





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».

Развитие сепсиса:

от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)

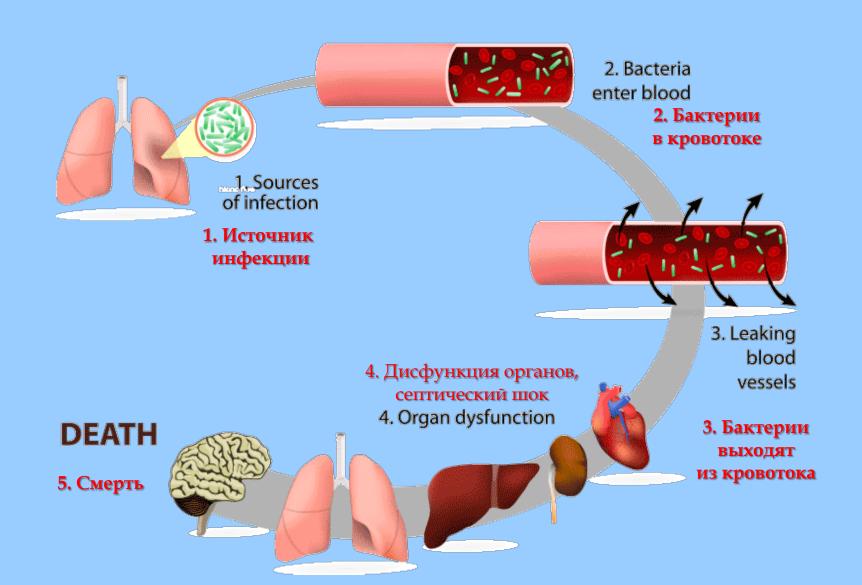


Время

Faix JD. Biomarkers of sepsis. Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome

Sepsis



Для чего нужны биомаркеры сепсиса?

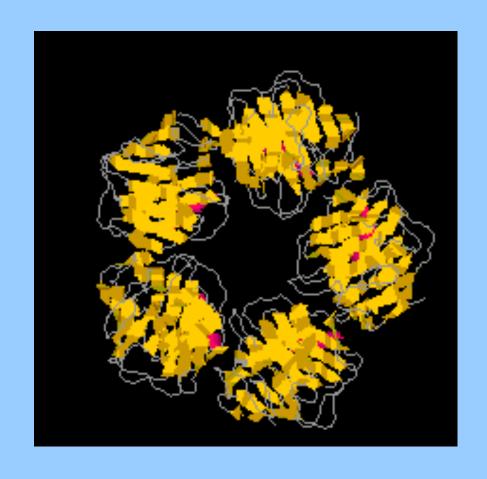
Для диагностики: чтобы отличить сепсис от «стерильного» ССВО

- большинство поступивших пациентов имеют ССВО без сепсиса;
- до 40% пациентов ОРИТ с исходным диагнозом« «сепсис» в действительности не имеют инфекции;
- 1 из 8 пациентов имеет тяжелый сепсис без признаков ССВО (ССВО отрицательные)

Churpek et al. Am J Respir Crit Care Med 2015 Oct 15;192(8): 958-964 Для мониторинга и прогнозирования эффективности антибиотикотерапии Рекомендации 2016 Surviving Sepsis Campaign guidelines требуют применения антибиотика широкого спектра в течение 1 часа для всех поступивших с подозреваемым сепсисом.

Американское общество инфекционных заболеваний не одобрило этой рекомендации.

IDSA Sepsis Task Force. Clinical Infectious Diseases, Volume 66, Issue 10, 2 May 2018, Pages 1631–1635



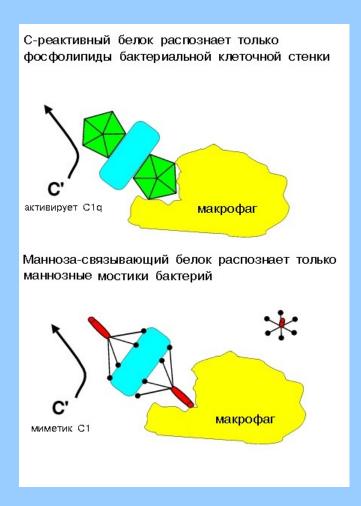
С-реактивный белок в диагностике воспалений

Патофизиологическое значение СРБ – маркер активации неспецифического иммунитета, связанной или не связанной с инфекциями

СРБ «узнает» связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, «измененных макромолекул», токсинов, частиц поврежденных и некротизированных тканей

Комплекс «СРБ – чужеродный агент» активируют комплемент по классическому пути, стимулирует процессы фагоцитоза для удаления вредных соединений.

СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.



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

Что узнает:

Как возрастает и с чем связан:

Компоненты бактериальной стенки Воспаление, связанное с бактериальной инфекцией сепсис, септический шок (12 -1000)

Оболочку вирусов

Воспаление, связанное с вирусной инфекцией (10-20)

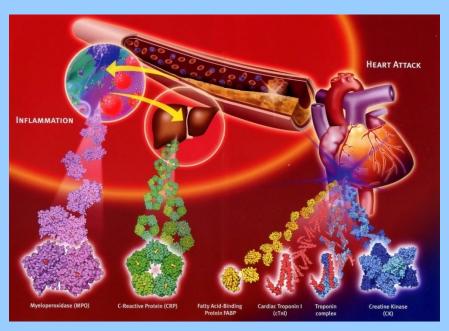
Частицы поврежденной ткани (травмы, ожоги, хирургия, ИМ, солидные опухоли, др. факторы Не инфекционной природы)

Синдром системного воспалительного ответа ССВО (50 - 500...)

Окисленный Х-ЛПНП

Вялотекущее воспаление в эндотелии (1 - 10)

Два диапазона уровней СРБ



hsCPБ - high sensitive

<u>Высокочувствительный</u>

0,05 – 10, 0 мг/л

Вялотекущее воспаление

Норма: взрослые – до 1,0 мг/л

дети 0,5 мг/л



Островоспалительный Острая фаза воспаления Более 10,0 мг/л

Островоспалительный диапазон концентраций СРБ

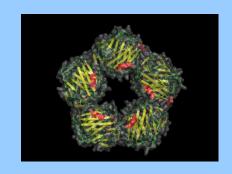
10 - 1000 мг/л.

