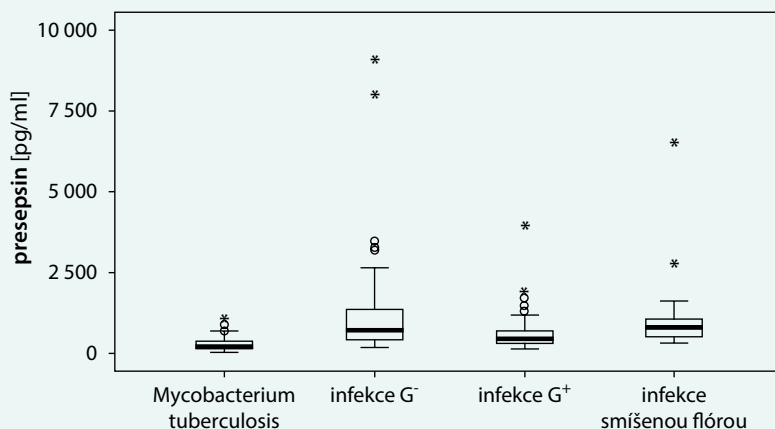
Presepsin je indikátorem aktivovaných monocytů/makrofágů, produkován je v iničiální fázi infekce a mohl by být jedním z těchto specifických biomarkerů [36,37]. Jak již bylo řečeno, nejcitlivěji reaguje a nejvyšších hodnot dosahuje u gramnegativních (G^-) sepsí, následovaných grampozitivními (G^+) a mykotickými patogeny. Jde o obdobnou citlivost jako u PCT, v práci Brodské et al [38] dosahuje medián PCT u G^- sepsí 8,9 ng/ml, G^+ 0,73 ng/ml, mykotických sepsí 0,58 ng/ml. U presepsinu jsou udávány hodnoty s velkým rozptylem, jistě

v závislosti na tíži onemocnění. V práci Lu et al [39] je udáván medián presepsinu u G^- sepsí 1 128 pg/ml, G^+ 1 070 pg/ml, smíšených sepsí 1 757 pg/ml, mykotických 922 pg/ml. Ještě větší rozptyl ukazuje graf 3.

Kromě odlišné senzitivity a specifity v diagnostice sepse je třeba mít na paměti i hlavní **limitace jednotlivých biomarkerů sepse**. Nebezpečnější než falešná pozitivita u neinfekční systémové zánětlivé reakce jsou stavy s falešně negativními výsledky, u nichž nezahájíme antibiotickou terapii. U presepsinu chybí mCD14 při buněčných imunodeficitních stavech (leukopenie), u PCT je nutné počítat s omezením produkce u jaterní insuficience. Nicméně u imunosuprimovaných pacientů po podání antithymocytárního globulinu (ATG) po transplantaci srdce se presepsin jevil jako přínosný marker v diagnostice sepse. Na rozdíl od PCT nebyl ovlivněn podáním ATG [41].

Naopak falešně vyšší hodnoty u presepsinu nacházíme u poklesu glomerulární filtrace (GFR), především v pokročilých stádiích renální insuficience. Rozdělíme-li pacienty dle poklesu GFR do 5 kategorií: **G1** GFR ≥ 90 ml/min/1,73 m³, **G2** GFR 60–90 ml/min/1,73 m³, **G3** GFR 30–60 ml/min/1,73 m³, **G4** GFR 15–30 ml/min/1,73 m³ a **G5** GFR ≤ 15 ml/min/1,73 m³, s klesajícím GFR narůstá presepsin (medián) následovně: **G1 + G2**: 69,8 (60,8–85,9) pg/ml, **G3**: 107 (68,7–150,0) pg/ml, **G4**: 171 (117,0–200,0) pg/ml, **G5**: 251 (213,0–297,5) pg/ml. U anurických chronicky hemodialyzovaných (HD) pacientů byly měřeny hladiny odpovídající septickým pacientům s mediánem presepsinu 1 160 (1 070,0–1 400,0) pg/ml [42]. Podle studie Nakamury et al [43] je presepsin spolehlivým parametrem sepse u non-AKI (Acute Kidney Injury) pacientů a také u pacientů s méně závažným ledvinným postižením. Vhodnější než stanovení jednotlivé hodnoty biomarkeru je sledování jeho dynamiky. Včasná diagnostika septické ataky po zahájení HD je stále výzvou. Japonští lékaři zkoumali ovlivnění hladiny presepsinu v průběhu HD dle použitého průtoku dialyzátu a typu membrány. Molekulární váha preseps-

