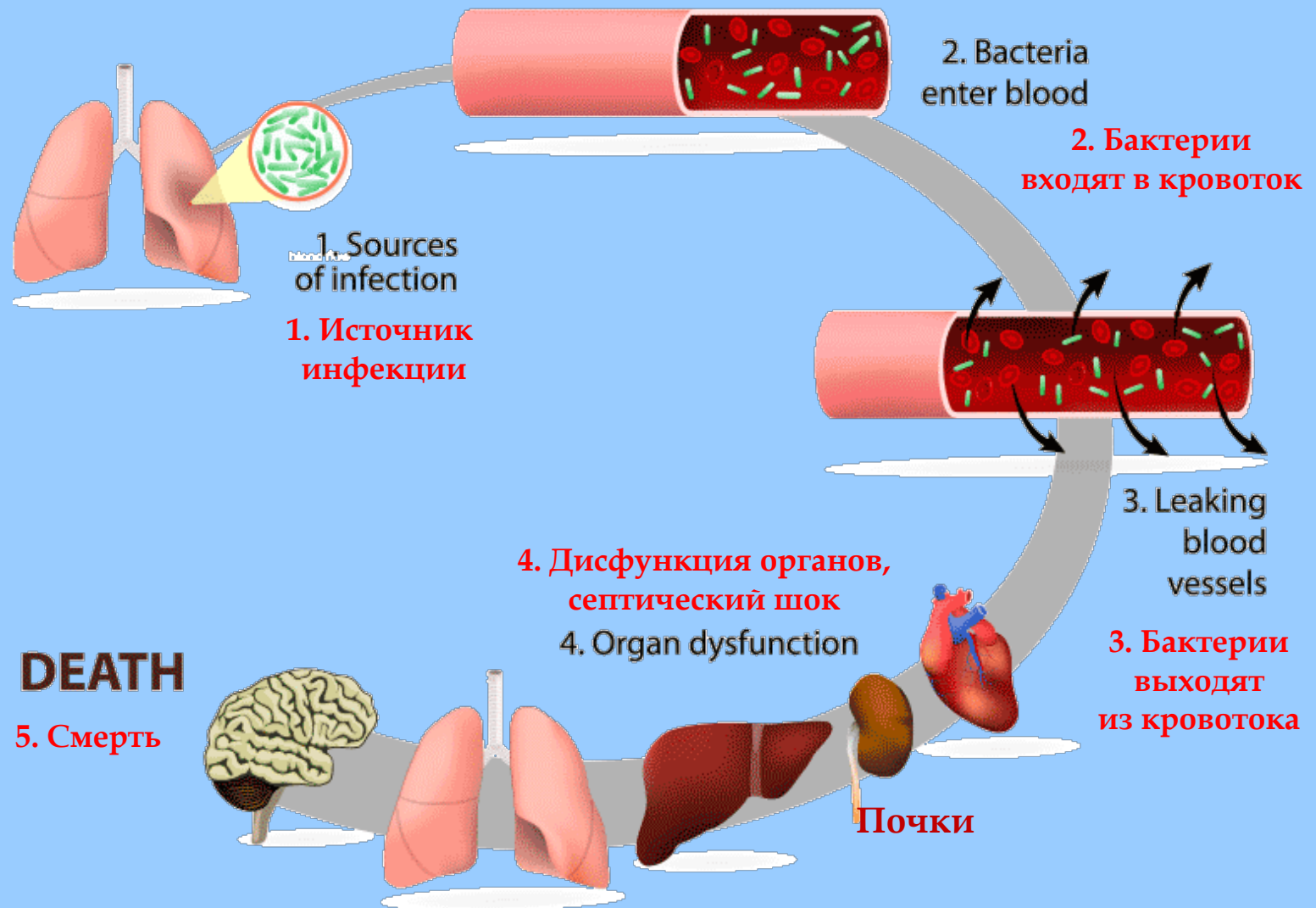




**СЕПТИЧЕСКОЕ ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК:  
ранняя комплексная диагностика сепсиса  
и гломерулярной и тубулярной дисфункции  
Вельков В.В., АО «ДИАКОН», 2019**

# Sepsis



# 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.**

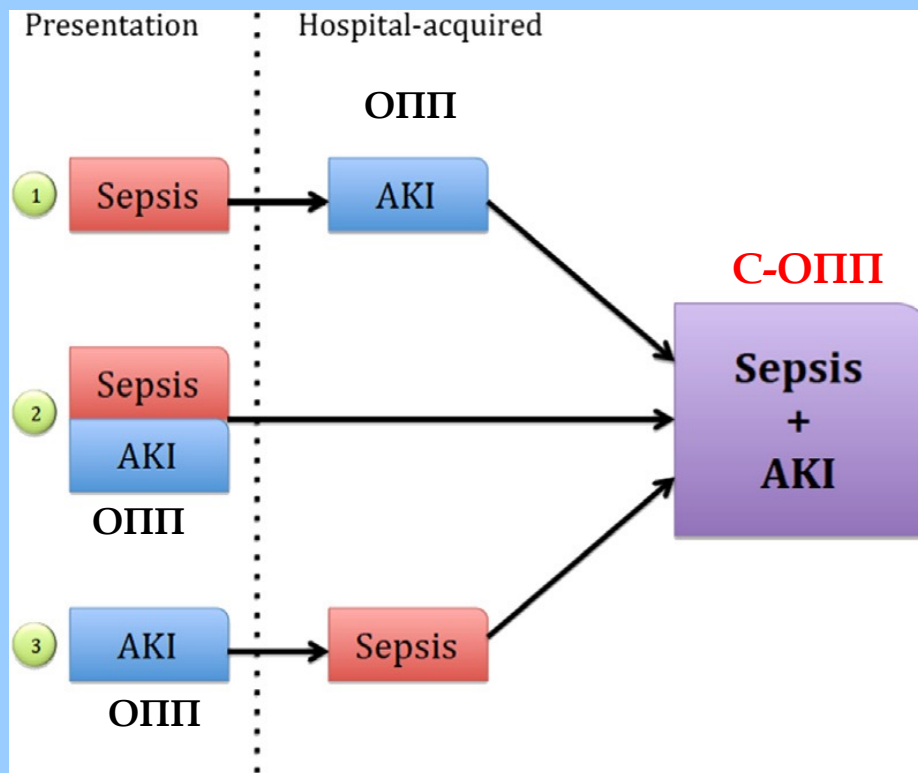
**Сепсис стимулирует развитие ОПП,  
ОПП – развитие сепсиса.**

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

# Развитие С-ОПП

При поступлении

Внутригоспитальное



ОПП развивается у ~ 50% пациентов с сепсисом  
Сепсис развивается у ~ 50% пациентов с ОПП