Через 6-8 ч после начала воспаления концентрация СРБ резко повышается и столь же резко (через 6-8 ч) снижается после его окончания.

Мониторинг динамики СРБ -

Через 6-8 часов после лечебного воздействия можно получить ответ о его эффективности. В *чрезвычайных* случаях мониторинг СРБ применяют для выбора наиболее эффективного антимикробного средства

Микробиологическое определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам - 2 - 3 суток





Можно ли диагностировать сепсис с помощью СРБ и других белков острой фазы? Нет.

- Повышение уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений маркеров ОФ,
- (СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) происходит не только при инфекциях,
- но и при некрозах тканей (ожоги, травмы, панекреатит, ОИМ) и при
- некоторых злокачественных опухолях

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

Ho KM. Lipman J., An update on C-reactive protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

Ограничения СРБ как маркера критических состояний

Неспецифичность по отношению к «инфекционному ССВО», сепсису и септическому шоку.

Относительно длинный период полу-жизни (19 ч) и медленное повышение и снижение

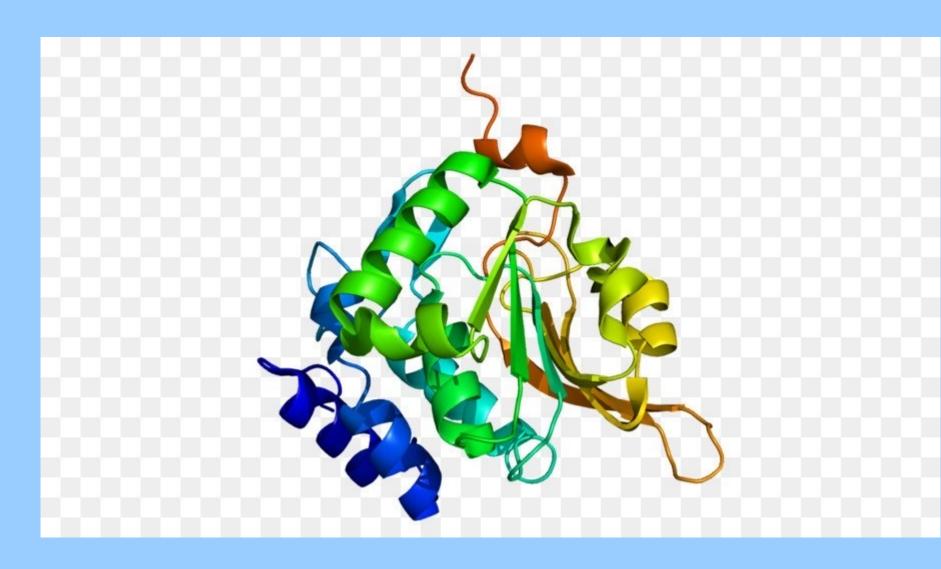
Не позволяет дифференцировать:

- бактериальные и тяжелые вирусные инфекции и
- грам-положительные и грам-отрицательные инфекции

Снижается при высоких дозах кортикостероидов

Повышается при терапии ИЛ-2 и трансфузии гранулоцитами донора

Прокальцитонин (ПКТ)



В норме синтезируется в щитовидной железе

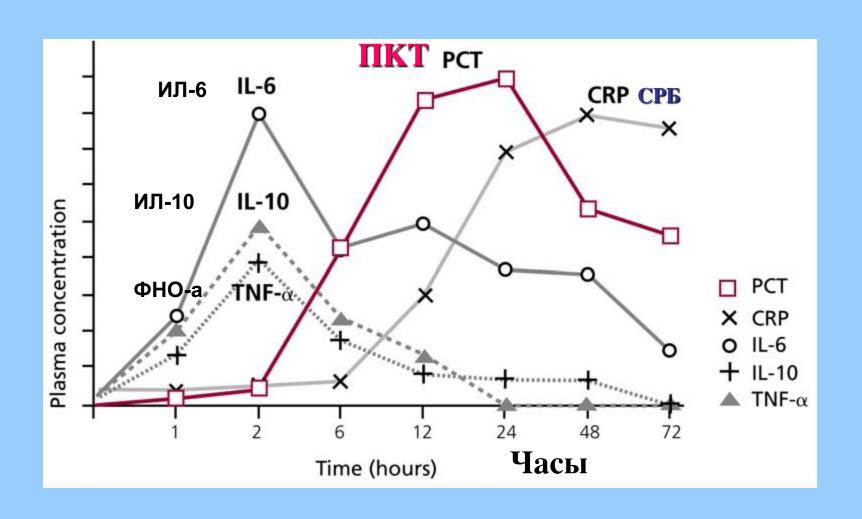
ПКТ при инфекциях

При инфекциях ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы в различных органах: в печени, почках, адипоцитах, мышцах... и разными типами клеток.

При воспалении, вызванном бактериями, ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 ч. При этом:

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

Динамика маркеров сепсиса



Диагностические уровни прокальцитонина (ПКТ, нг/мл)

Hорма. Нижняя граница измерения ~ 0.05 ; В норме уровни ПКТ достоверно не определяются.

Серая зона

ССВО без инфекции < 1,0.

Локальных бактериальные инфекции

без системных проявлений 0,3 – 1,5

Тяжелые вирусные инфекции, воспаление

неинфекционного происхождения 0,5 - 2,0

Диагноз сепсиса с уверенностью поставить нельзя.

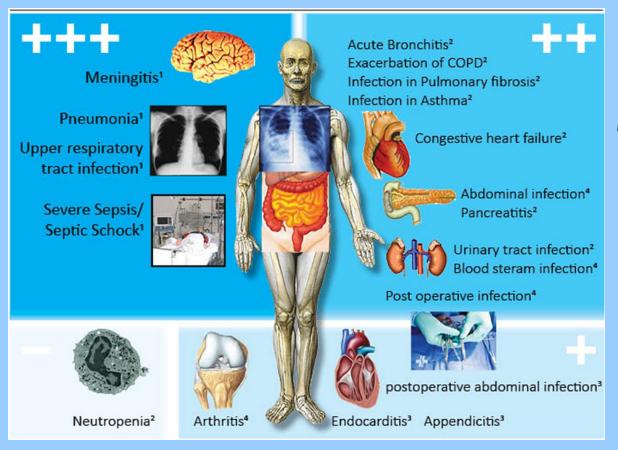
Повторить измерения через 6 - 24 часов.

