



Биомаркеры критических состояний:

сепсис, ведущий к острому повреждению почек,
острое повреждение почек, ведущее к сепсису



В.В. Вельков

Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров

В. В. Вельков, к.б.н., директор по науке

АО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область

Sepsis and acute kidney injury as two-way street: values of biomarkers

V.V. Velkov

DIAKON Co., Pushchino, Moscow Region, Russia



REDEFINING SEPSIS III

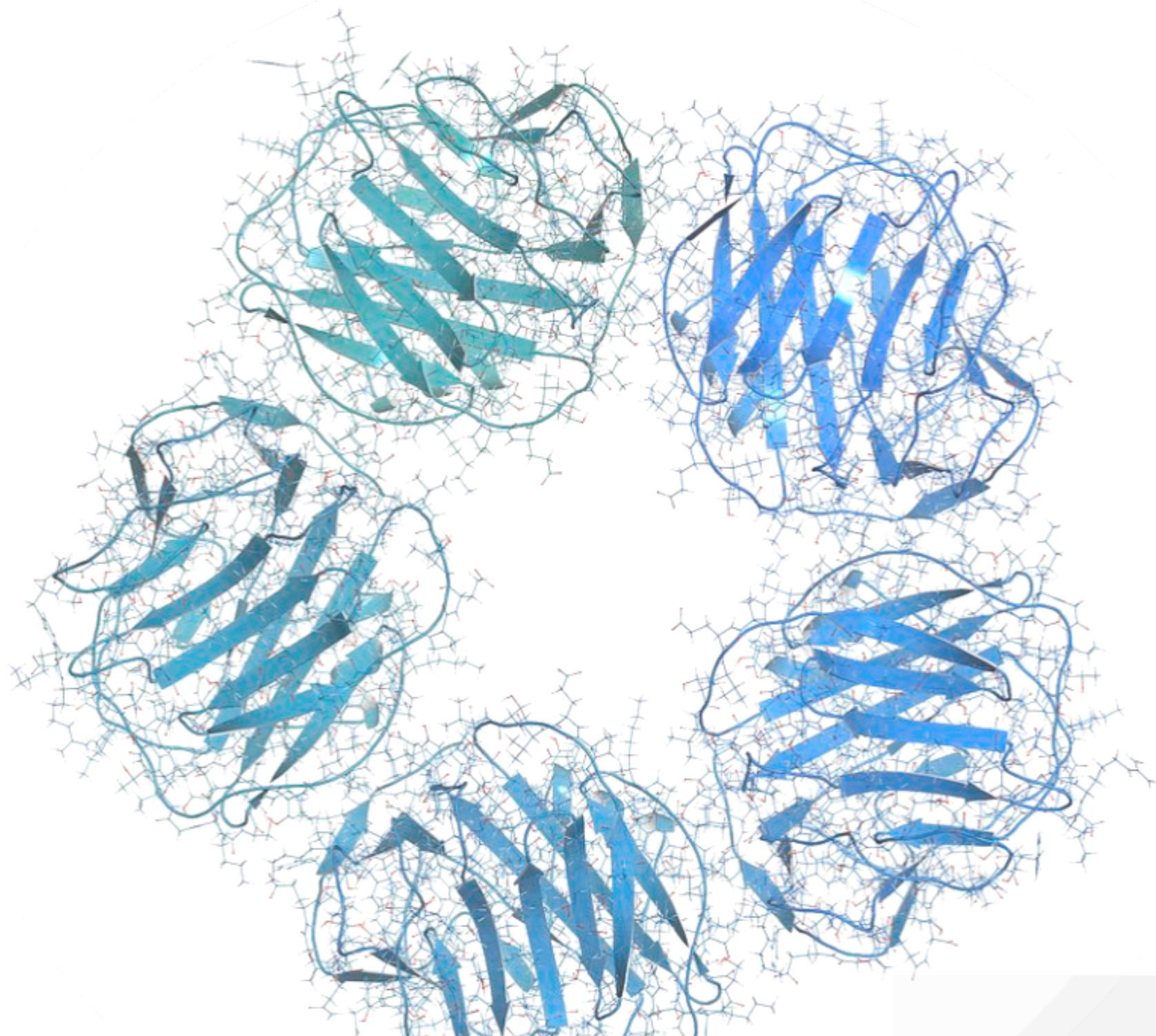
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA. 2016; 315(8):801-810*

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

“Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection.”

Сепсис — это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию

С-реактивный белок в диагностике воспалений и сепсиса





СРБ: что узнаёт, как возрастает, с какими симптомами связан

Что узнаёт

Компоненты
бактериальной стенки;

Оболочку вирусов;

Частицы поврежденной ткани
(травмы, ожоги, хирургия, ИМ,
солидные опухоли, др. факторы
не инфекционной природы).

Как возрастает и с чем связан

Воспаление, связанное
с бактериальной инфекцией,
сепсис, септический шок (12–
1000);

Воспаление, связанное
с вирусной инфекцией (10–20);

Синдром системного
воспалительного ответа
ССВО (50–500...);

Вялотекущее воспаление
в эндотелии (1–10).



Клиническое значение измерения СРБ для критических пациентов

Указание на вероятную инфекцию в кровотоке.

Указание на необходимость микробиологического или ПЦР тестирования инфекций и целесообразность эмпирического назначения антибиотиков.

Подозрение на сепсис у пациентов с травмами при СРБ >200 мг/л в течение 3-х дней после травмы.

Маркер для стратификации риска перед выпиской из ОИТ, при СРБ >100 мг/л при выписке из ОИТ — повышенный риск повторного помещения в ОИТ или внезапной смерти.