Graf 3. Hladiny presepsinu u pacientů s pneumonií dle různých patogenů. Upraveno podle [40]



sinu je 13 000 kDa, lehce vyšší než β_2 -mikroglobulinu (β_2 -MG) s 11 800 kDa. Potvrdila se eliminace presepsinu při použití dialyzační membrány s clearance β_2 -MG ≥ 50 ml/min (ve 2. hod removal ratio $42,8 \pm 7,9$ %, ve 4. hod $58,8 \pm 18,4$ %). Při hemodialýze membránou s clearance β_2 -MG < 30 ml/min presepsin narůstal, k eliminaci presepsinu pravděpodobně nedocházelo [44]. S diagnostickým použitím presepsinu se tak pohybujeme v mnohem vyšších cut-off hodnotách, které zatím nejsou přesně stanoveny. Ještě větší neznámou je eliminace presepsinu během CRRT (Continuous Renal Replacement Therapy). V jejím průběhu jsou PCT i CRP signifikantně eliminovány a vzhledem k velikosti molekuly presepsinu lze také očekávat značnou eliminaci konvekcí v součinnosti s adsorpcí membránou [45].

Z uvedených limitací jednotlivých biomarkerů plynou vhodné kombinace pro diagnostiku sepse. U septických pacientů s hepatální insuficiencí je vhodné zvolit kombinaci CRP a presepsinu. Naopak u renální insuficience je lépe zkombinovat CRP s PCT. Při vývoji MODS musíme kombinovat všechny 3 nejčastější parametry, důsledně sledovat jejich dynamiku a výsledky interpretovat s přihlédnutím k orgánovým dysfunkcím [37,46,47].

Presepsin se ukázal být velmi vhodným markerem k diagnostice pooperačních infekčních komplikací. Ze studie Novelli et al [48] vyplývá jeho přínos v pooperační diagnostice sepse u pacientů po transplantacích (8krát játra, 8krát ledviny, 1krát plíce) a 13 pacientů po rozsáhlých břišních operacích. Na rozdíl od často používaného CRP a PCT, není presepsin nespecificky falešně zvýšen pooperačně, ani jako reakce na velké tkáňové trauma. Jeho využití se jeví také ve sledování leaku gastrointestinálních anastomóz (senzitivita 100 %, specifická 98,6 %) [49]. Výhodnější je i u pacientů s malobuněčným karcinomem plic nebo medulárním karcinomem C-buněk štítné žlázy. U těchto pacientů může být hladina prokalcitoninu zvýšena bez přítomnosti infekčního agens. Pro všechny biomarkery však jednoznačně platí, že jejich význam je pouze doplňující ke klinickému obrazu.

Metodika stanovení, PATHFAST

Presepsin objevený Yaegashim je jako marker znám již od roku 2004, ale v té době byl určován zdlouhavě metodou ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay). V současnosti je jeho velkou výhodou možnost určení jeho hladiny přímo u lůžka nemocného. Metodou chemiluminiscenční enzymatické imunoanalýzy (CLEIA) probíhající ve 4 fázích (imunoreakce, separace, enzymová reakce, detekce) je výsledek k dispozici do 15 min. Od roku 2011 je komerčně dostupný analyzátor PathFast japonské firmy Mitsubishi. Ovládání je velmi jednoduché. Přístroj vyšetří až 6 vzorků 100 μ l z plné krve, séra či plazmy současně [50].

Závěr

Sepse není jednoduchým infekčním onemocněním, nýbrž dysregulovanou odpovědí hostitelského organi-

zmu na komplexní zánětlivý proces vyvolaný infekčním agens. Presepsin je tak díky odlišnému patofyziologickému mechanismu vzniku (ve srovnání v PCT, IL6, CRP) spojenému s bakteriální fagocytózou novým zajímavým biomarkerem v laboratorní diagnostice sepse. Při znalostech jeho výhod a omezení rozšiřuje paletu diagnostických metod. Významnou předností je rychlost určení jeho hladiny. Vyšetření je proveditelné v krátkém časovém intervalu 15 min u lůžka pacienta. Stále však zůstávají nezodpovězené otázky, zejména jeho role v jiných signálních kaskádách, regulačních a metabolických funkcích, produkci non-hematopoetickými buňkami, propojení imunitního a endokrinního systému.