# Сепсис – причина ОПП

## Sepsis as a cause of AKI



# Сепсис – причина ОПП

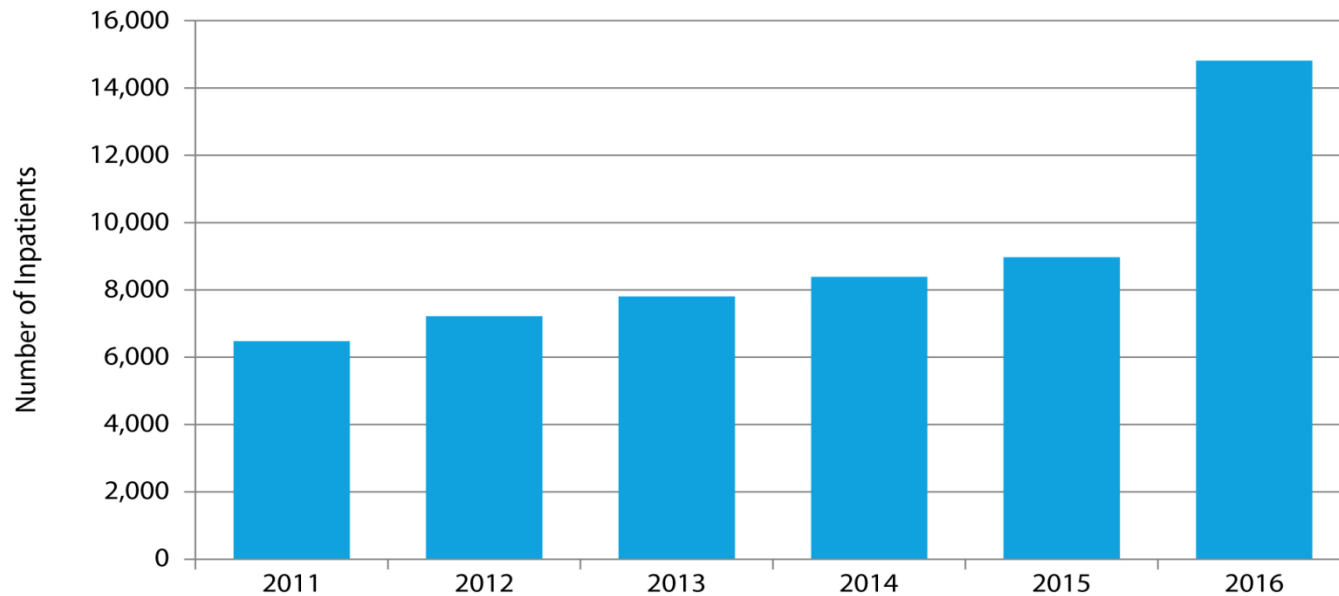
## Sepsis as a cause of AKI



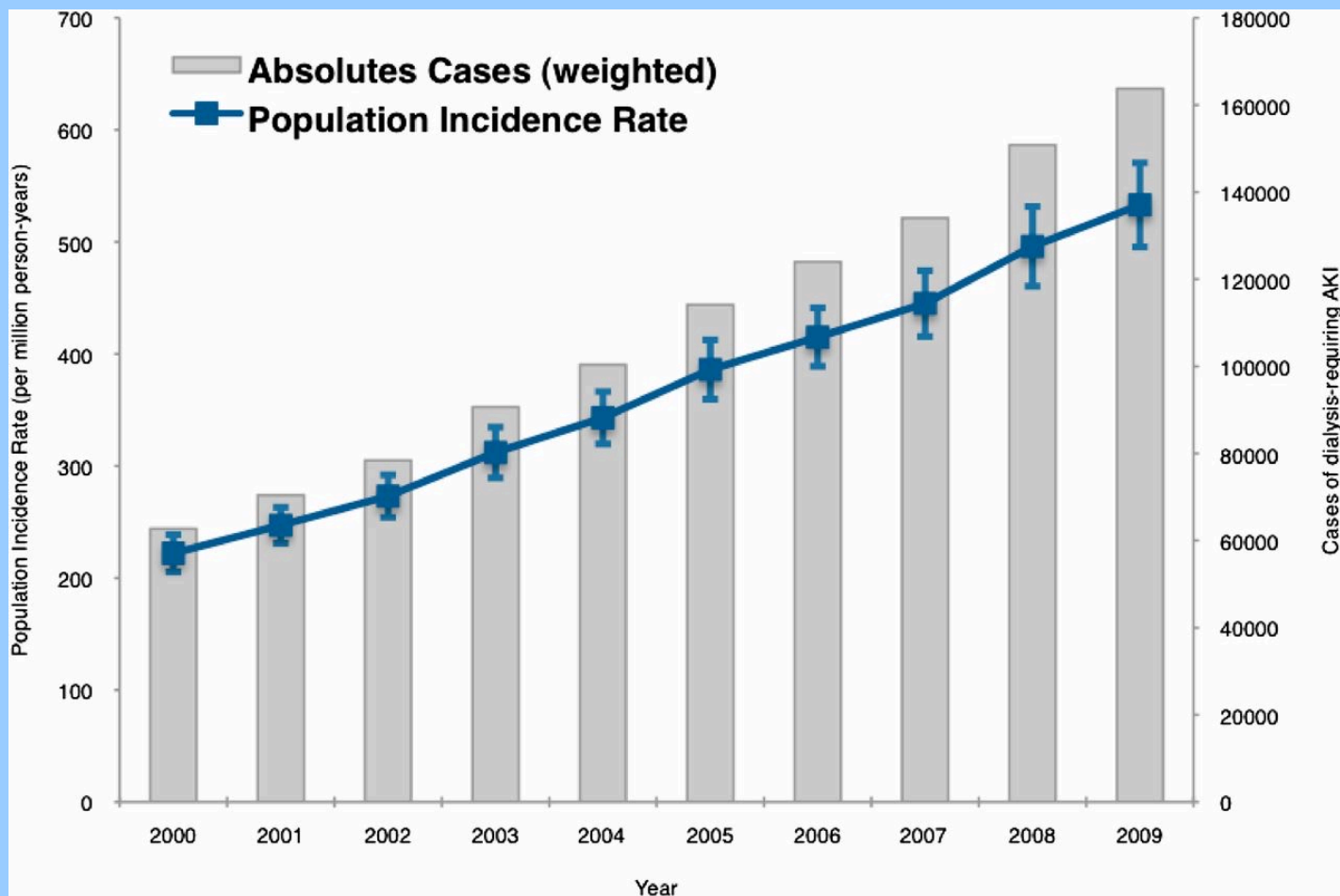


# Динамика сепсиса, США: 2011 - 2016

FIGURE 1: The trend in number of sepsis cases 2011 -2016

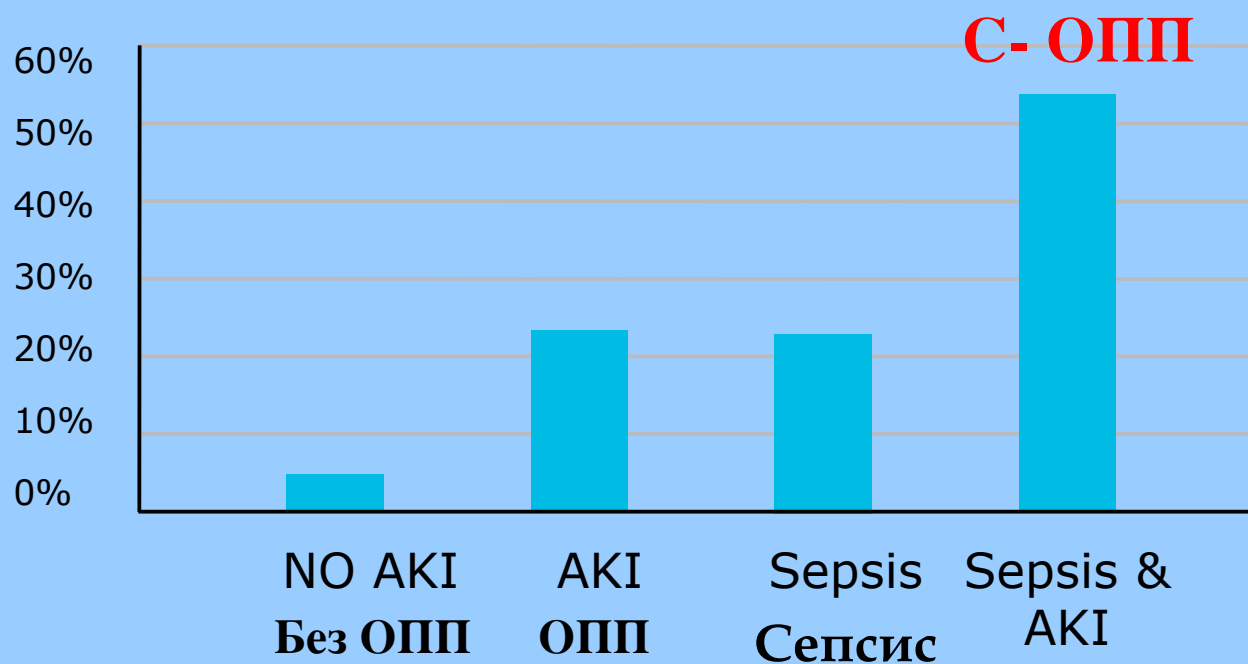


# Динамика ОПП, США: 2000-2009

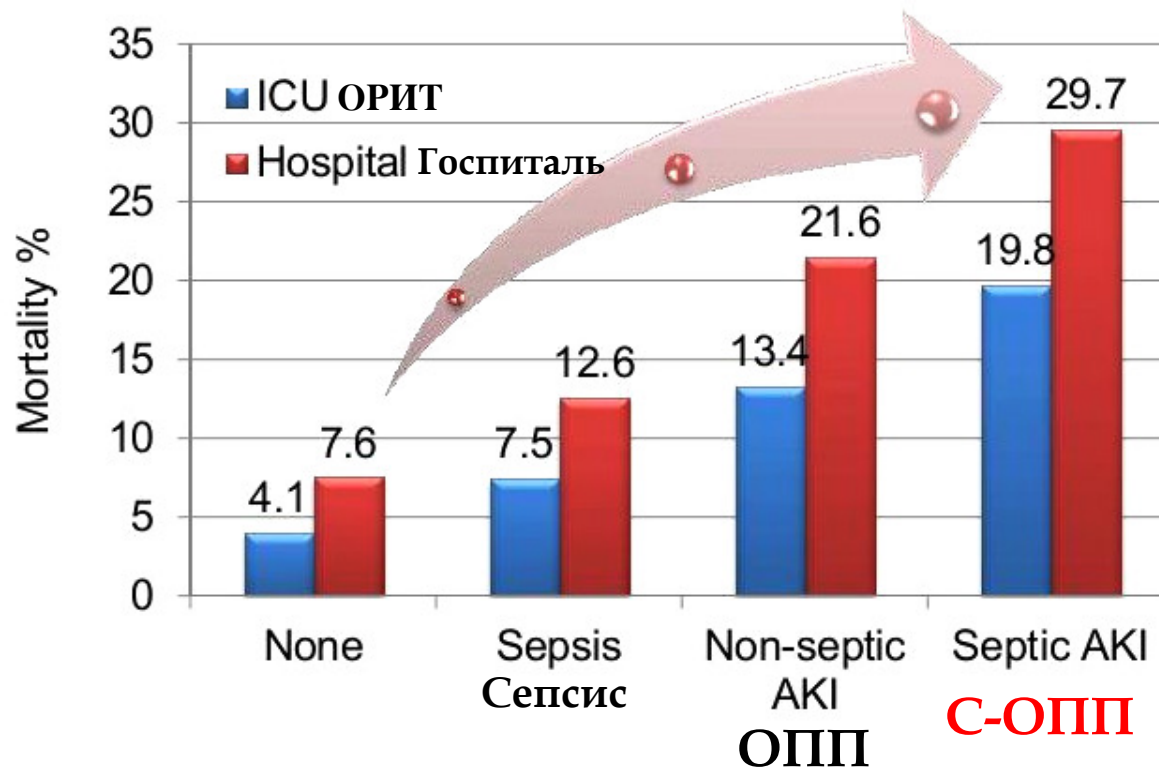




# Смертность при ОПП, сепсисе и С-ОПП



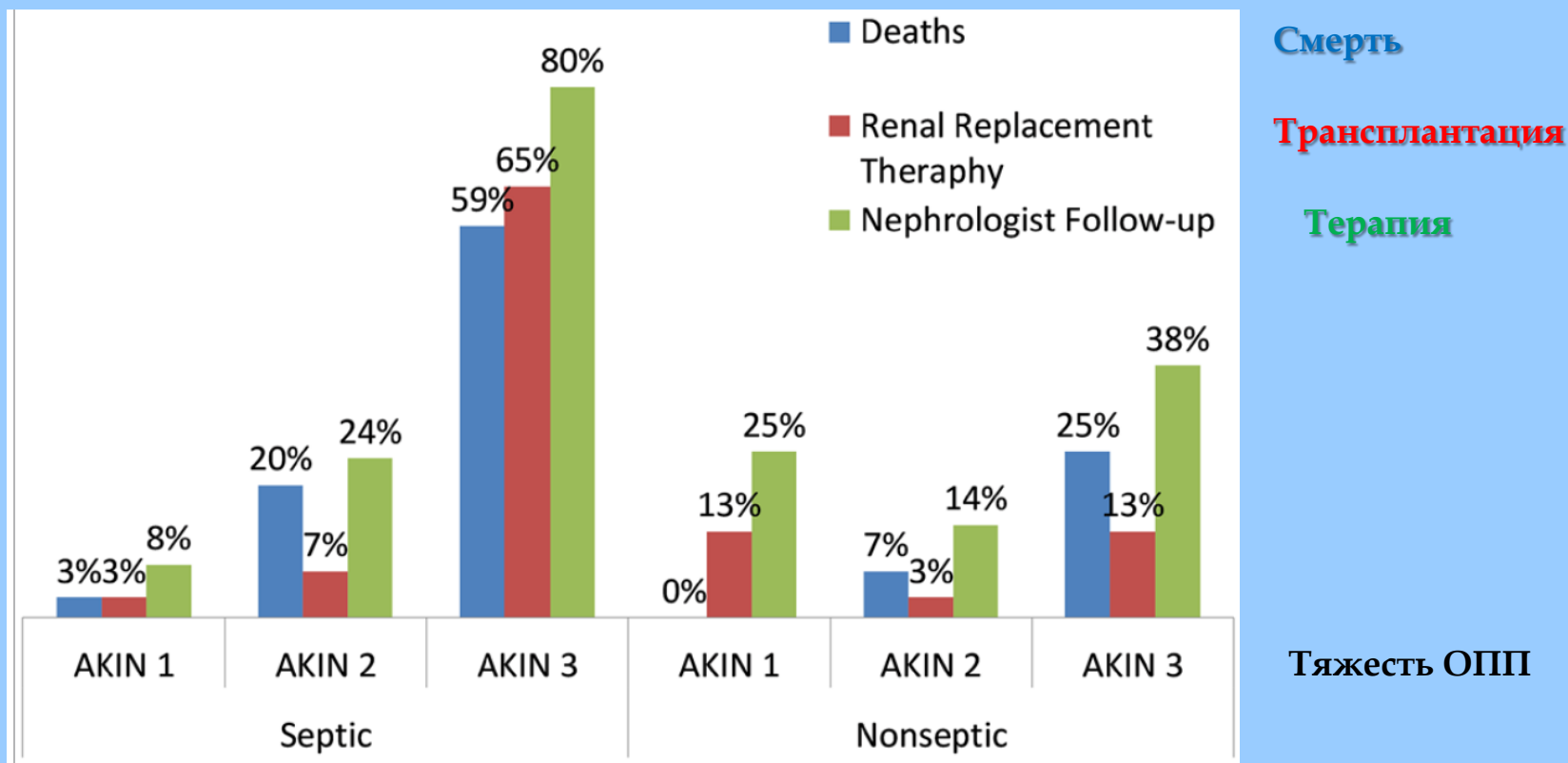
# Смертность при сепсисе, ОПП и С-ОПП



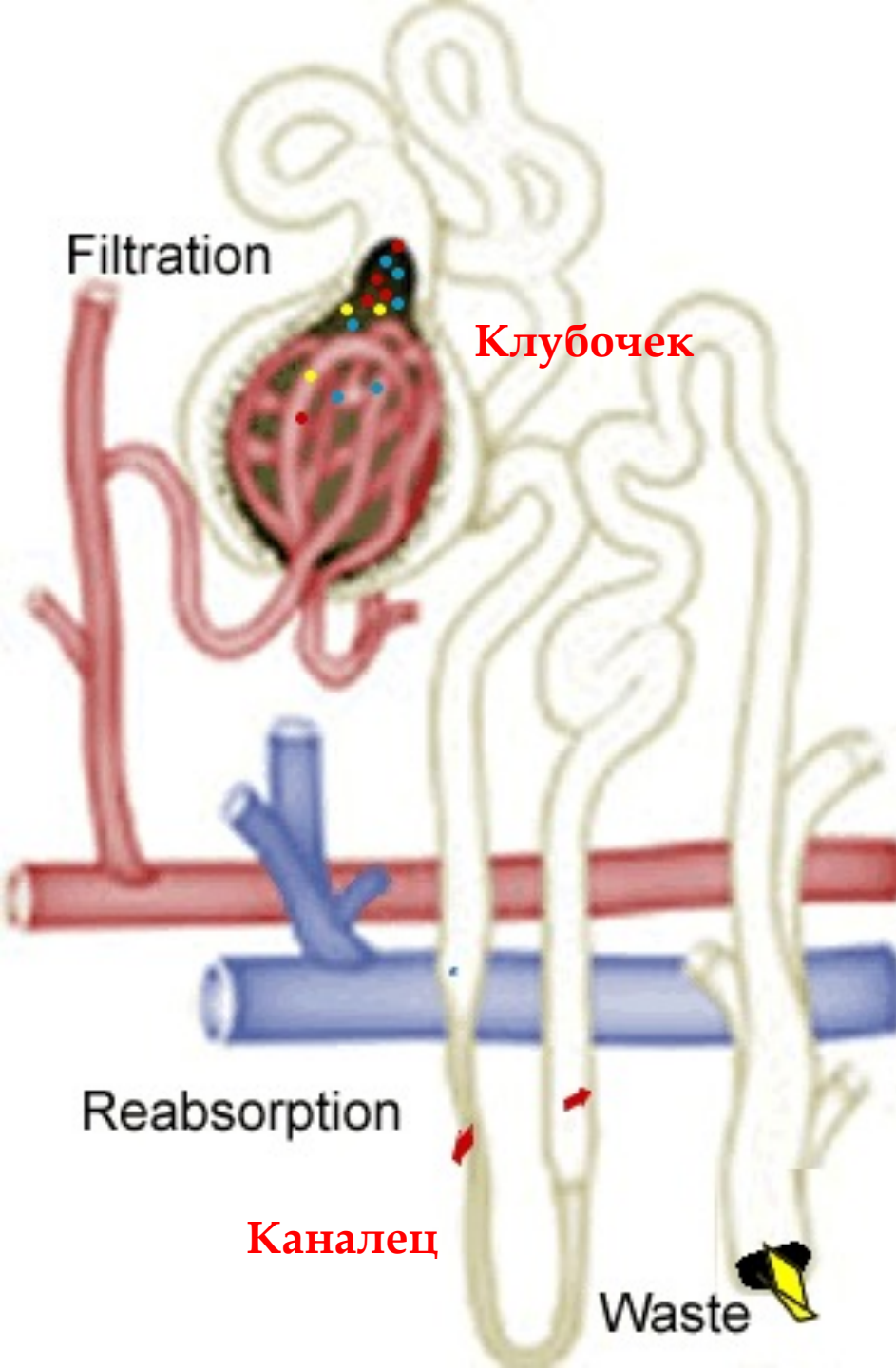
Bagshaw et al, CC 2008

..  
Bagshaw SM et al. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation. Crit Care. 2008;12(2):R4

# Факторы риска при сепсисе, С-ОПП и ОПП



Pinheiro KHE, et al. Risk factors and mortality in patients with sepsis, septic and non septic acute kidney injury in ICU. J Bras Nefrol. 2019 Sep 16.



Новая концепция  
развития ОПП и С-ОПП:  
«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»**

**Принципиальное отличие ОПП от ОПН:**

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

# ОПП: RIFLE & AKIN

## RIFLE

Bellomo R et al et ADQI.  
Crit Care 2004;8:204-212

|                                                                         | СКФ                                                                                           | Диурез                                   |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>Risk</b> Риск                                                        | ↑ Cr x 1,5 или ↓ СКФ >25%                                                                     | < 0.5мл/кг/ч x 6 ч                       |