Прокальцитонин (ПКТ)

В норме синтезируется в щитовидной железе





ПКТ при инфекциях и сепсисе

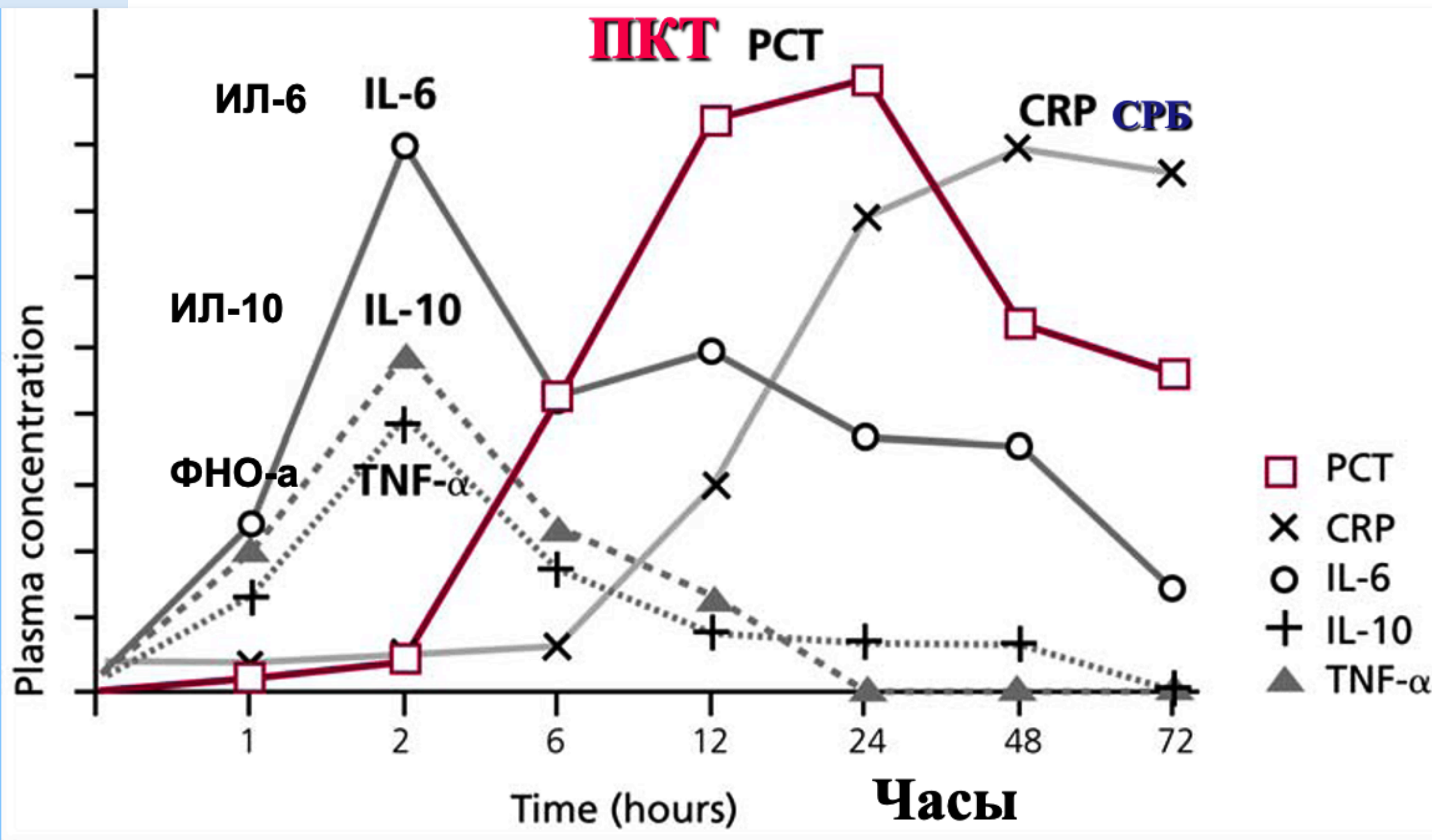
В норме ПКТ — это предшественник синтеза кальцитонина в щитовидной железе, быстро в него превращается и в крови не обнаруживается.

При инфекциях ПКТ вырабатывается **вне** щитовидной железы в различных органах — в печени, почках, адитоцитах, мышцах... и разными типами клеток.

При воспалении, вызванном бактериями, ПКТ в крови возрастает в течение 6–12 часов. При этом:

- синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами;
- такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-6 и ФНО-альфа;
- повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после повышения цитокинов.

Динамика маркеров сепсиса





Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ

Умеренно повышенные уровни 0,5–2 нг/мл указывают на возможность сепсиса с малым риском его прогрессирования в тяжёлый сепсис.

Высокие уровни 2–10 нг/мл указывают на большую вероятность сепсиса, имеющего высокий риск прогрессирования в тяжёлый сепсис.

Очень высокие уровни > 10 нг/мл почти всегда вызваны исключительно тяжёлым сепсисом или септическим шоком.



Проблемы, связанные с прокальцитонином

Ложноположительный ПКТ — неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток: при тяжёлых 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, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе только ПКТ весьма проблематично.

Ложноотрицательный ПКТ — на ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет ещё локальный характер, уровни ПКТ низкие или повышены незначительно и находятся в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса online.