Literatura

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis 3). *JAMA* 2016; 315(8): 801–810. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>>.
2. Fleishmann C, Thomas-Rueddel DO, Hartmann M et al. Hospital incidence and mortality rates of sepsis. An analysis of hospital episode (DRG) statistics in Germany from 2007 to 2013. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113(10): 159–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2016.0159>>.
3. Horák J, Harazim M, Karvunidis T et al. Sepse – jak ji poznat, na co se zaměřit aneb zpět k základům ve světle nové definice. *Vnitř Lék* 2016; 62(7–8): 568–574.
4. Dobias R, Jaworska P, Tomaskova H et al. Diagnostic value of serum galactomannan, (1–3)-beta-D-glucan, and *Aspergillus fumigatus*-specific IgA and IgG assays for invasive pulmonary aspergillosis in non-neutropenic patients. *Mycoses* 2018; 61(8): 576–586. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/myc.12765>>.
5. Wu J, Hu L, Zhang G et al. Accuracy of presepsin in sepsis diagnosis: A systemic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(7): e0133057. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0133057>>.
6. Zhang J, Hu ZD, Song J et al. Diagnostic value of presepsin for sepsis. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94(47): e2158. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000002158>>.
7. Liu Y, Hou J, Li Q et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systematic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Springerplus* 2016; 5(1): 2091. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s40064-016-3591-5>>.
8. Chenevier-Gobeaux C, Borderie D, Weiss N et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker sepsis. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 97–103. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.06.026>>.
9. Zaroni I, Granucci F. Role of CD14 in host protection against infections and in metabolism regulation. *Front Cell Infect Microbiol* 2013; 3: 32. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2013.00032>>.
10. Taghavi M, Khosravi A, Mortaz E et al. Role of pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) in immune responses to fungal infections. *Eur J Pharmacol* 2017; 808: 8–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.11.013>>.
11. Ackland GL, Prowle JR. Presepsin: solving a soluble (CD14) problem in sepsis? *Intensive Care Med* 2015; 41(2): 351–353. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3642-8>>.
12. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001522>>.
13. Masson S, Caironi P, Fanizza C et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from multicenter, randomized ALBIOS trial. *Intensive Care Med* 2015; 41(1): 12–20. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-014-3514-2>>.