| <b>Injury</b> Повреждение                                               | ↑ Cr x 2 или ↓ СКФ > 50%                                                                      | < 0.5мл/кг/ч x 12 ч                      |
| <b>Failure</b><br>Несостоятельность<br>(RIFLE-Fc)                       | ↑ Cr x 3 или ↓ СКФ > 75%<br>(или Cr ≥ 350 мкм/л при<br>быстром ↑ Cr ≥ 44 мкм/л)               | < 0.3мл/кг/ч x 24 ч<br>или анурия x 12 ч |
| <b>Loss</b><br>Потеря функции                                           | персистирующая ОПП = полная потеря<br>выделительной функции почек > 4 недель                  |                                          |
| <b>ESKD</b> (End Stage<br>Kidney Disease)<br>Терминальная<br>стадия ХПН | конечная стадия поражения почек = полная потеря<br>выделительной функции почек<br>> 3 месяцев |                                          |

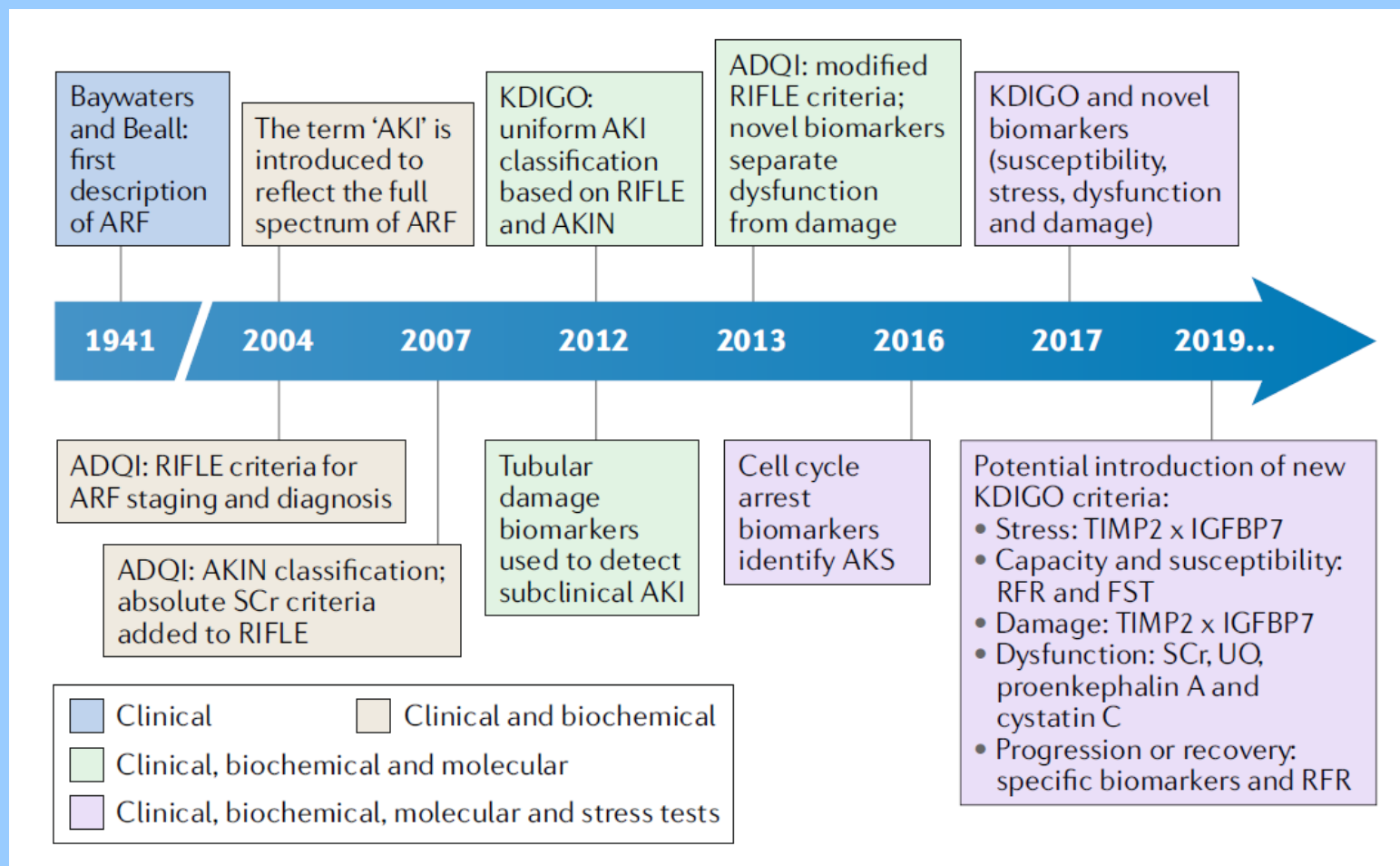
| Стадия   | Сывороточный Cr                                                                            | Диурез                                   |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>1</b> | ↑ Cr ≥ 26,4 мкмоль/л<br>или ↑ Cr x 1,5-2 раза                                              | < 0.5мл/кг/ч x 6 ч                       |
| <b>2</b> | ↑ Cr x 2-3 раза                                                                            | < 0.5мл/кг/ч x 12 ч                      |
| <b>3</b> | ↑ Cr x 3 и более раз<br>или Cr ≥ 354 мкмоль/л при быстром ↑<br>Cr ≥ 44 мкмоль/л<br>или ЗПТ | < 0.3мл/кг/ч x 24 ч<br>или анурия x 12 ч |