Пресепсин



Пресепсин — **специфический** маркер сепсиса

mCD14 — мембранный рецептор
МОНОЦИТОВ

- СВЯЗЫВАЕТСЯ С КОМПОНЕНТАМИ
- грамположительных
- грамотрицательных бактерий;
- грибов

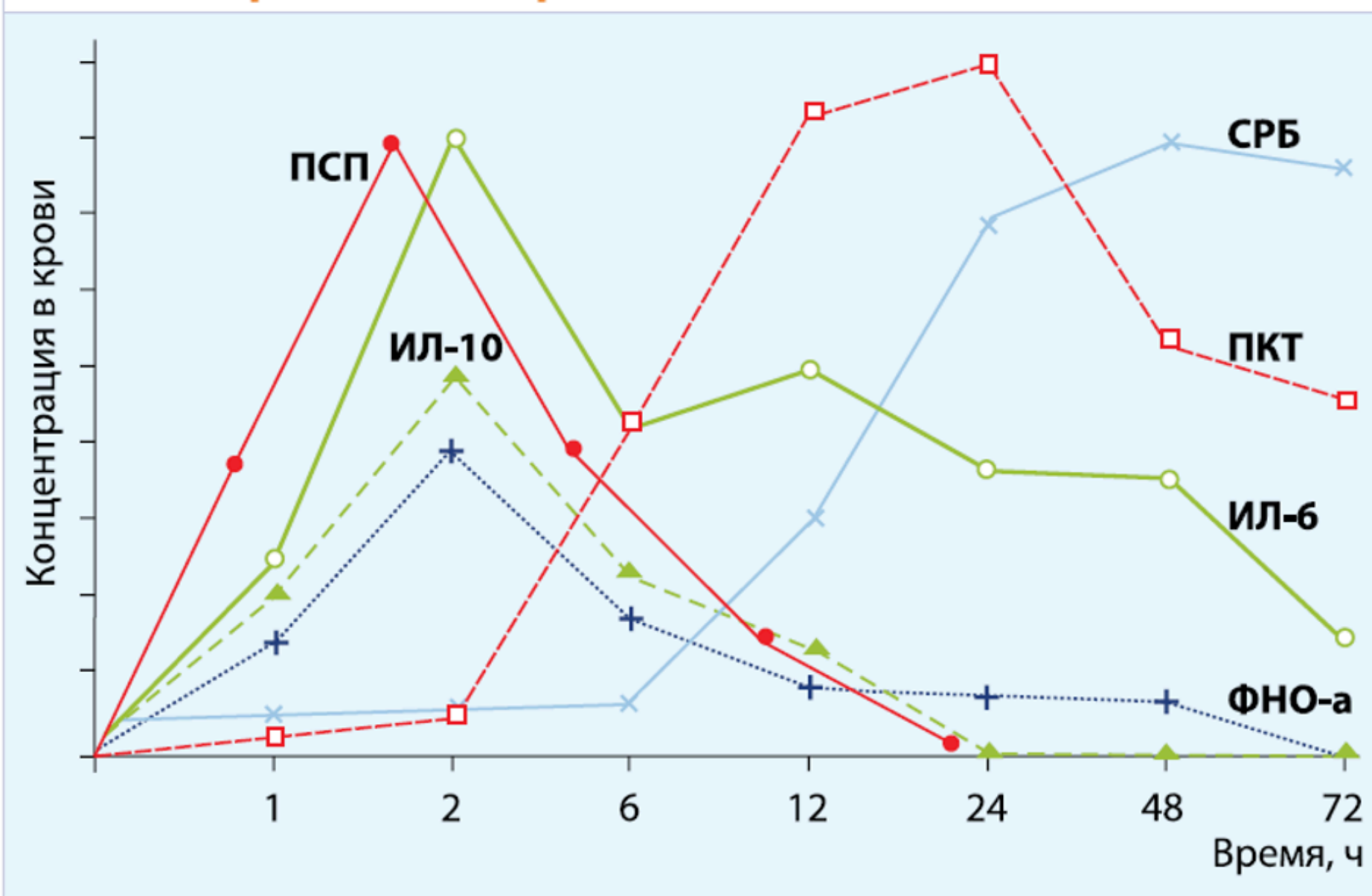
активирует систему
неспецифического иммунитета
и **фагоцитоз**



Быстрое повышение ПСП при инициации и развитии сепсиса:

перед повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ

Кинетика пресепсина в крови



Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272

Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

Table 1. Background characteristics of 11 patients with fungal bloodstream infection.

	Age (years)	Sex	Isolates	Underlying diseases	Antifungal drugs	Clinical outcomes
1	88	F	<i>C. tropicalis</i>	extensive burn	MCFG/CPFG/FLCZ/L-AMB	survived
2	74	M	<i>C. tropicalis</i>	post treatment of invasive pneumococcal infection	MCFG	died (day 50)
3	37	F	<i>C. guilliermondii</i>	ulcerative colitis	F-FLCZ	survived
4	80	M	<i>C. albicans</i>	diabetes, peripheral arterial disease, infectious leg ulcer*	MCFG	survived
5	74	F	<i>C. parapsilosis</i>	ulcerative colitis, diabetes	F-FLCZ	survived
6	35	F	<i>C. parapsilosis</i>	intestinal pseudoobstruction	F-FLCZ	survived
7	41	F	<i>C. tropicalis</i>	acute myelogenous leukemia (post cord blood cell transplantation and remission), drug-induced lung injury, diabetes, chronic renal failure	MCFG	died (day 1)
8	80	M	<i>C. albicans</i>	pyogenic spondylitis, iliopsoas abscess	MCFG/FLCZ/L-AMB	died (day 81)
9	34	M	<i>Trichosporon spp.</i>	acute lymphoid leukemia, chronic renal failure, chronic heart failure, neutrophil aplasia	CPFG/L-AMB	died (day 4)
10	51	F	<i>C. albicans, C. glabrata</i>	systemic lupus erythematosus, short bowel syndrome	MCFG	survived
11	75	F	<i>C. albicans, E. faecium*</i>	post treatment of ventilator-associated pneumonia, chronic heart failure, chronic renal failure (on hemodialysis)	MCFG	survived

Уровни при фунгемии

СРБ (мг/дл)	8,6 (0,2–16,6)
ПКТ (нг/мл)	0,5 (0,1–11,5)
ПСП (пг/мл)	975 (748–3591)

Bamba Y et al. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections. PLoS One. 2018 Oct 31