Большая вероятность прогрессирующего сепсиса 2,0 - 10,0 Тяжелый сепсис, септический шок > 10,0

Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ

- Умеренно повышенные уровни 0,5-2 нг/мл указывают на возможность сепсиса с малым риском его прогрессирования в тяжелый сепсис.
- Высокие уровни 2-10 нг/мл указывают на большую вероятность сепсиса, имеющего высокий риск прогрессирования в тяжелый сепсис;
- Очень высокие уровни > 10 нг/мл почти всегда вызваны исключительно тяжелым сепсисом или септическим шоком.

Эффективность ПКТ при мониторинге терапии сепсиса и тяжелых инфекций



Достоверность

+++ высокая

++ хорошая

+ умеренная

- отсутствует

Sager R et al. Procalcitonin-guided diagnosis and antibiotic stewardship revisited. BMC Medicine (2017) 15:15

Ограничения ПКТ как маркера сепсиса

Повышения, не связанные с системными бактериальными инфекциями:

- 1. У новорожденных в течение первых 48 ч жизни (физиологическое повышение ПКТ)
- 2. В первые дни после:
- обширной травмы;
- обширного хирургического вмешательства;
- тяжелых ожогов;
- введения препаратов, стимулирующих образование провоспалительных цитокинов
- 3. У пациентов:
- с длительным кардиогенным шоком;
- с тяжелыми нарушениями перфузии органов;
- с приступами малярии,,
 Низкий ПКТ не исключает автоматически
 наличия бактериальной инфекции, так как
 может быть связан с ее ранними стадиями



Procalcitonin: a new biomarker for the clear indications of

- · Systemic bacterial infections
- Severe Sepsis
- Septic Shock

http://www.biomerieux-usa.com/sites/subsidiary_us/files/vidas-brahms-pct-procalcitonin-brochure-1.pdf

Проблемы, связанные с прокальцитонином

- «Ложно положительный ПКТ». Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ наблюдается 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 дня, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основе только ПКТ весьма проблематично
- «Ложно отрицательный ПКТ». На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет еще 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 "on-line".



Пресепсин – маркер активации воспалений, связанных с инфекциями

mCD14 - мембранный рецептор моноцитов связывается с компонентами - грамположительных, - грамотрицательных бактерий - грибков Моноцит и активирует систему Фагоцитоз неспецифического иммунитета, и фагоцитоз Грам-Грам+ пресепсин При фагоцитозе протеиназы расщепляют Грибки mCD14 и образует специфический фрагмент -

пресепсин, который выходит в циркуляцию

24

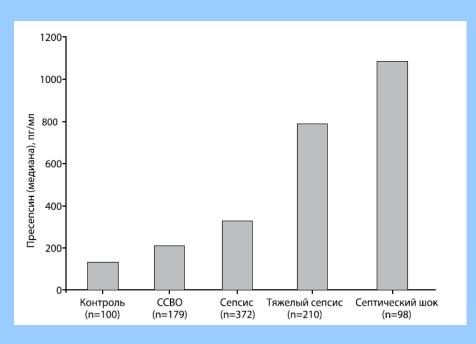
Быстрое повышение ПСП при инциации и развитии сепсиса: <u>перед</u> повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ

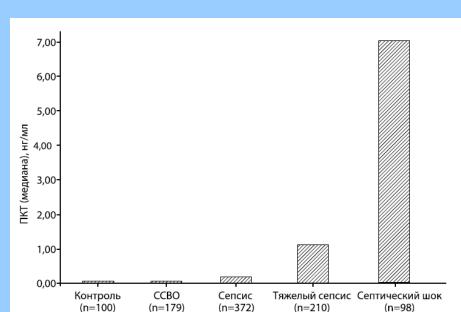




Повышение ПСП и ПКТ при ССВО и при развитии сепсиса и септического шока

ПСП





ПКТ

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

Liu B, Chen YX, Yin Q et al, Diagnostic value and prognostic evaluation of Presepsin for sepsis in an emergency department. Crit Care. 2013 Oct 20;17(5):R244.

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

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

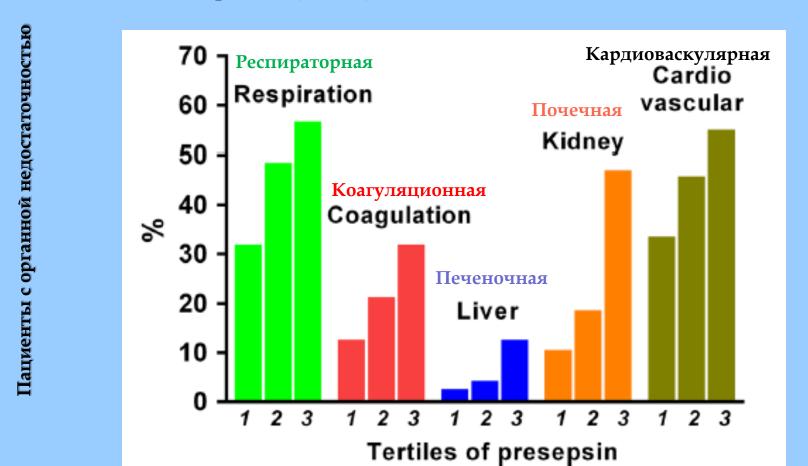
	Age (years)	Sex	Isolates	Underlying diseases	Antifungal drugs	Clinical outcomes
1	88	F	C. tropicalis	extensive burn	MCFG/CPFG/ FLCZ/L-AMB	survived
2	74	M	C. tropicalis	post treatment of invasive pneumococcal infection	MCFG	died (day 50)
3	37	F	C. guilliermondii	ulcerative colitis	F-FLCZ	survived
4	80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

ПСП при поступлении **–** предиктор развития органной недостаточности

ПСП терцили, (пг/мл:) 1. <597; 2. 597–1397; 3. >1397



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 шкалам SOFA, APACHE II и др. Скорость изменения при изменении тяжести сепсиса:
- своевременно или с запаздыванием отражает эффективность терапии?