## AKIN

Mehta RL et al.  
Acute Kidney Injury Network  
Crit Care 2007;11: R31.

**Критерии основаны на показателях снижения гломерулярной функции**

# Эволюция определений ОПП



**IGFBP7 , insulin- like growth factor binding protein 7;**

**FST, furosemide stress test; RFR , renal functional reserve;**

**TIMP2, tissue inhibitor of metalloproteinases 2; UO, urine output.**

Howitt, S. H. et al. The KDIGO acute kidney injury guidelines for cardiac surgery patients in critical care: a validation study. BMC Nephrol. 19, 149-156 (2018).

# На пути к новым критериям ОПП: RIFLE + тубулярный биомаркер

No AKI      **ОПП нет**  
RIFLE-negative   **RIFLE отр.**  
Biomarker-negative   **Маркер отр.**

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

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

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

# Патофизиология развития С-ОПП: от сепсиса к ОПП

*Традиционная концепция:*

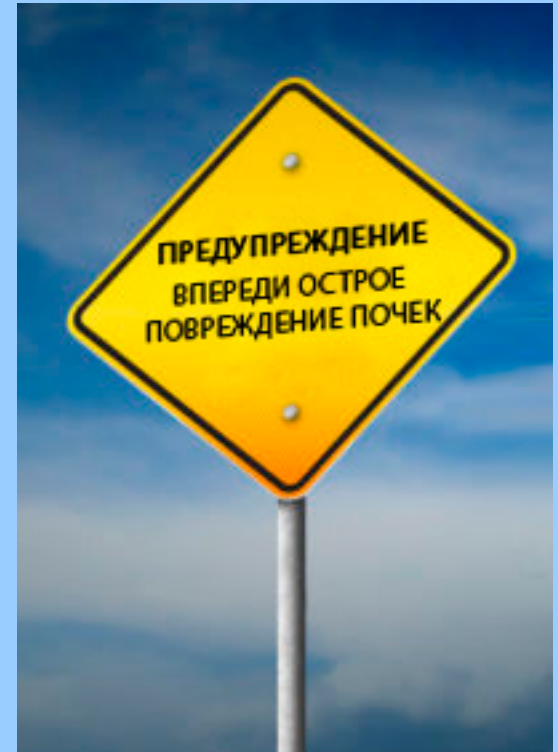
при сепсисе системная гипотензия ведет к ренальной ишемии, что ведет к острому тубулярному некрозу и, в итоге, к гипоперфузии

*Однако:*

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

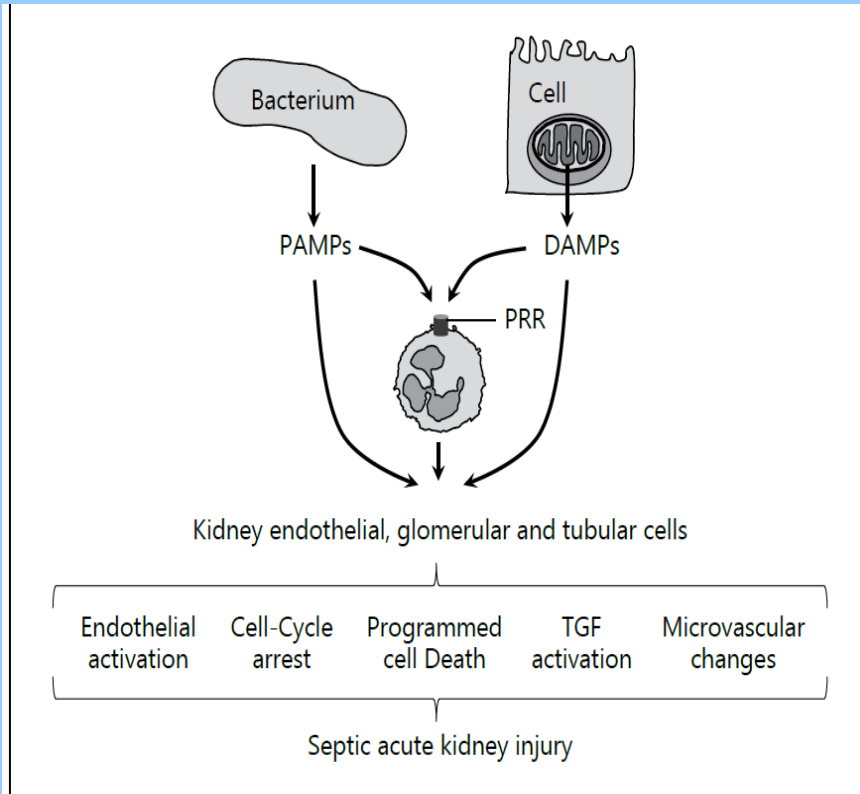
*Современная концепция:*

«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»





# От сепсиса к ОПП



**PAMPs - Pathogen-associated molecular patterns;**  
- Молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами

**DAMPs = damage-associated molecular patterns;**  
Молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждениями

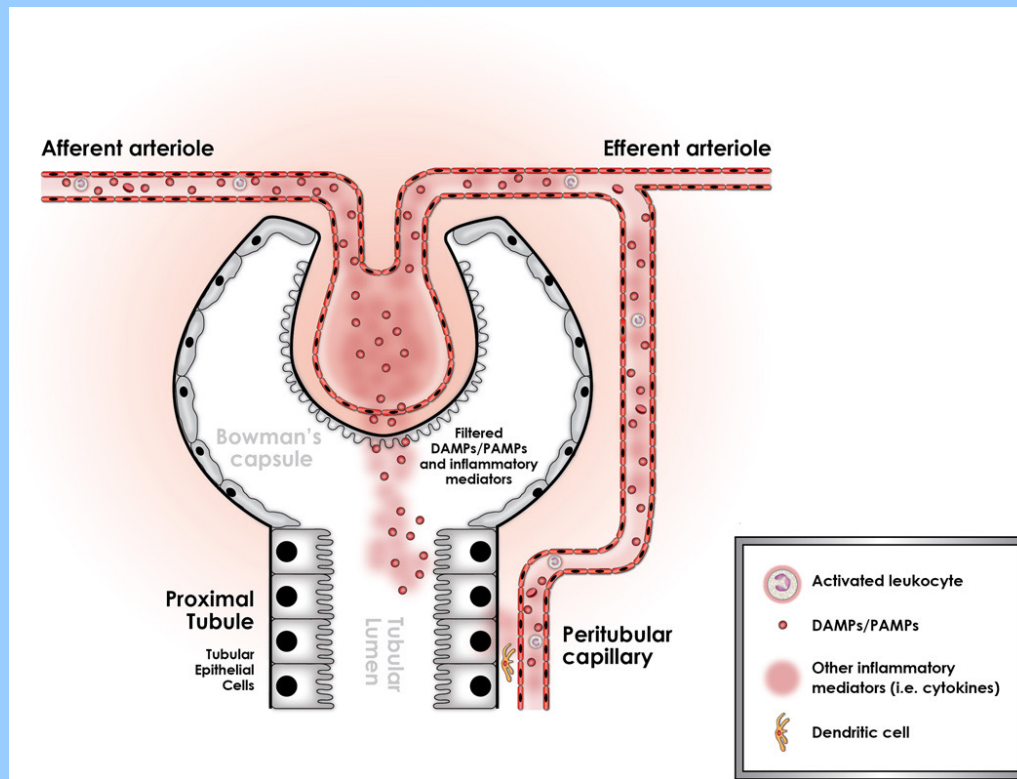
**PRR = pattern recognition receptors;**  
Паттерн-распознающие рецепторы

**TGF - tubuloglomerular feedback**  
- Тубулогломерулярная обратная связь

**Mårtensson J, Bellomo R. Pathophysiology of Septic Acute Kidney Injury**  
**Contrib Nephrol. 2016;187:36-46.**

# От сепсиса к ОПП

Воспаление, циркуляторная дисфункция, биоэнергетика  
и адаптация тубулярных клеток к повреждению



Homez H et al. Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics and the tubular cell adaptation to injury Shock. 2014 January ; 41(1): 3–11.