ПСП при поступлении — предиктор развития органной недостаточности

ПСП тертили, (пг/мл)

1

< 597

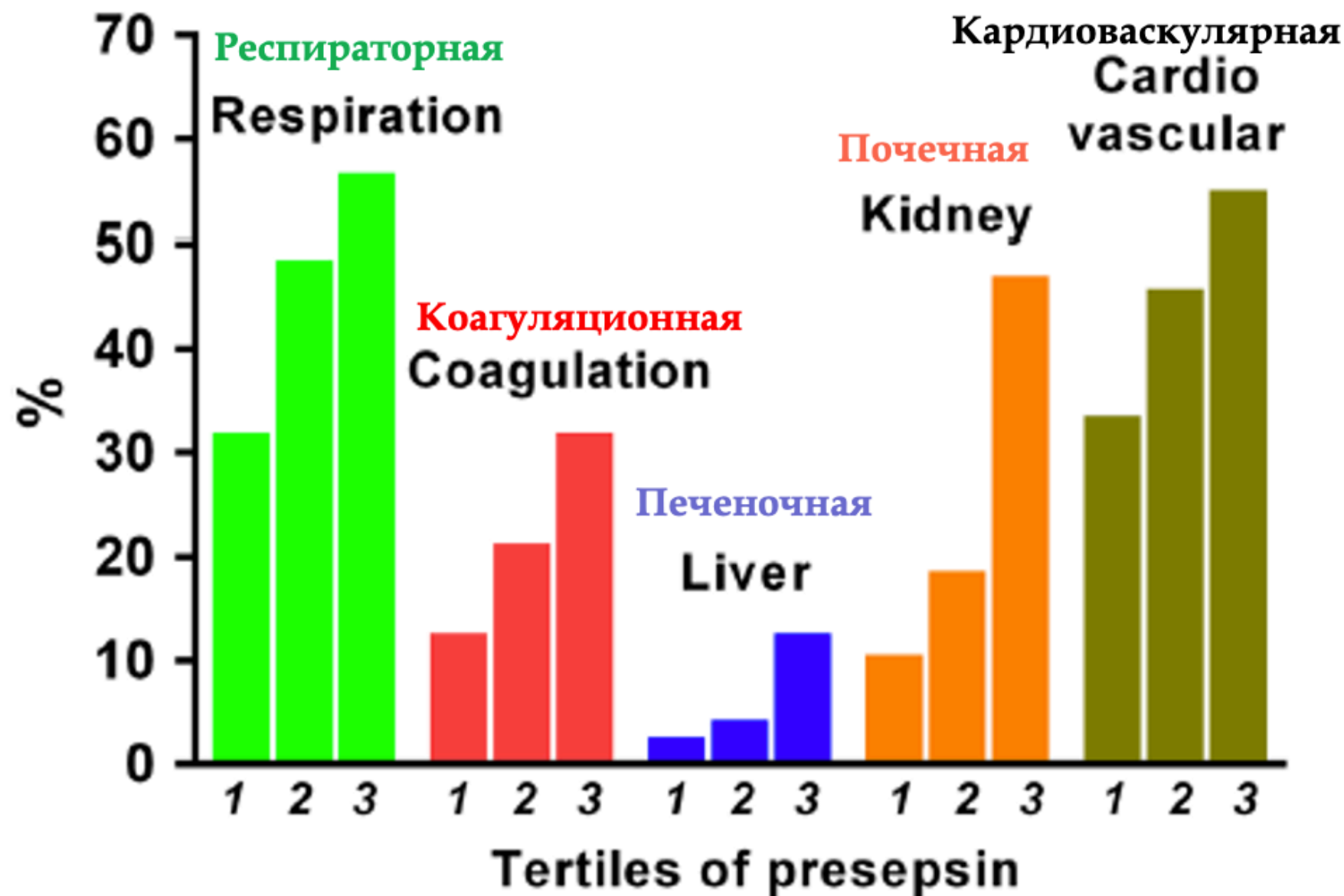
2

597–1397

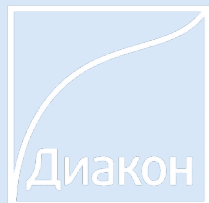
3

> 1397

Пациенты с органной недостаточностью



Masson S et al. Circulating presepsin (soluble CD14 subtype) as a marker of host response in patients with severe sepsis or septic shock: data from the multicenter, randomized ALBIOS trial. Intensive Care Med. 2014 Oct 16



Биомаркеры при мониторинге терапии сепсиса

Специфичность: отражает ли концентрация маркера клиническое состояние:

есть ли корреляция с баллами по шкале SOFA, APACHE II и др.?

Скорость измерения при изменении тяжести сепсиса:

своевременно или с запаздыванием отражает эффективность терапии?

Время полувыведения (half-life):

как быстро маркер снижается на 50% при подавлении его синтеза?

Маркер	Максимальная концентрация после начала воспаления	Время полу-выведения
СРБ	Через 2-3 дня	19 часов
ПКТ	Через 8 – 12 часов	25-30 часов
ПСП	Через 1 – 2 часа	2-4 часа



Диагностические уровни пресепсина у взрослых пациентов (пг/мл)