Время полу-выведения (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 исключен

- до 300

Системная инфекция возможна

- 300 **-** 500

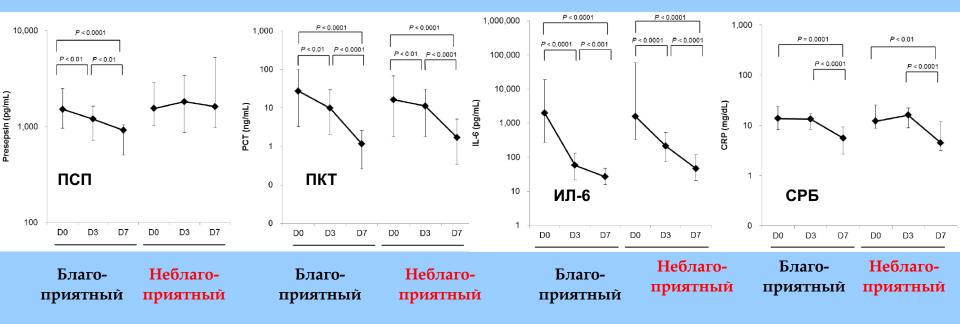
Умеренный риск сепсиса (и тяжелого сепсиса) - 500 - 1000

• 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 в ОРИТ с подозрением на сепсис, 3 группы: сепсис, тяжелый 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, 3, 5 и 7 день.



ПСП: эффективность мониторинга антибиотикотерапии (АБТ) сепсиса

Группа ПСП, n=327 с мониторингом ПСП;

Группа контроль, n=329, без мониторинга ПСП.

Ежедневно:

Взятие крови, 05.00 - 06.00,

Измерение ПСП, 07.00 - 08.00, информирование врача - 08.00.

Первичный критерий остановки АБТ:

- ПСП < 350 nг/мл или
- ПСП снижен на 80% по сравнению с исходным.

Финальный критерий остановки АБТ.

Через 2 дня после первичной остановки АБТ:

- *-* ПСП < 350 пг/мл или
- ПСП снижен на 80%,
- нет очевидных признаков воспаления.

32

Эффективность АБТпри мониторинге ПСП

Мониторинг

Без мониторинга

Длительность АБТ, дни

11,0

14,64

28 - дневная смертность

17.7%

18.2%

90 -дневная смертность

19.9%

19.5%

Повторные инфекции

2.75%

3.04%

Пребывание в ОИТ, дни

11.17

14.16

Госпитализация, дни

12.0

14.74

Затраты на пациента, \$

5566.10

6708.89

Мониторинг пресепсина при сепсисе отражает эффективность антибиотикотерапии и снижает ее длительность

Когда параллельно измеренные уровни ПСП и ПКТ могут не совпадать



ПСП высокий, ПКТ – низкий. При развитии сепсиса ПСП начинает повышаться через-30-60 мин после появления в кровотоке бактерий и/или грибов, ПКТ – через 6-12 ч после появления только бактерий.

ПСП - низкий, ПКТ высокий. В течение 2-3 дней после «стерильных» хирургии, травм и ожогов ПКТ повышается при отсутствии инфекции, ПСП - только при развитии инфекции.

ПСП снижается, ПКТ - высокий. При мониторинге антибиотикотерапии, если она эффективна - ПСП снижается в течение часов, ПКТ - в течение суток.

ПСП высокий, ПКТ низкий. На относительно поздних стадиях сепсиса ПКТ и СРБ могут снижаться вне зависимости от его тяжести, ПСП адекватно отражает тяжесть сепсиса и коррелирует с баллами по шкалам qSOFA, SOFA и APACHE II.



Пресепсин: ранний маркер хирургического сепсиса

Диагностика хирургического сепсиса. С-реактивный белок и прокальцитонин?

- *CPБ* неспецифический маркер воспалений, не дифференцирует «стерильные» от инфекционных.
- «Ложно положительный ПКТ». Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ при массовой гибели клеток (тяжелые 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.
- «Ложно отрицательный ПКТ». На ранних стадиях системной инфекции, пока она имеет еще 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".

ПСП, повышенный в течение послеоперационного дня, предиктор развития инфекции

28 пациентов, послеоперационные инфекции - у 7 пациентов в течение дня операции (POD zero – послеоперационный день ноль).

ПСП (пг/мл, медиана)

При развитии инфекций Без инфекций

995; 312-1603 334; 67-1410

Риски послеоперационного повышения ПСП связаны:

с длительностью операции: риск - 1,63

с длительность анестезии: риск - 1,67

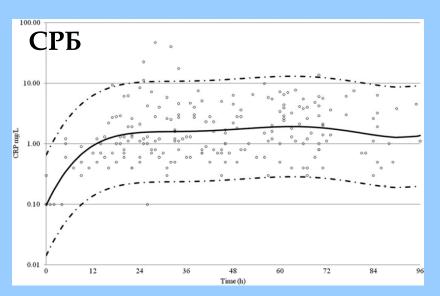
СРБ и лейкоциты с указанными рисками не связаны.

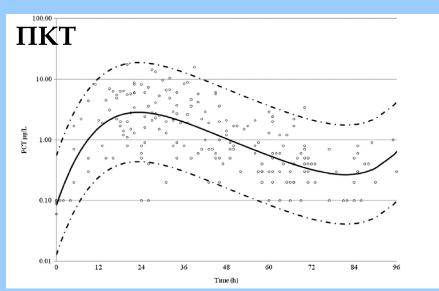
"This suggests that postoperative infection risk is increased in patients with a high PSEP level at POD zero".

Биомаркеры неонатального сепсиса



В первые 72 часа жизни СРБ и ПКТ повышаются по физиологическим причинам при отсутствии инфекции,





Часы

что не позволяет диагностировать ранний неонатальный сепсис.