# От сепсиса к ОПП

## С-реактивный белок: друг, свидетель или враг?

СРБ: «двуликий» участник системного воспаления

Пентамер (мономер x 5)



Пентамер

*Анти*воспалительный *Провоспалительный*

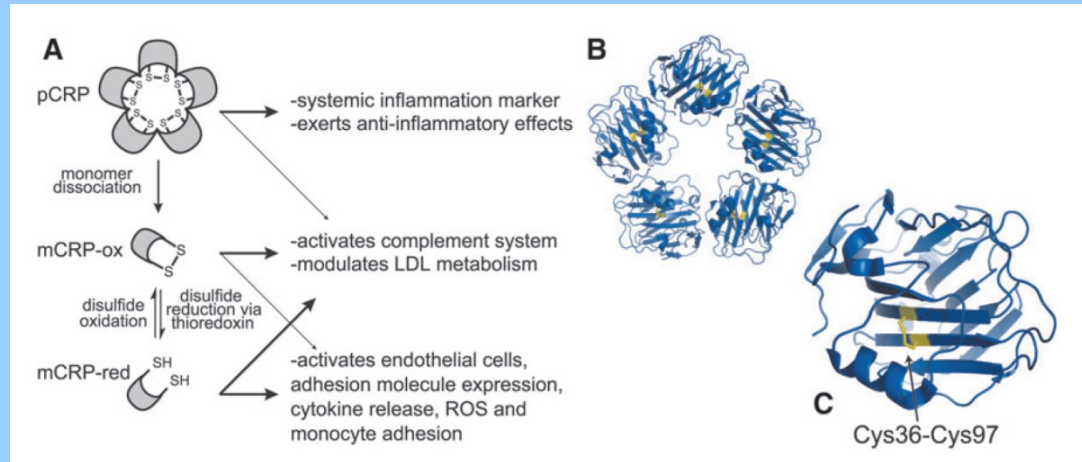
Мономер



Системное воспаление и повышение СРБ играют ключевую роль в развитии и прогрессировании ОПП

# СРБ: **пентамер** -> **мономер**

**п-СРБ** – противовоспалительный – узнавание и удаление инфекционных и повреждающих агентов: индукция фагоцитоза, активация комплемента по классическому пути, активация апоптоза...



Узнавание RAMP/DAMP -> диссоциация в **м-СРБ** – переход в провоспалительную форму в клетках: некротизированных, ишемических, подверженных апоптозу и на мембранах активированных клеток (тромбоциты, моноциты и эндотелий).

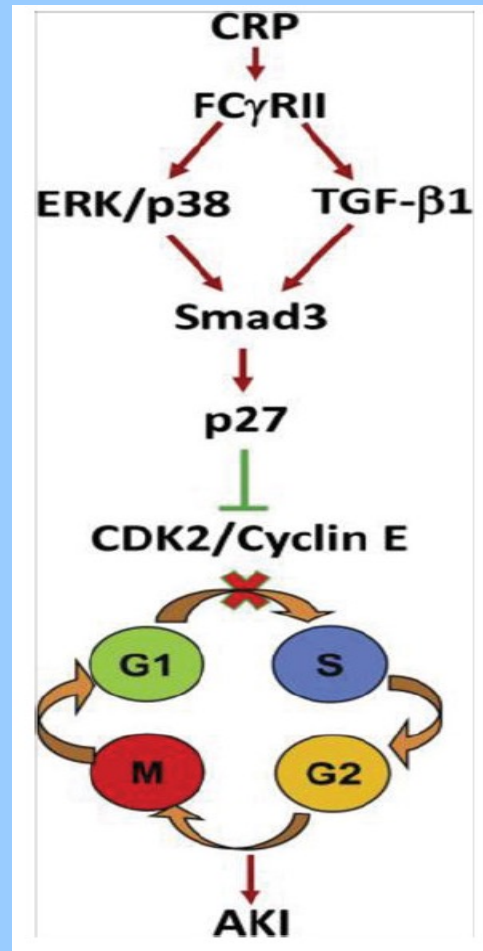
**м-СРБ** связывается с поврежденными тканями, направлено локализует в них провоспалительные реакции и амплифицирует (усиливает) их в конкретных местах повреждений – особенно в эпителии почечных канальцев

**Поврежденные канальцы начинают сами синтезировать м-СРБ, что инициирует и утяжеляет ОПП.**

Thiele JR et al. Dissociation of pentameric to monomeric C-reactive protein localizes and aggravates inflammation: in vivo proof of a powerful proinflammatory mechanism and a new antiinflammatory strategy. *Circulation* 2014;130(1):35-50

Jabs WJ, et al. The kidney as a second site of human C-reactive protein formation in vivo. *Eur J Immunol.* 2003;33(1):152-61.

# мСРБ инициирует ОПП за счет ингибирования регенерации тубулярного эпителия



СРБ активирует рецептор Smad3 путем стимулирования киназ TGF-β1 или ERK/p38 MAP,

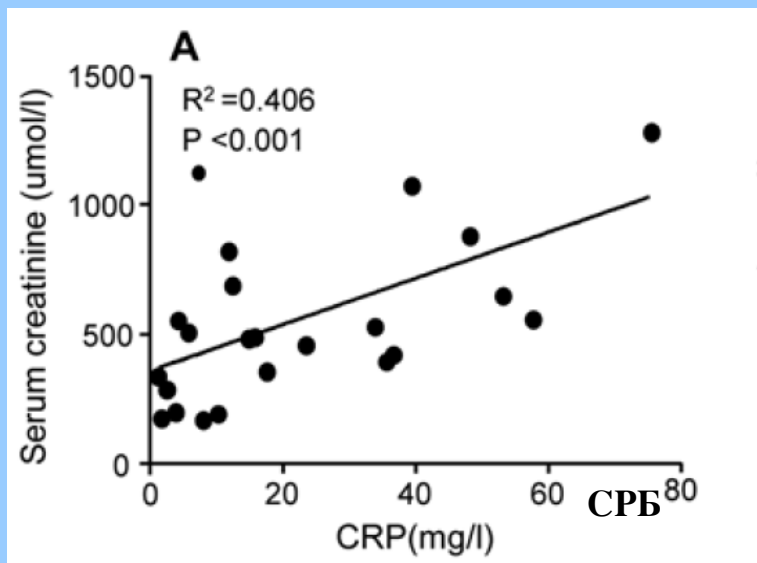
-что нарушает регуляцию p27,

- что ведет к остановке регенерации клеток тубулярного эпителия в фазе G1 из-за подавления активности циклина DK2/cyclin E

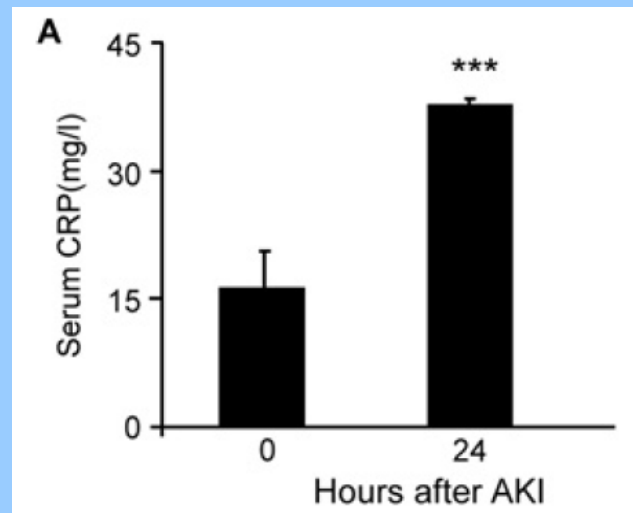
CRP activates Smad3 via both TGF-β1 or ERK/p38 MAP kinase-dependent mechanisms, which upregulates p27 to cause TEC growth arrest at the G1 cell cycle by suppressing CDK2/cyclin E activities.

# Ренальный синтез СРБ обостряет ОПП

Креатинин



Сывороточный СРБ



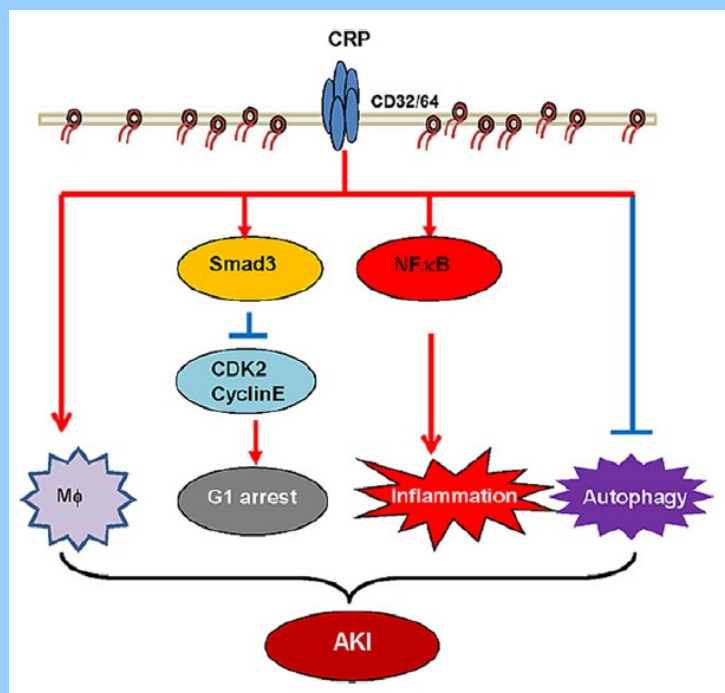
Часы после инициации ОПП

**«СРБ, синтезируемый в почках,  
ингибирует регенерацию некротизированных  
тубулярных эпителиальных клеток»**

Tang Y et al. C-reactive protein promotes acute kidney injury by impairing G1/S-dependent tubular epithelium cell regeneration. Clin Sci (Lond). 2014; 126: 645±659



# СРБ – медиатор ОПП



## SUMMARY AT A GLANCE

Accumulating evidence demonstrates that CRP is not only an inflammation biomarker, but also a mediator of AKI. Recent studies revealed that CRP may mediate AKI by promoting renal inflammation, autophagy, mitochondrial dysfunction, and importantly by impairing tubular epithelial cell regeneration. Thus, CRP can be used as a biomarker for AKI. It is also possible that targeting CRP may represent as a novel therapy for AKI.