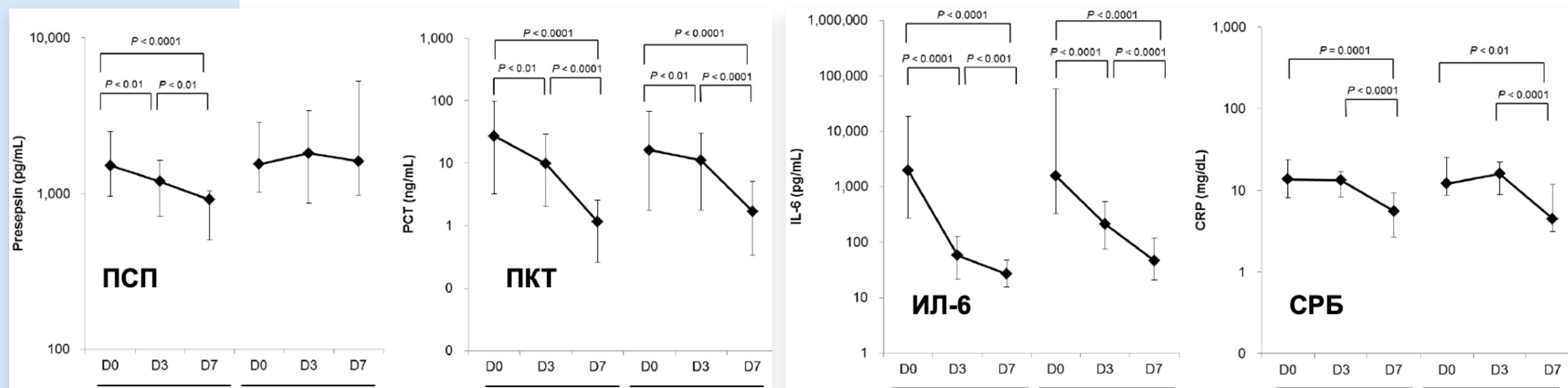
Сепсис исключён	до 300
Системная инфекция возможна	300–500
Умеренный риск сепсиса (и тяжёлого сепсиса)	500–1000
Высокий риск сепсиса, септического шока	более 1000

Сепсис при остром повреждении почек (ОПП)

При ОПП и отсутствии сепсиса уровни ПСП повышаются из-за снижения его клиренса. Для пациентов с ОПП септические диагностические уровни ПСП примерно в два раза выше, чем для септических пациентов без ОПП.

Динамика ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом согласно шкале SOFA

103 пациента поступили в ОНТ или ОРИТ с подозрением на сепсис, 3 группы: сепсис, тяжёлый сепсис, септический шок. Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II, группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом. Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ при поступлении, на 1-й, 3-й, 5-й и 7-й день.



Благоприятный

Неблагоприятный

Только ПСП адекватно прогнозирует утяжеление развития сепсиса.

Endo S et al Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2013 Dec 1

Пресепсин — ранний маркер хирургического сепсиса





Диагностика хирургического сепсиса

С-реактивный белок и прокальцитонин

СРБ — неспецифический маркер воспалений, не дифференцирует «стерильные» от инфекционных.

Ложноположительный ПКТ. Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ при массовой гибели клеток (тяжёлые травмы, хирургия, ожоги), после которых ПКТ повышается и, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3–5 дней, в течение которых уверенно диагностировать сепсис весьма проблематично.

Ложноотрицательный ПКТ. На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет ещё локальный характер, ПКТ низкий и находится в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса on-line.

Динамика ПСП при ожогах



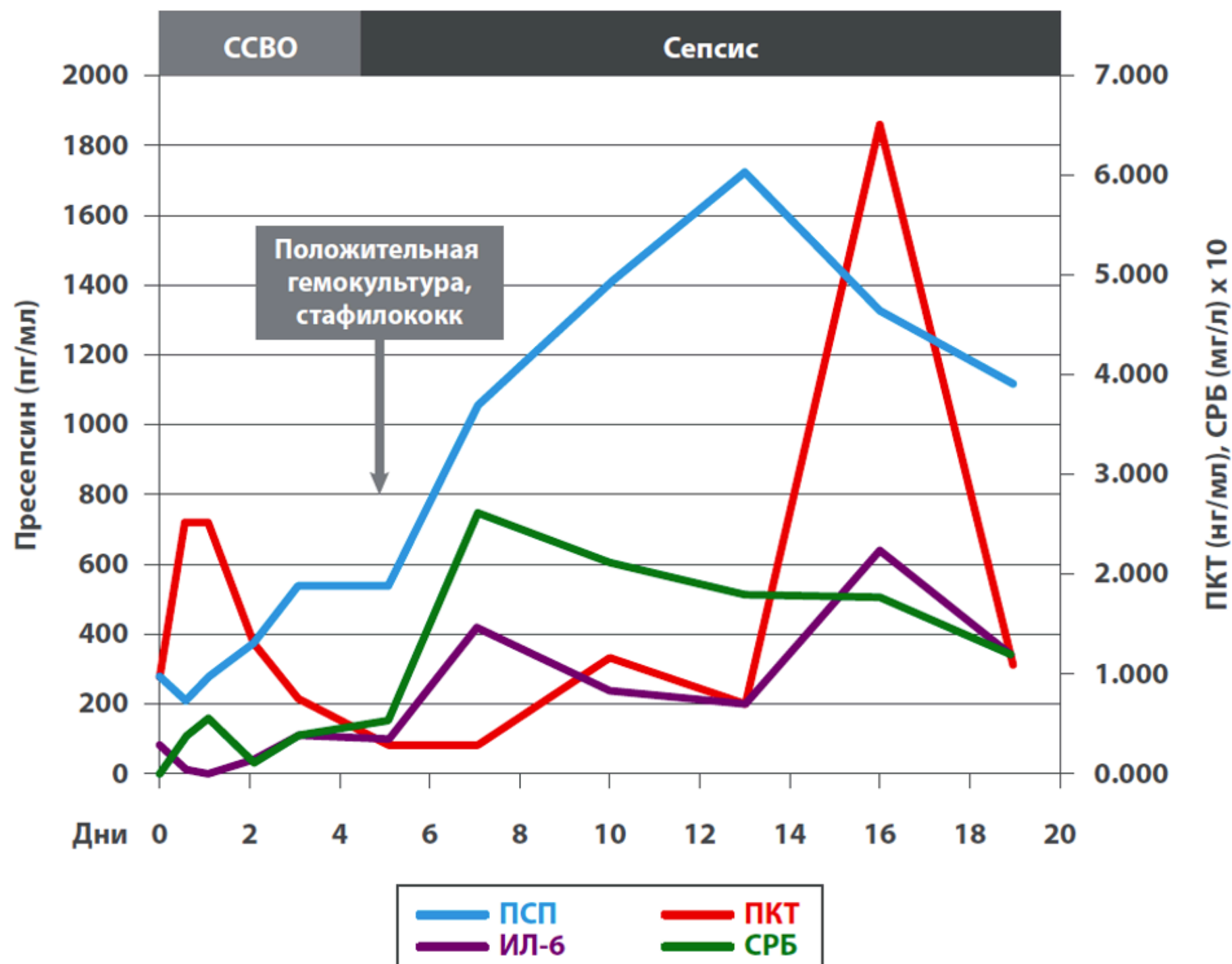
Пациент Н., возраст 51 год, поступил с обширными ожогами ~ 76% поверхности тела.