Диагностическая эффективность ПСП: неонатальный сепсис

Пограничный уровень

Чувствительность Специфичность

AUC ROC

Cut off (pg/ml)	Number of studies	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	DOR (95% CI)	AUC (SE)
≤ 650	3	0.91 (0.83-0.96)	0.85 (0.77–0.91)	71.78 (7.46–690.56)	0.9634 (0.0439)
650-850	5	0.91 (0.86–0.95)	0.97 (0.94–0.99)	542.72 (156.62–1880.60)	0.9915 (0.0046)
≥ 850	3	0.90 (0.82–0.95)	0.86 (0.77–0.93)	75.60 (8.32–686.53)	0.9681 (0.0316)

DOR: Diagnostics Odds Ratio, AUC: Area Under The Curve; Adapted from Bellos et al., 2018 (72)

ПСП – точный и надежый биомакер ранего неонатаьного сепсиса

Первичный мета-анализ 12 исследований, 828 новорожденных. Ранний неонатальный сепсис (РНС) - 460 случаев. Вторичный мета-анализ, 23 исследования, 1866 новорожденных. РНС 1040 - случаев. Суммарная чувствительность - 0,93, а специфичность — 0,91,. точность диагностики не зависит от гестационного возраста.

«Результаты этого систематического обзора и мета-анализа показали, что ПСП это точный биомаркер РНС. Клинические испытания гарантируют его применимость и безопасность для снижения антибиотикотерапии, особенно у недоношенных новорожденных».

Poggi C et al. Presepsin for the Diagnosis of Neonatal Early-Onset Sepsis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Pediatr. 2022 May 31:e221647

Неонатальный сепсис: рекомендуемые пограничные уровни пресепсина (пг/мл)

• Норма: до 2 мес. -

39 - 437 пг/мл

• Здоровые новорожденные < 600 пг/мл

• Септические новорожденные > 800 пг/мл

Динамика ПСП при ожогах



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

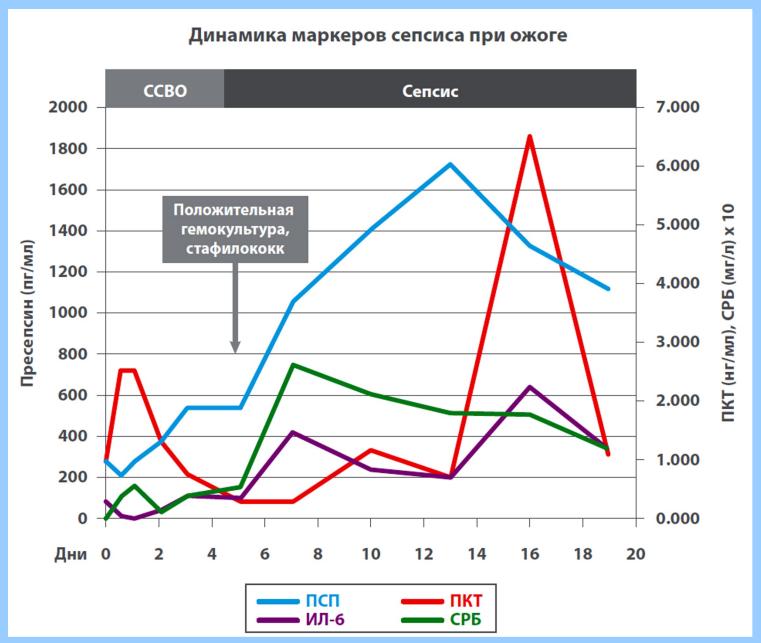
При поступлении: лейкоциты – 38 880/мкл, гемокультуры отрицательные, уровни ПСП (281 пг/мл) и ПКТ (0,98 нг/мл) ниже пограничных. Диагноз: ССВО

На шестой день в гемокультуре

обнаружен стафилокк.

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.



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

Повышение ПСП и ПКТ при развитии ренальной дисфункции

При развитии ренальной дисфункции клиренс ПСП и ПКТ снижается и их концентрация в кровотоке повышается с повышением тяжести дисфункции почек.

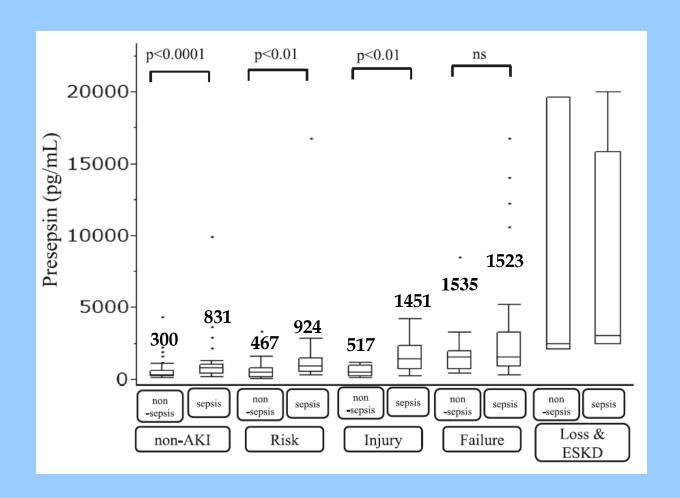
Высокие ПСП и ПКТ:

- при отсутствии сепсиса показатель тяжести ОПП,
- при ОПП и сепсисе показатель тяжести обеих патологий.

Nakamura Y et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. BMC Anesthesiology BMC Anesthesiol. 2014 Oct 4;14:88

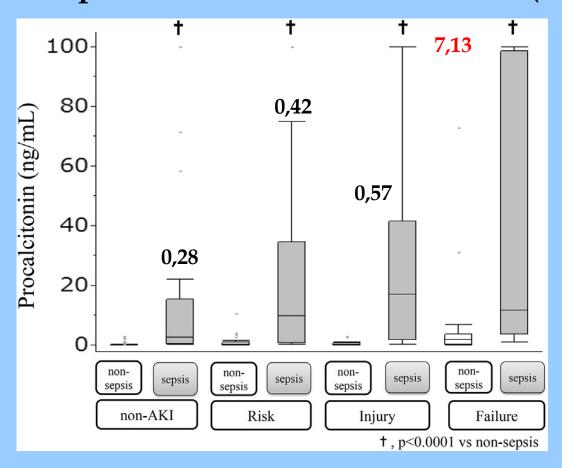
Takahash G et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(2):205-10