Tang Y et al. Role of C-reactive protein in the pathogenesis of acute kidney injury. Nephrology 23, Suppl. 4 (2018) 50–52

**Какая доля повышения СРБ, синтезируемого в печени,  
отражает тяжесть сепсиса,**

**а какая, синтезируемая в почках, тяжесть ОПП?**

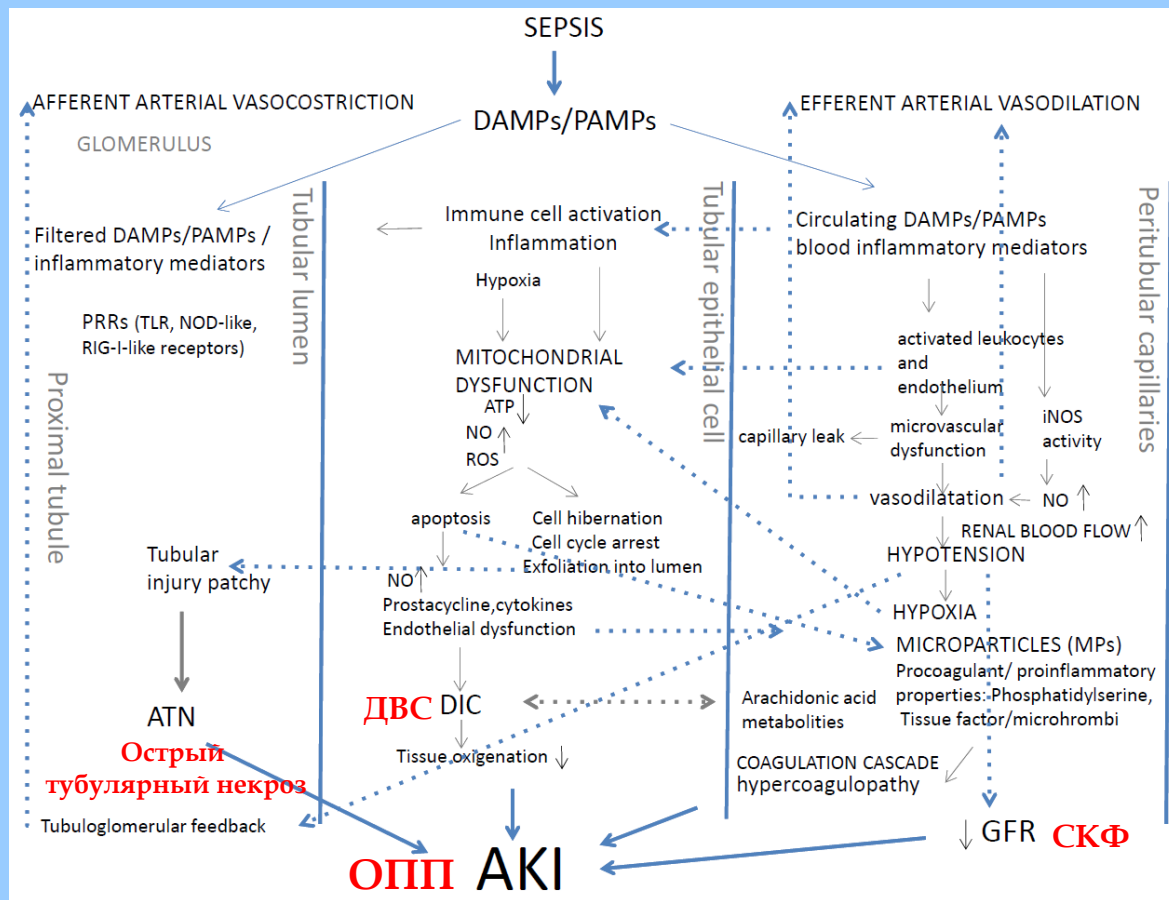
**Ответа пока нет.**

**Но чем выше СРБ – тем тяжелее С-ОПП, тем хуже прогноз.**

# Патофизиология ОПП, индуцированного сепсисом

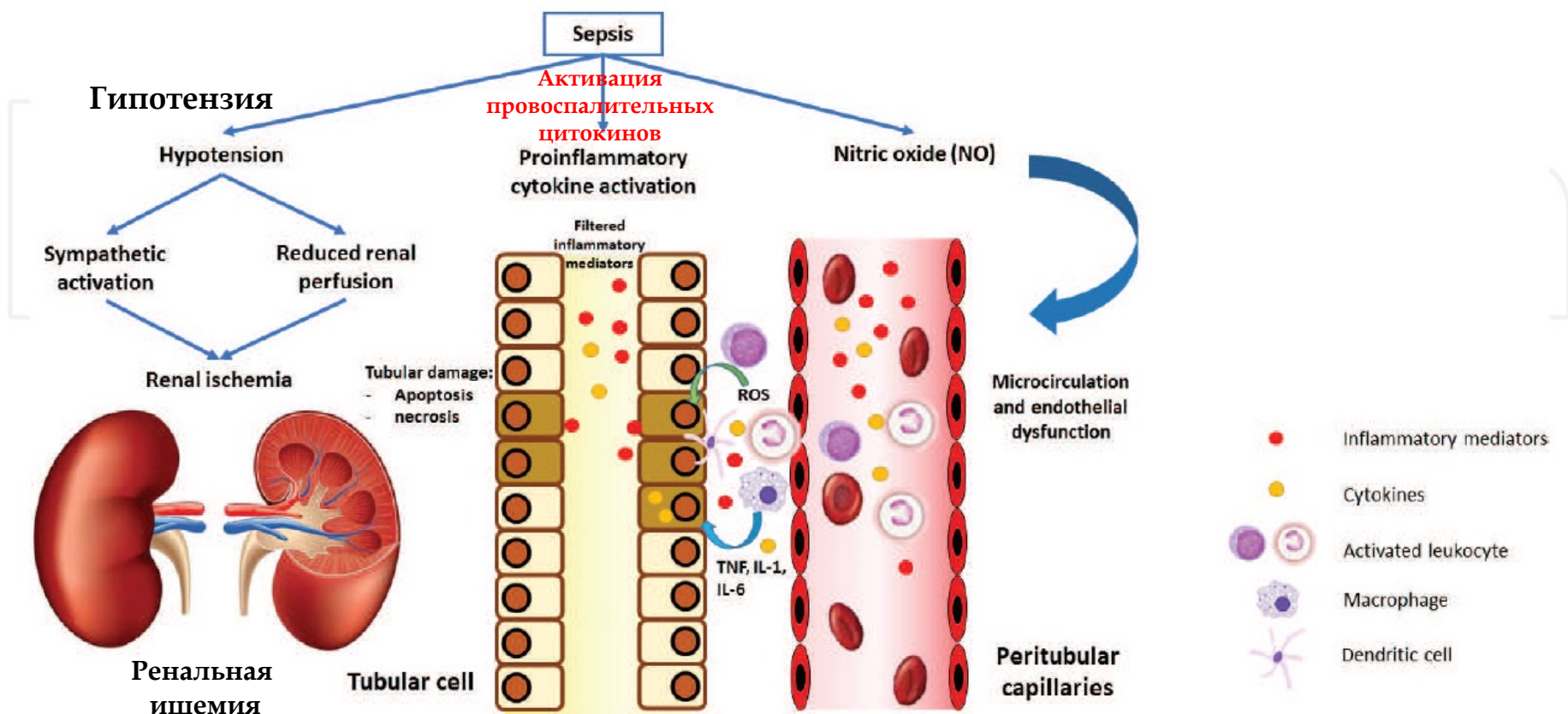
**Вазоконстрикция  
афферентной артериолы**

**Васолидация  
эфферентной артериолы**

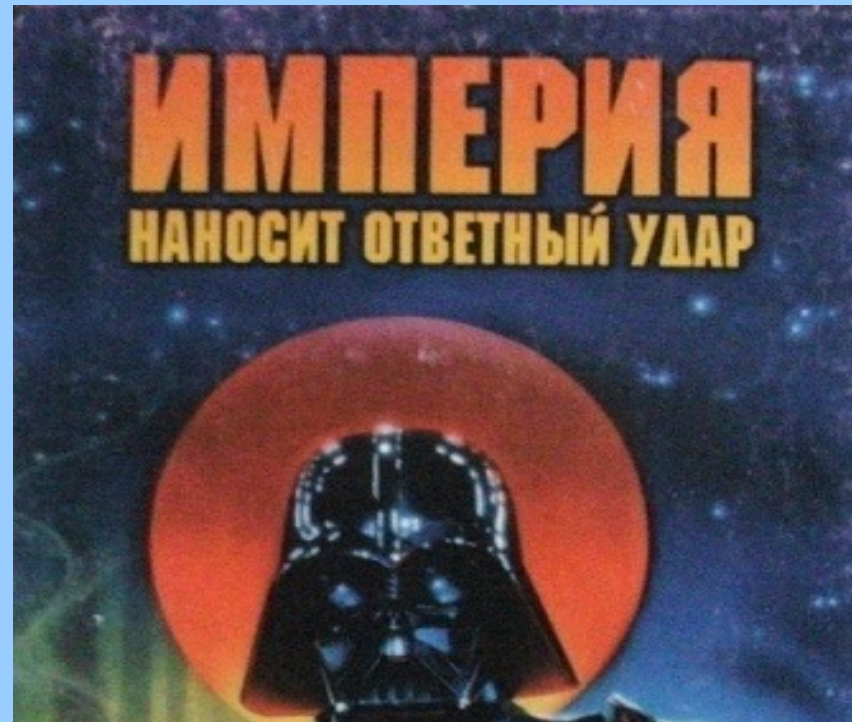


Umbro I et al. Recent advances in pathophysiology and biomarkers of sepsis-induced acute kidney Injury. J Infect. 2016 Feb;72(2):131-42.

# Патофизиология ОПП, индуцированного сепсисом







Clinical Science (2016) **131**, 3–12 doi: 10.1042/CS20160203

[Review Article](#)

## Urea, a true uremic toxin: the empire strikes back

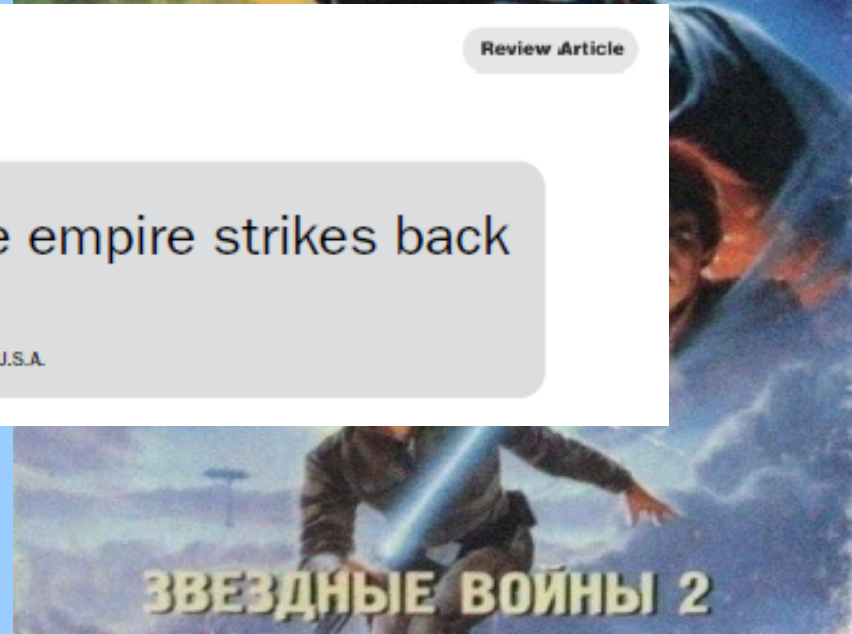
Wei Ling Lau\* and Nosratola D. Vaziri\*

\*Division of Nephrology and Hypertension, University of California Irvine, Orange, CA, U.S.A.