**При поступлении:
лейкоциты — 38 880/мкл,
гемокультуры отрицательные,
уровни ПСП (281 пг/мл)
и ПКТ (0,98 нг/мл) ниже
пограничных.**

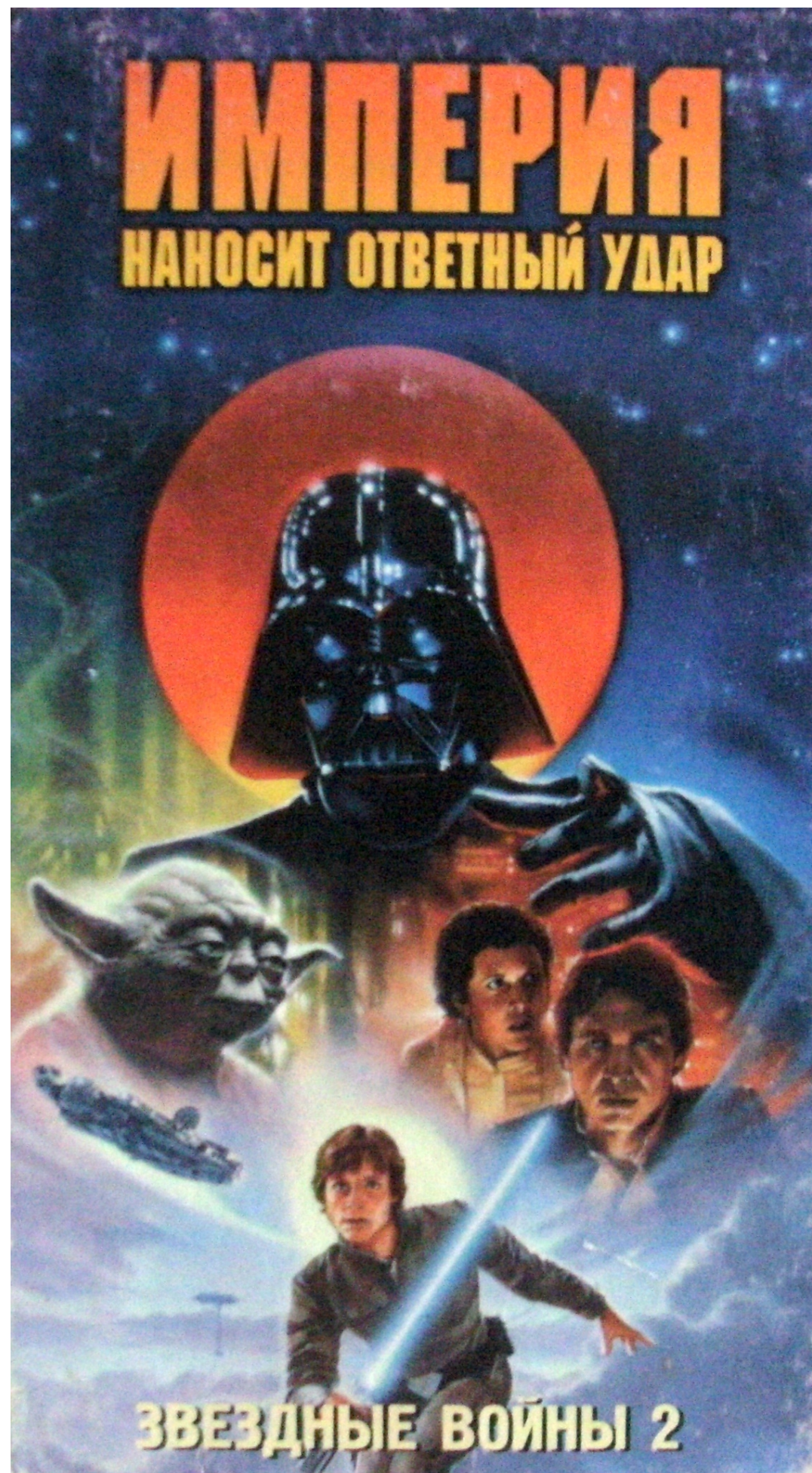
Диагноз: ССВО

**На шестой день в гемокультуре
обнаружен стафилококк.**

Динамика маркеров сепсиса при ожоге



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):764-9







Патофизиология развития С-ОПП

от сепсиса к ОПП

Традиционная концепция:

при сепсисе системная гипотензия ведёт к ренальной ишемии, что ведёт к острому тубулярному некрозу и в итоге — к гипоперфузии.

Однако

развитие С-ОПП происходит и при отсутствии гипоперфузии и при нормальной или повышенной скорости кровотока.