П Уровни ПСП для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести (RIFLE)



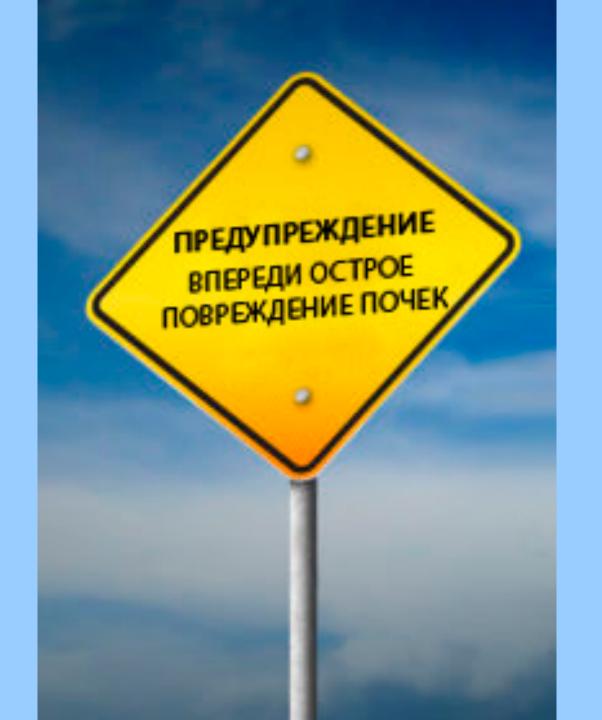
Nakamura Y et al. Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in patients with or without acute kidney injury. BMC Anesthesiology BMC Anesthesiol. 2014 Oct 4;14:88

Уровни ПКТ для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести (RIFLE)



Nakamura Y et al. Potential use of procalcitonin as biomarker for bacterial sepsis in patients with or without acute kidney injury. J Infect Chemother, 2015;21(4):257-63,

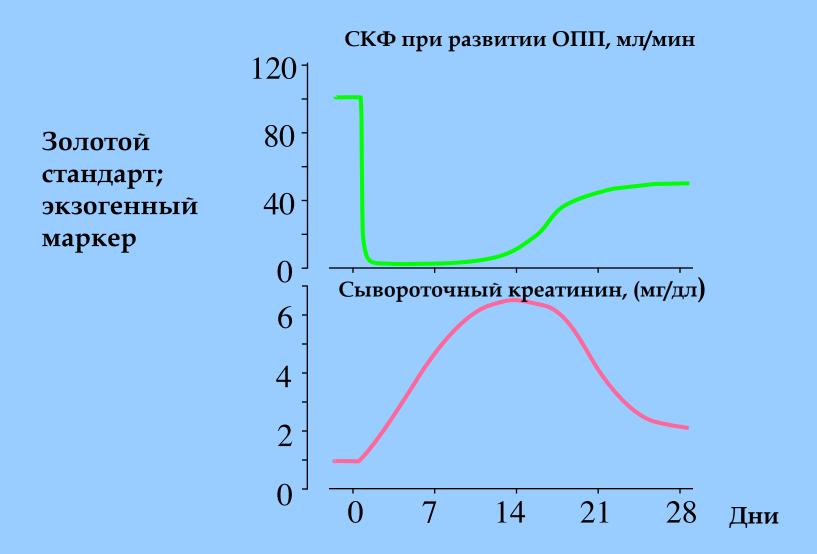
Пограничные уровни для диагностики сепсиса при ОПП ПСП ~> 1500 пг/мл, ПКТ ~> 1,5 нг/мл



Цистатин С

Белок семейства цистатинов (13 Кда) -Ингибитор цистеиновых протеаз Синтезируется всеми ядросодержащими клетками с постоянной скоростью и выходит в кровоток. Полностью фильтруется в клубочках, Полностью реабсорбируется и расщепляется в канальцах, Имеет 100% клиренс В норме в моче практически не определяется

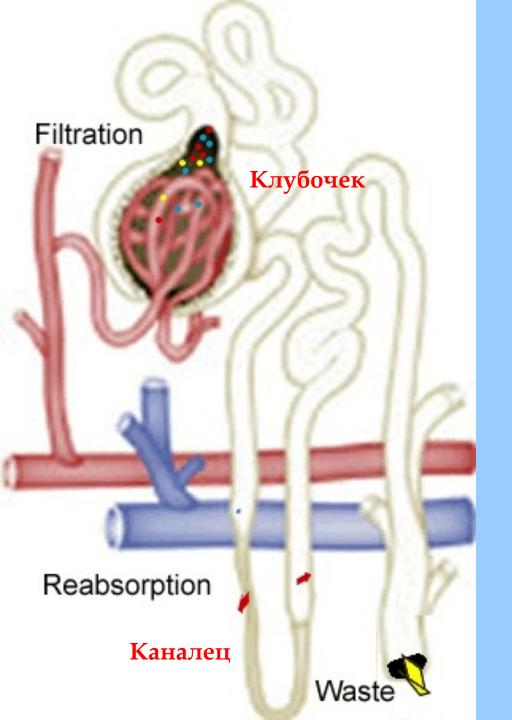
Креатинин начинает «видеть» гломерулярную дисфункцию при ОПП «когда уже поздно»



«Измерение сывороточного креатинина для выработки надежного терапевтического вмешательства при ОПП

бесполезно

и аналогично ожиданию 2-3 дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и острым неврологическим инсультом»



Новая концепция развития хронической и острой ренальной дисфункции:
«сначала канальцы, потом клубочки»

Чем ОПП «лучше», чем ОПН

Термин ОПП обозначает повреждение почек, но не обязательно ренальную дисфункцию. Ренальное повреждение уже есть, но ренальная дисфункция креатинином еще не выявляется.

Раннюю диагностику ОПП, когда нарушения гломерулярной функции, согласно креатинину, еще не обнаруживаются обеспечивают ТУбулярные маркеры.

Наличие тубулярного повреждения при отсутствии гломерулярной дисфункции, диагностируемой по креатинину - *«субклиническое ОПП»* Принципиальные отличие ОПП от ОПН:

- у ОПП есть субклиническая фаза,
- ОПП, в отличие от ОПН, это потенциально обратимая патология.