Ryder Windham

Based on the story by George Lucas  
and the screenplay by Leigh Brackett and Lawrence Kasdan

 SCHOLASTIC

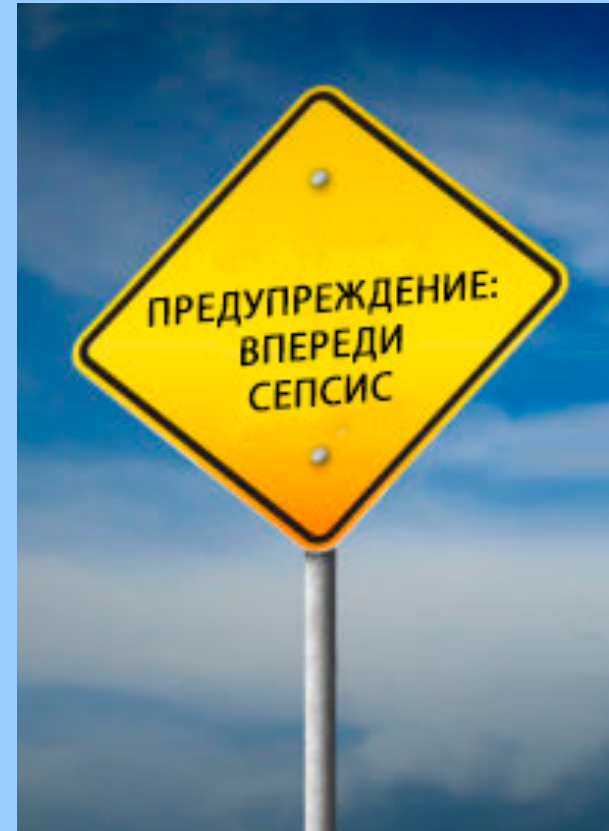


# Ответный удар: ОПП -> сепсис

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

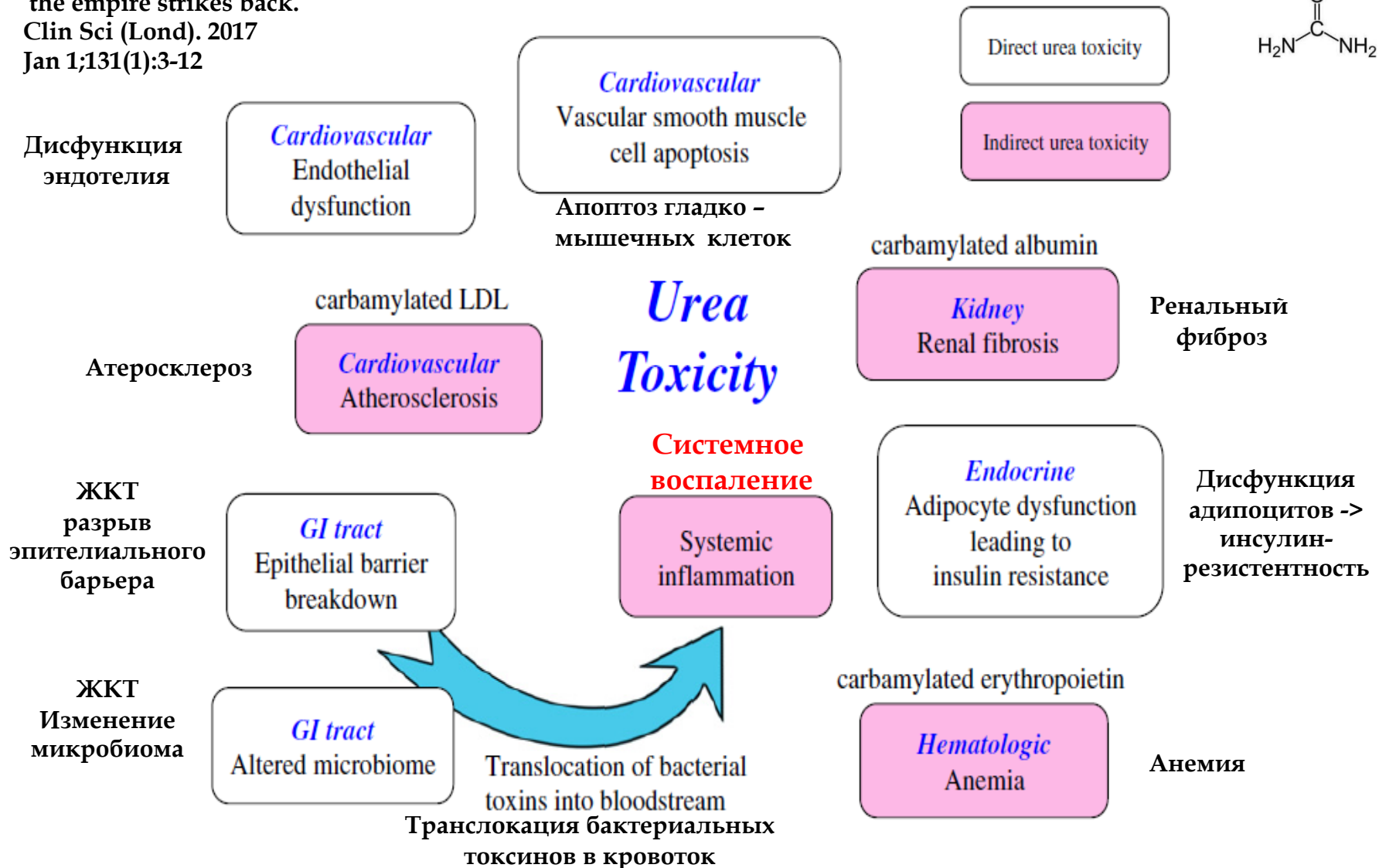
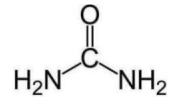
*Нарушение при ОПП желудочно-кишечного барьера приводит к бактериальной транслокации и bacteremia.*

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



# Прямое и опосредованное воздействие токсичности мочевины на различные системы органов

Lau WL, Vaziri ND. Urea, a true uremic toxin:  
the empire strikes back.  
Clin Sci (Lond). 2017  
Jan 1;131(1):3-12