Современная концепция:

«Токсичная» септическая кровь, содержащая провоспалительные медиаторы, провоцирует воспаление в почках, что нарушает микроциркуляцию в ренальной паренхиме, стимулирует инфильтрацию иммунных клеток и в итоге, повреждает канальцы.



Цистатин С

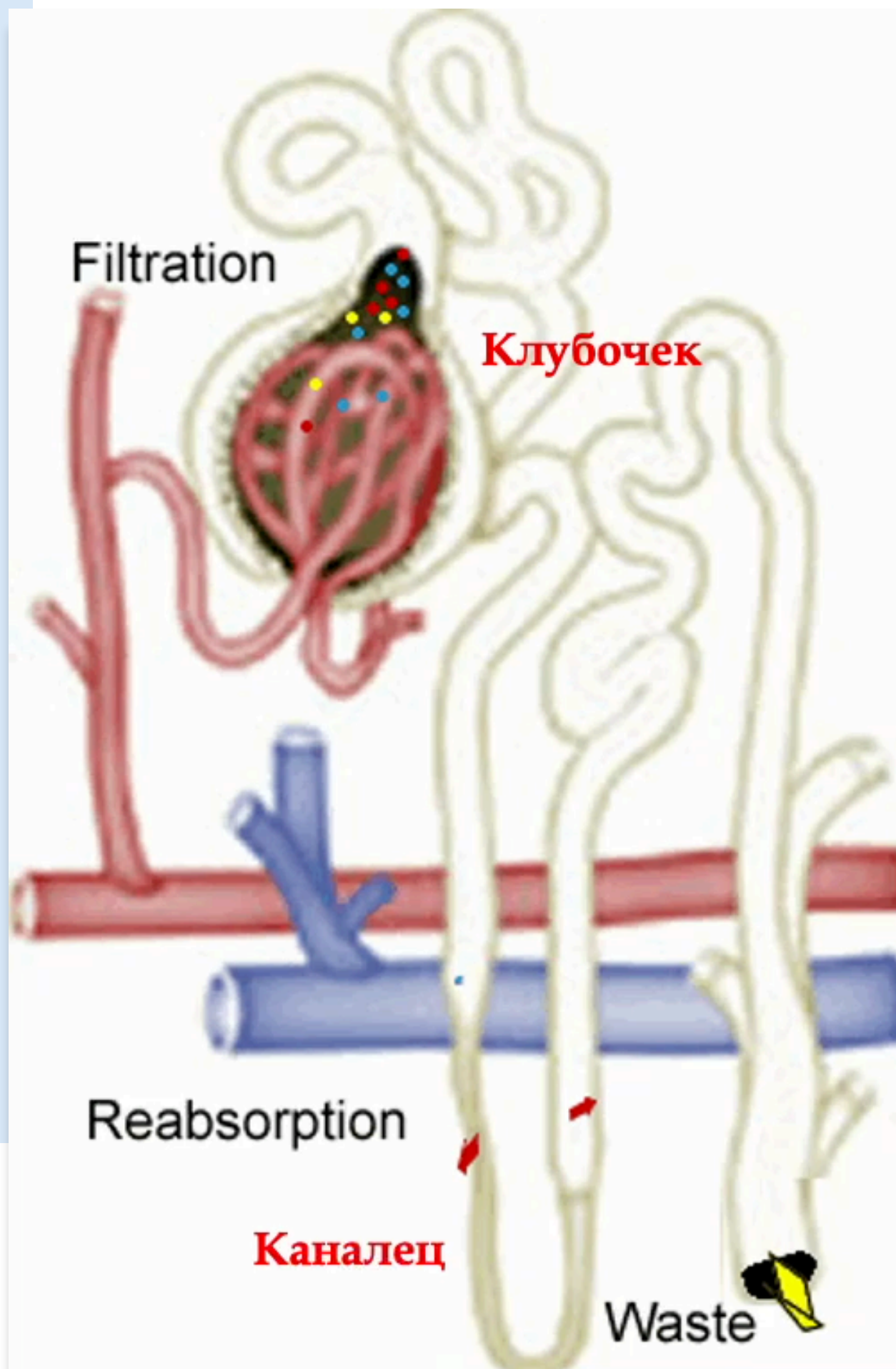
Белок семейства цистатинов (13 Кда) — ингибитор цистеиновых протеаз.

Синтезируется **всеми ядродержащими клетками с постоянной скоростью и выходит в кровоток.**

Полностью фильтруется в клубочках, полностью реабсорбируется и расщепляется в канальцах.

Имеет 100-процентный клиренс.

В норме в моче практически не определяется.



Новая концепция
развития хронической
и острой ренальной
дисфункции:

**«Сначала канальцы,
потом клубочки»**



Цистатин С

В крови
(s — serum, p — plasma)

Маркер гломерулярной дисфункции

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже фильтруется в почках, тем выше уровень в крови.

При развитии ОПП начинает повышаться за 24–48 часов до клинической манифестации, согласно креатинину.

Однократное измерение позволяет рассчитывать значения СКФ.

В моче
(u — urinary)

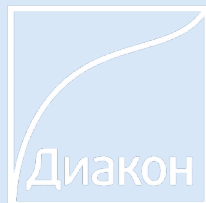
Маркер тубулярной дисфункции

Чем тяжелее ренальная патология, тем хуже фильтруется в почках, тем выше уровень в крови.

При нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах секретируется в мочу.

Уровни в плазме и моче практически не зависят от:

- мышечной массы;
- возраста;
- пола.



Цистатин С: диагностический и прогностический потенциалы

Субклиническая ХБП — сХБП
(subclinical chronic kidney disease — sCKD)

СКФ по креатинину
> 60 мл/ мин/ 1,73 м²

Повышенный сывороточный
цистатин С $\geq 1,0$ мг/л

Риски развития:
— Клинической ХБП;
— ССЗ.