Bagshaw SM. Subclinical acute kidney injury: a novel biomarker-defined syndrome. Crit Care Resusc. 2011; 13(3):201-3.

На пути к новым критериям ОПП: RIFLE + тубулярный биомаркер

No AKI OΠΠ HET

RIFLE-negative RIFLE oτp.

Biomarker-negative Mapkep oτp.

AKI with function loss
ОПП с утратой функции
RIFLE-positive RIFLE положит.
Biomarker-negative Маркер отр.

AKI with tubular damage ОПП с тубулярным повреждением RIFLE-negative RIFLE отр.
Вiomarker-positive Маркер положительный

AKI with function loss and tubular damage
ОПП с утратой функции и тубулярным повреждением
RIFLE-positive RIFLE пложительный
Biomarker-positive Маркер положительный

В большинстве случаев самая ранняя стадия ОПП – развитие тубулярной дисфункции, которое происходит при еще сохраненной гломерулярной функции.

Ronco C et al. Subclinical AKI is still AKI. Crit Care. 2012;16(3):313.

Haase M, Kellum JA, Ronco C. Subclinical AKI--an emerging syndrome with important consequences. Nat Rev Nephrol. 2012;8(12):735-9

Цистатин С

B 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 ч до клинической манифестации согласно креатинину

Однократное измерение позволяет рассчитывать значения СКФ

В моче (u - urinary) Маркер тубулярной дисфункции

При нарушении реабсорбции в проксимальных канальцах секретируется в мочу

Уровни в плазме и в моче практически не зависят:
- от мышечной массы,
- возраста,
- пола

Цистатин С: диагностический и прогностический потенциал

Субклиническая ХБП – сХБП

(subclinical chronic kidney disease - sCKD)

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

Повышенный сыв. цистатин С ≥ 1,0 мг/л.

Риски развития:

- Клинической ХБП,
- CC3

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

ъShlipak 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

 $> 0.5 \text{ MF/}\pi$

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-CBioanalysis (2018) 10(5), 377-384

Субклиническая ХБП

Сывороточный креатинин в норме Цистатин С в сыворотке или плазме ≥ 1,0 мг/л.

Субклиническое ОПП

Сывороточный креатинин в норме Цистатин С в моче > 0.5 мг/л

sCysC - предиктор ОПП: мета-анализ

30 проспективных исследований в 15 странах, n= 4247, ОПП развилось у 982 (23,1%).

		Чувствительность	Специфичность	
Time Время	Study number	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)	AUROC (95% CI)
All settings 0 h При поступлении	12	0.79 (0.70, 0.86)	0.82 (0.74, 0.88)	0.88 (0.84, 0.90)
1–12 h	9	0.75 (0.70, 0.80)	0.72 (0.68, 0.76)	0.80 (0.76, 0.83)
24 h	16	0.82 (0.69, 0.90)	0.83 (0.76, 0.89)	0.89 (0.86, 0.92)
48 h	7	0.76 (0.60, 0.88)	0.87 (0.76, 0.93)	0.89 (0.86, 0.92)
1-6h after cardiac surgery	5	0.73 (0.65, 0.80)	0.68 (0.62, 0.74)	0.77 (0.73, 0.80)
12–24h after cardiac surgery	6	0.85 (0.72, 0.92)	0.80 (0.68, 0,89)	0.90 (0.87, 0.92)

sCysC может быть жизненно перспективным маркером для скрининга ОПП sCysC could be a vital promising marker to screen out AKI.

Yong Z, Pei X, Zhu B, Yuan H, Zhao W. Predictive value of serum cystatin C for acute kidney injury in adults: a meta-analysis of prospective cohort trials. Sci Rep. 2017 Jan 23;7:41012.

uCysC - предиктор развития субклинического ОПП и тяжести его исходов

n = 510, новорожденные и дети, поступили в ОИТ.

Связь uCysC со смертностью в ОИТ, AUC ROC

Исходный уровень - 0,76;

Максимальный - 0,81

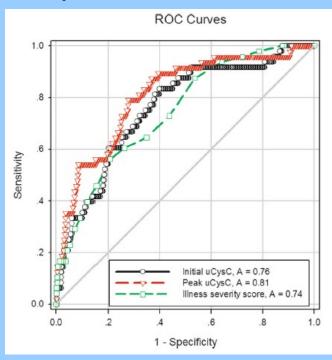
25,5% пациентов - uCysC(+)/OПП(-)

Риск смертности в первую неделю - повышен в 9,3 раз по сравнению с группой СуsC(-)/ОПП(-)

При uCysC(+)/ОПП (-) пребывание в ОИТ в 2,8 раз дольше.

Субклиническое ОПП может развиваться без детектируемой утраты ренальных функций. « uCysC положительное субклиническое ОПП» связано с худшими клиническими исходами.

uCysC - предиктор субклинического ОПП



ROC curves for the ability of the initial and the peak uCysC) to predict severe AKI) in critically ill neonates and children. Severe AKI was defined as Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) stages 2 and 3

Fang F et al. Subclinical acute kidney injury is associated with adverse outcomes in critically ill neonates and children. Crit Care. 2018 Oct 10;22(1):256.

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: С-ОПП Septic Acute Kidney Injury: S-AKI



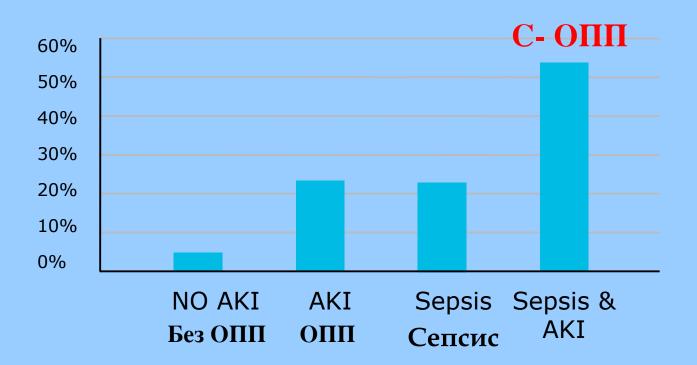
Синдром, одновременно соответствующий критериям сепсиса и ОПП.