14. Wrigley BJ, Lip GY, Shantsila E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2011; 13(11): 1161–1171. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurjhf/hfr122>>.
15. Syrovátka P, Kraml P. Infekce a ateroskleróza. *Vnitř Lék* 2007; 53(3): 286–291.
16. 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): 764–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-011-0254-x>>.
17. Rogić D, Juroš GF, Petrik J et al. Advances and pitfalls in using laboratory biomarkers for the diagnosis and management of sepsis. *EJIFCC* 2017; 28(2): 114–121.
18. Chenavier-Gobeaux C, Bardet V, Poupet H et al. Presepsin (sCD-14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. *Ann Biol Clin* 2016; 74(1): 93–97. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1684/abc.2015.1112>>.
19. Sager R, Kutz A, Mueller B et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. *BMC Med* 2017; 15(1): 15. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12916-017-0795-7>>.
20. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340(6): 448–454. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>>.
21. Endo S, Suzuki Y, Takahashi G et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. *J Infect Chemother* 2012; 18(6): 891–897. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0435-2>>.
22. Carpio R, Zapata J, Spanuth E et al. Utility of presepsin (sCD14-ST) as a diagnostic and prognostic marker of sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2015; 450: 169–175. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2015.08.013>>.
23. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRO-RATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375(9713): 463–474. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61879-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61879-1)>.
24. Giavarina D, Carta M. Determination of reference interval for presepsin, an early marker for sepsis. *Biochem Med* 2015; 25(1): 64–68. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.11613/BM.2015.007>>.
25. Hayashida K, Kondo Y, Hara Y et al. Head-to-head comparison of procalcitonin and presepsin for the diagnosis of sepsis in critically ill adult patients: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017; 7(3): e014305. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-014305>>.
26. Behnes M, Bertsch T, Lepiorz D et al. Diagnostic and prognostic utility of soluble CD14 subtype (presepsin) for severe sepsis and septic shock during the first week of intensive care treatment. *Crit Care* 2014; 18(5): 507. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-014-0507-z>>.
27. Liu B, Chen YX, Yin Q et al. Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. *Crit Care* 2013; 17(5): R244. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/cc13070>>.
28. de Guadiana Romualdo LG, Torrella PE, Acebes SR et al. Diagnostic accuracy of presepsin (sCD14-ST) as a biomarker of infection and sepsis in the emergency department. *Clin Chim Acta* 2017; 464: 6–11. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2016.11.003>>.
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): 1395–1400. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1515/cclm-2014-0199>>.
30. Pugni L, Pietrasanta C, Milani S et al. Presepsin (soluble CD14 subtype): reference ranges of a new sepsis marker in term and preterm neonates. *PLoS One* 2015; 10(12): e0146020. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0146020>>.
31. Stojewska M, Behrendt J, Szymanska A et al. Diagnostic value of presepsin (Scd14-St Subtype) evaluation in the detection of severe neonatal infections. *Int J Res Stud Biosci (IJRSB)* 2015; 3(1): 110–116.
32. 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): 1053–1059. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.02.020>>.
33. Arora S, Singh P, Singh PM et al. Procalcitonin levels in survivors and nonsurvivors of sepsis: systematic review and meta-analysis. *Shock* 2015; 43(3): 212–221. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000305>>.
34. Liu D, Su L, Han G et al. Prognostic value of procalcitonin in adult patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129450. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129450>>.
35. Yang HS, Hur M, Yi A et al. Prognostic value of presepsin in adult patients with sepsis: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13(1): e0191486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0191486>>.
36. Kim H, Hur M, Moon HW et al. Multi-marker approach using procalcitonin, presepsin, galectin-3, and soluble suppression of tumorigenicity 2 for the prediction of mortality in sepsis. *Ann Intensive Care* 2017; 7(1): 27. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13613-017-0252-y>>.
37. Beňovská M, Bučková D, Petříková D et al. Presepsin jako diagnostický a prognostický nástroj při posuzování sepsse. *Klin Biochem Metab* 2015; 23(3): 89–94. Dostupné z WWW: <<http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2015/2015-3/KBM-3-2015-89-Benovska.pdf>>.
38. Brodská H, Malíčková K, Adámková V et al. Significantly higher procalcitonin levels could differentiate gram-negative sepsis from gram-positive and fungal sepsis. *Clin Exp Med* 2013; 13(3):165–170. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s10238-012-0191-8>>.
39. Lu B, Zhang Y, Li C et al. The utility of presepsin in diagnosis and risk stratification for the emergency patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 2018; 36(8): 1341–1345. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.12.038>>.
40. Qi ZJ, Yu H, Zhang J et al. Presepsin as a novel diagnostic biomarker for differentiating active pulmonary tuberculosis from bacterial community acquired pneumonia. *Clin Chim Acta* 2018; 478: 152–156. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2017.12.045>>.
41. Franeková J, Sečnik P, Lavříková P et al. Serial measurement of presepsin, procalcitonin, and C-reactive protein in the early postoperative period and the response to antithymocyte globulin administration after heart transplantation. *Clin Transplant* 2017; 31(1): e12870. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/ctr.12870>>.
42. Nagata T, Yasuda Y, Ando M et al. Clinical impact of kidney function on presepsin levels. *PLoS One* 2015; 10(6): e0129159. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0129159>>.
43. Nakamura Y, Ishikura H, Nishida T et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 88. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2253-14-88>>.
44. Shiota J. Changes of early sepsis biomarker presepsin level during hemodialysis: influence of β 2-microglobulin clearance of dialysis membrane: a preliminary study. *Kidney Dis (Basel)* 2019; 5(1): 43–50. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1159/000493505>>.
45. Honore PM, Jacobs R, Hendrickx I et al. 'Biomarking' infection during continuous renal replacement therapy, still relevant? *Crit Care* 2015; 19: 232. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0948-z>>.
46. Hunáková A, Bíla M, Štefanec F. Presepsin – perspektívny marker v diagnostike sepsy diagnostické vlastnosti, benefity a limity. *Zdravotnícke listy* 2013; 3(1): 4–15.
47. Hunáková A, Košťál P, Bíla M et al. Presepsin – špecifické limity v diagnostike sepsy: presepsin novorodencov a u pacientov v pokročilom štádiu chronickej renálnej insuficiencie. *Zdravotnícke listy* 2013; 3(1): 16–22.
48. 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): 2750–2753. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2013.07.021>>.

49. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jss.2018.02.059>>.

50. Okamura Y, Yokoi H. Development of point-of-care assay system for measurement of presepsin (sCD14-ST). *Clin Chim Acta* 2011; 412(23–24): 2157–2161. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cca.2011.07.024>>.

MUDr. Marcela Káňová, Ph.D.

✉ marcela.kanova@fno.cz

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny LF OU a FN Ostrava

www.fno.cz

Doručeno do redakce 3. 10. 2018

Přijato po recenzi 5. 12. 2018



podrobné informace a přihláška

www.osteo2019.cz