Shlipak MG et al. Update on cystatin C: new insights into the importance of mild kidney dysfunction. Curr Opin Nephrol Hypertens 2006; 15:270-275

Shlipak MG et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med. 2013; 369(10):932-43

Субклиническое ОПП — сОПП
(subclinical kidney injury — sAKI)

Цистатин С в моче:
Норма — 0,05 мг/л

Тубулярные нарушения
> 0,5 мг/л

Риски развития:
— Клинического ОПП;
— Сепсиса.

Nejat M., et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. Crit Care. 2010; 14(3):R8

Szirmay B et al. Novel automated immune determinations. turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C Bioanalysis (2018) 10(5), 377–384



Субклиническая ХБП

Сывороточный креатинин в норме

Цистатин С в сыворотке или плазме $\geq 1,0$ мг/л

Субклиническое ОПП

Сывороточный креатинин в норме

Цистатин С в моче $> 0,5$ мг/л

Повышенный тубулярный биомаркер указывает на субклиническое ОПП, а его повышение при мониторинге — на риск



**прогрессирования субклинического ОПП
в необратимую клиническую форму**

Koyner JL. Subclinical Acute Kidney Injury Is Acute Kidney Injury and Should Not Be Ignored.
Am J Respir Crit Care Med. 2020 Sep 15; 202(6):786-787

Септическое острое повреждение почек



Септическое острое повреждение почек

Septic Acute Kidney Injury: S-AKI



Синдром, одновременно соответствующий критериям сепсиса и ОПП

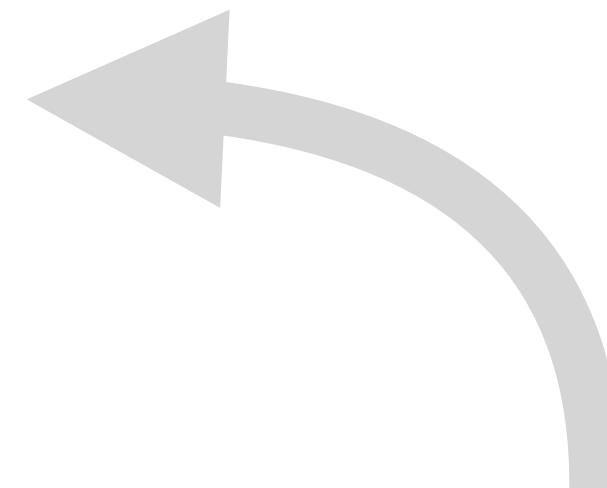
у 30–50% критических пациентов диагностируется или сепсис или ОПП.

**Сепсис стимулирует развитие ОПП,
ОПП — развитие сепсиса**

Морбидность и летальность при С-ОПП выше,
чем при сепсисе и ОПП по отдельности.

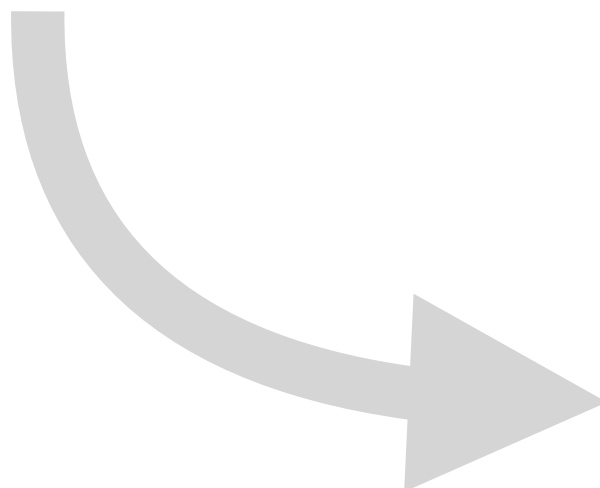
От сепсиса к ОПП

«Токсичная» септическая кровь, содержащая провоспалительные медиаторы, проходя через почки, инициирует воспаление в канальцах, что приводит к тубулярной дисфункции и, в итоге — к развитию ОПП.



От ОПП к сепсису

Нарушение при ОПП желудочно-кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и бактериемии.



Комплексная лабораторная диагностика и мониторинг при сепсисе, ОПП и септическом ОПП

Пресепсин — сепсис

Цистатин С в крови — гломерулярная дисфункция

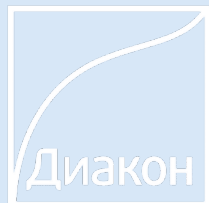
Цистатин С в моче — тубулярная дисфункция

Цистатин С

Маркер для дифференциальной диагностики
гломерулярной и тубулярной дисфункции



Иммунотурбидиметрический тест
Измерение в сыворотке и моче.



Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST™ (Япония)

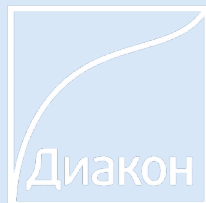
Точное количественное измерение
пресепсина в цельной крови,
сыворотке и плазме



Один анализ — один картридж.
6 каналов для одновременного измерения
в режиме «произвольный выбор»

- + прокальцитонин
- + высокочувствительный тропонин I
- + высокочувствительный СРБ
- + NTpro-BNP, КК-МБ, миоглобин
- + Д-димер





Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше.



 www.presepsintest.ru

 www.diakonlab.ru

 sale@diakonlab.ru

142290, Пущино, ул. Грузовая, 1а

Тел.: 8 (495) 980-63-39; 980-63-38

Тел\факс: 8 (495) 980-66-79





В.В. Вельков

Сепсис и острое повреждение почек — дорога с двухсторонним движением: значения биомаркеров

В. В. Вельков, к.б.н., директор по науке

АО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область

Sepsis and acute kidney injury as two-way street: values of biomarkers

V.V. Velkov

DIAKON Co., Pushchino, Moscow Region, Russia

Спасибо за внимание!