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.

Смертность при ОПП, сепсисе и С-ОПП





Патофизиология развития С-ОПП: от сепсиса к ОПП

Традиционная концепция:

при сепсисе системная гипотензия ведет к ренальной ишемии, Что ведет к острому тубулярному некрозу и, в итоге, к гипоперфузии.

Однако:

Развитие C-OПП происходит и при отсутствии гипоперфузии и при нормальной или повышенной скорости кровотока

Современная концепция:

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

Патофизиология развития С-ОПП: от ОПП к сепсису

ОПП нарушает функции дистальных органов за счет стимулирования оксидативного стресса; воспаления, активации лейкоцитов, утраты васкулярных функций, апоптоза и др.

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

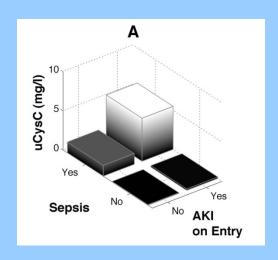
Уремия ведет *к дисфункции иммунной системы*, связанной с нарушениями транспорта лейкоцитов, Проницаемости сосудов и регуляции цитокинов.

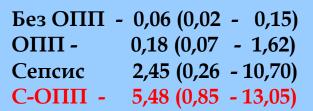
Уровни и-цистатина С (мг/л) у критических пациентов с ОПП и С-ОПП

+ OПП

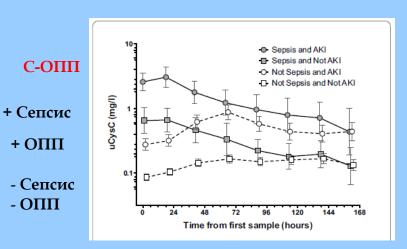
- ОПП

При поступлении





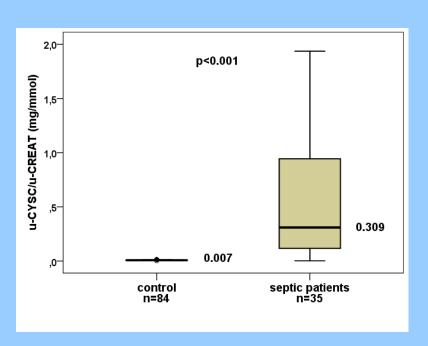
Динамика и-цистатина С



«Не исключено, что повышение и-цистатина С при сепсисе отражает ранние стадии развития тубулярной дисфункции, когда ОПП, определяемое согласно гломерулярной дисфункции (AKIN), еще не диагностируется».

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):R85.

Уровни и-цистатина С при сепсисе



Контроль С-ОПП (n=43)

u-Цис С
мг/л) 0,06 (0,04-0,09) 0,91 (0,28-3,25)

u-Цис С/u-Кр
(мг/моль) 6,5 (5,3-7,8) 309,6 (123,1-1010,8)

При С-ОПП и-цистатин С повышен в 15 раз, соотношение и-Цис С/u-Кр в 44 раза

Резкое повышение u-цистатина С может свидетельствовать о раннем развитии тубулярной дисфункции еще до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании критериев RIFLE и AKIN.

Szirmay B, Kustan P, Horvath-Szalai1 Z et al. Novel automated immune turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C determinations. Bioanalysis (2018) 10(5), 377–384

ПСП предиктор прогрессирования септического субклинического ОПП (с-суб-ОПП) в клиническое с-ОПП

N=38, поступили с сепсисом, сыв. креатинин – норма, тубулярный маркер NGAL – норма, наблюдение – 5 дней, с-суб-ОПП развилось у 21 пациента (91.3%).

Пограничные уровни ПСП для раннего прогнозирования развития септического субклинического ОПП

Дни.	ПСП (пг/мл	Чувствительность %	Специфичность
1.	708.0	82	52
2.	1283.0	55	80
3.	872.0	57	64
5.	1262.0	59	89

При поступлении с сепсисом положительная динамика ПСП и тубулярного маркера в течение нескольких дней прогнозирует развитие септического субклинического ОПП

Shimoyama Y et al. Presepsin and platelet to lymphocyte ratio predict the progression of septic subclinical acute 68 kidney injury to septic acute kidney injury: a pilot study. BMC Res Notes. 2022 Jun 20;15(1):212.

Септическое острое повреждение почек

Маркеры для диагностики



Биомаркеры критических состояний

- ПСП самый маркер развития сепсиса, при мониторинге быстро отражает эффективность терапии;
- ПКТ и СРБ поздние маркеры сепсиса, при мониторинге отражают эффективность терапии со значительной задержкой.

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

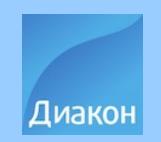
- Цистатин С при измерении в моче ранний маркер тубулрной дсфункции; при измерении в сыворотке или в плазме крови гломерулярной.
- При поступлении критических пациентов рекомендуется комлексное измерение этих биомаркеров и их дальнейший мониторинг.

Ранняя диагностика, прогнозирование и мониторинг септических и ренальных осложнений у критических пациентов.

Пресеспсин в сыворотке или в плазме крови Цистатин С в сыворотке крови и в моче



Цистатин С



Маркер для дифференциальной диагностики гломерулярной и тубулярной дисфункции



Иммунотурбидиметрический тест Измерение в сыворотке и в моче

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (Япония)



Точное количественное измерение

Пресепсин

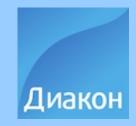
в цельной крови, сыворотке и плазме, за 17 минут

Один анализ – один картридж; 6 каналов для одновременного измерения в режиме «произвольный выбор»

Другие измеряемые параметры:

Прокальцитонин Высокочувствительный тропонин I; высокочувствительный СРБ, NTproBNP, KK-MБ, Миоглобин, Д-димер.

ДИАКОН



Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше



www.presepsintest.ru

sale@diakonlab.ru www.diakonlab.ru 142290, Пущино, МО, ул. Грузовая 1а.

Тел.: (495) 980 6339; 980 6338. Тел\факс: (495) 980 6679

117452, Москва,

Тел\факс: (495) 975-78-12