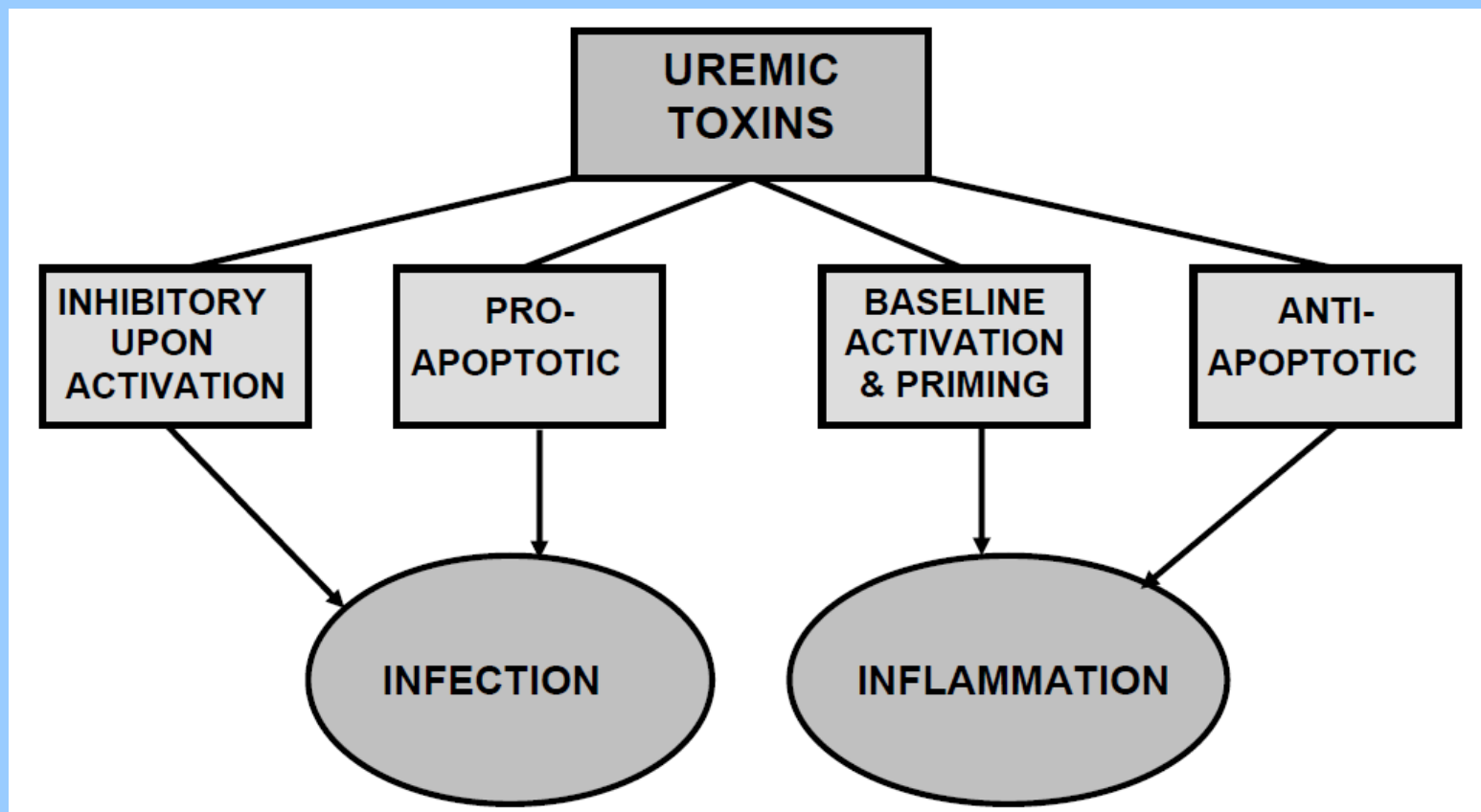


| Uremic toxin                                   | Functional disturbance                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>LMW Solutes</i>                             |                                                                                                                                                                                     |
| Phenylacetic acid (PAA)                        | Macrophages: inducible nitric oxide synthase ↓ [106];<br>PMNLs: oxidative burst, phagocytosis and integrin expression ↑;<br>apoptosis ↓ [49]                                        |
| Dinucleoside polyphosphates                    | Leukocytes: oxidative burst ↑ [107].                                                                                                                                                |
| Guanidino compounds                            | Monocytes/macrophages: pro- and anti-inflammatory [108–110]                                                                                                                         |
| Indoxyl sulfate                                | Endothel: E-selectin ↑ [111]                                                                                                                                                        |
| <i>P</i> -cresyl sulfate                       | Leukocytes: basal oxidative burst ↑ [112]                                                                                                                                           |
| Homocysteine (Hcy)                             | ICAM-1 ↑ [113]; damage of DNA [114] and proteins [115]                                                                                                                              |
| Methylglyoxal (MGO)                            | PMNLs: apoptosis ↑ [116], oxidative burst ↑ [117];<br>Monocytes: apoptosis ↑ [118]                                                                                                  |
| <i>Middle Molecules, Proteins</i>              |                                                                                                                                                                                     |
| Immunoglobulin light chains<br>(IgLCs)         | PMNLs: chemotaxis ↓, glucose uptake stimulation ↓, glucose uptake<br>basal ↑ [119]; apoptosis ↓ [47]                                                                                |
| Retinol binding protein (RBP)                  | PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓, apoptosis ↓ [120]                                                                                                                           |
| Leptin                                         | PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓ [121]                                                                                                                                        |
| Resistin                                       | PMNLs: chemotaxis ↓, oxidative burst ↓ [122]                                                                                                                                        |
| Tamm-Horsfall protein (THP)                    | PMNLs: (high concentrations) apoptosis ↓, chemotaxis ↓,<br>phagocytosis ↑; (low concentrations) chemotaxis ↑ [123]                                                                  |
| High-density lipoprotein (HDL)                 | Loss of anti-inflammatory properties in uremia [124,125]                                                                                                                            |
| <i>Protein Modifications</i>                   |                                                                                                                                                                                     |
| Glucose-modified proteins                      | PMNLs: chemotaxis ↑, glucose uptake ↑, apoptosis ↑ [48]                                                                                                                             |
| AGE-modified albumin                           | Leukocytes: activating, pro- atherogenic [126]                                                                                                                                      |
| AGEs                                           | Macrophages: TNF and IL-1 secretion ↑ [127]<br>Monocytes: Chemotaxis ↑ [128]                                                                                                        |
| Glycated collagen                              | PMNLs: Adhesion ↑ [129]                                                                                                                                                             |
| Advanced oxidation protein<br>products (AOPPs) | PMNLs and monocytes: oxidative burst ↑ [130]                                                                                                                                        |
| Oxidized low-density lipoproteins<br>(oxLDLs)  | Macrophage activation [131];<br>PMNLs and eosinophils: chemotaxis ↑, degranulation ↑ [132];<br>Regulatory T cells: proteasome activity ↓ → cell cycle arrest and<br>apoptosis [133] |
| Homocysteinylated albumin                      | Monocytes: adhesion ↑ [134]                                                                                                                                                         |

## Уремические токсины: функциональные повреждения

**Cohen G et al.  
Immune Dysfunction  
in Uremia –  
An Update.  
Toxins 2012, 4, 962-990**

# Разные уремические токсины могут оказывать антагонистические воздействия, приводящие к инфекциям и воспалению



**ОПП, индуцируемое  
нефротоксичными препаратами  
ОПП-ИНП**

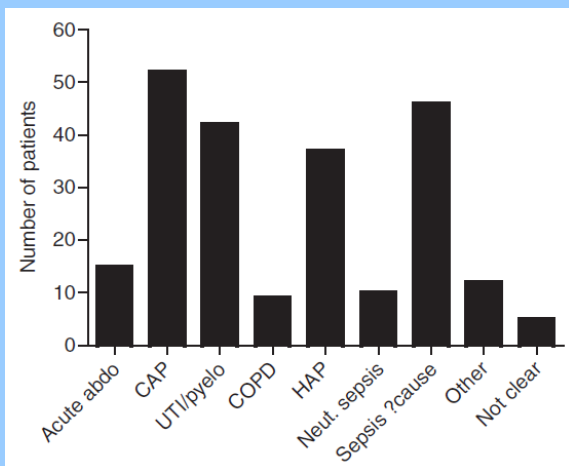
**DIKD - drug induced kidney disease**

# ОПП, связанное с гентамицином

ОПП-ИНП развился у 24,4% критических пациентов

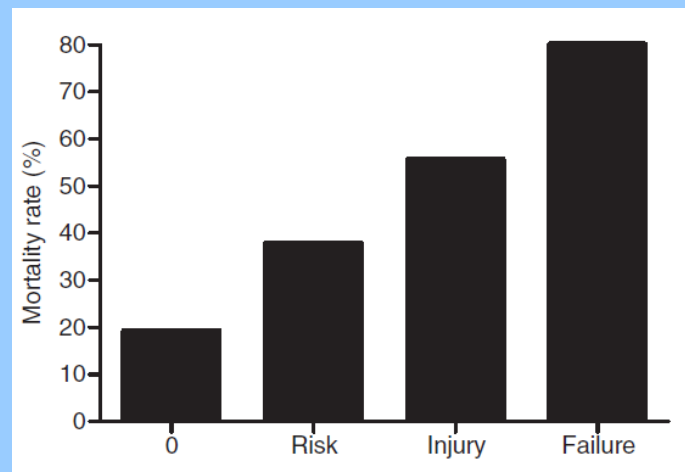
Тяжесть: Risk – у 17,7%, Injury – у 4,3%, Failure – у 2,4%

Диагнозы пациентов,  
получавших гентамицин



Acute abdo: acute abdomen; CAP: community acquired pneumonia; UTI/pyelo: complicated urinary tract infection/pyelonephritis; COPD: infective exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease; HAP: hospital acquired pneumonia, neut sepsis: neutropaenic sepsis, other: an indication outside microbiology guidelines, not clear: indication unclear from hospital case notes review

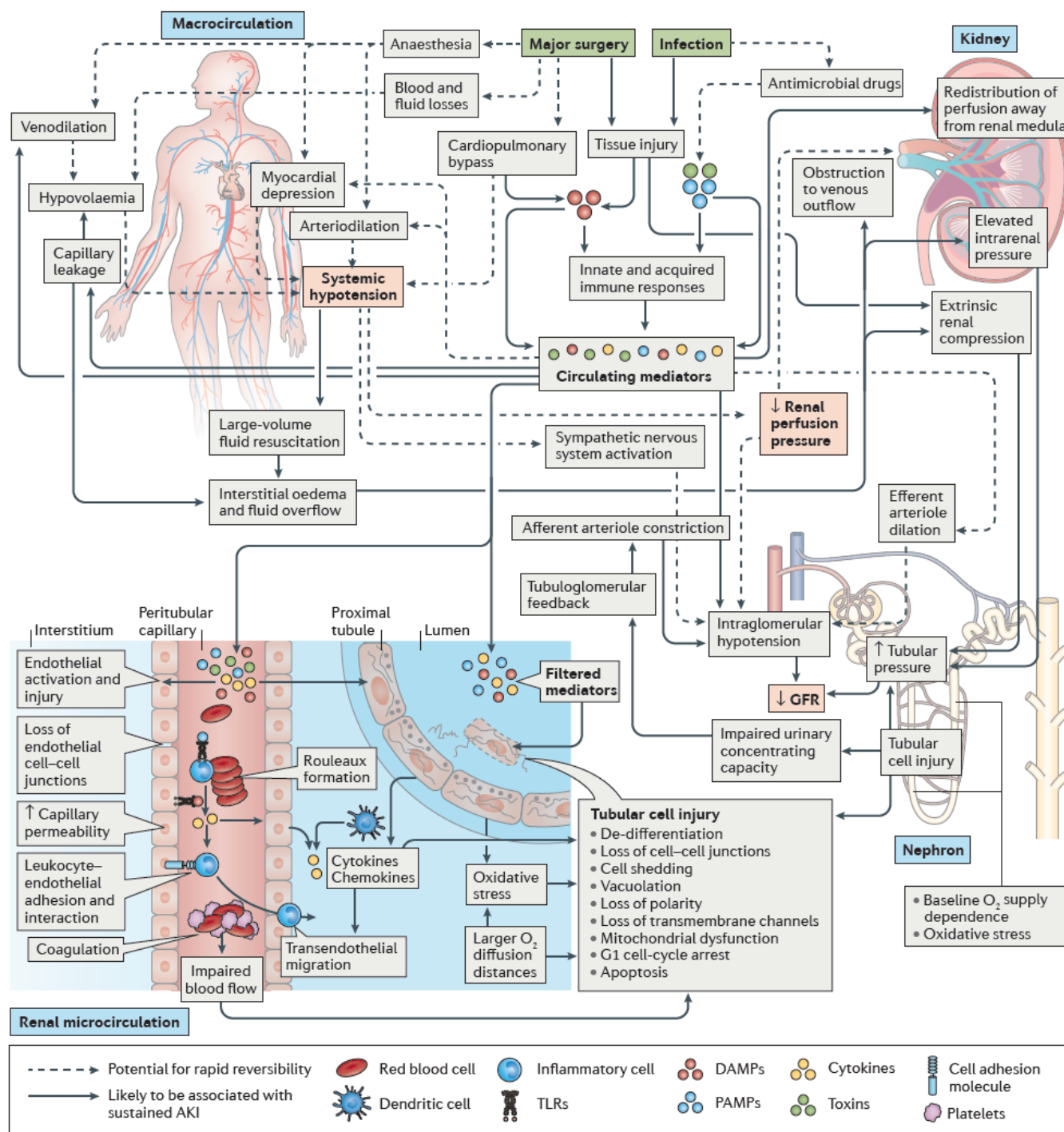
Смертность пациентов с ОПП,  
индуцированным гентамицином



**Нефротоксичные препараты повреждают  
гломерулярные и тубулярные функции.**

**При С- ОПП трудно установить причины  
его развития и утяжеления:**

- сепсис, -
- нефротоксичные препараты,
- то и другое?



Сепсис и хирургия ->

DAMPs и PAMPs ->

Медиаторы  
воспаления + СРБ ->

Антибиотики ->  
нефротоксичность ->

Системное  
воспаление ->

Тубулярное  
повреждение;

**ОПП**

Kellum JA, Prowle JR.  
Paradigms of acute kidney  
injury in the intensive  
care setting.  
Nat Rev Nephrol.  
2018 ;14(4):217-230

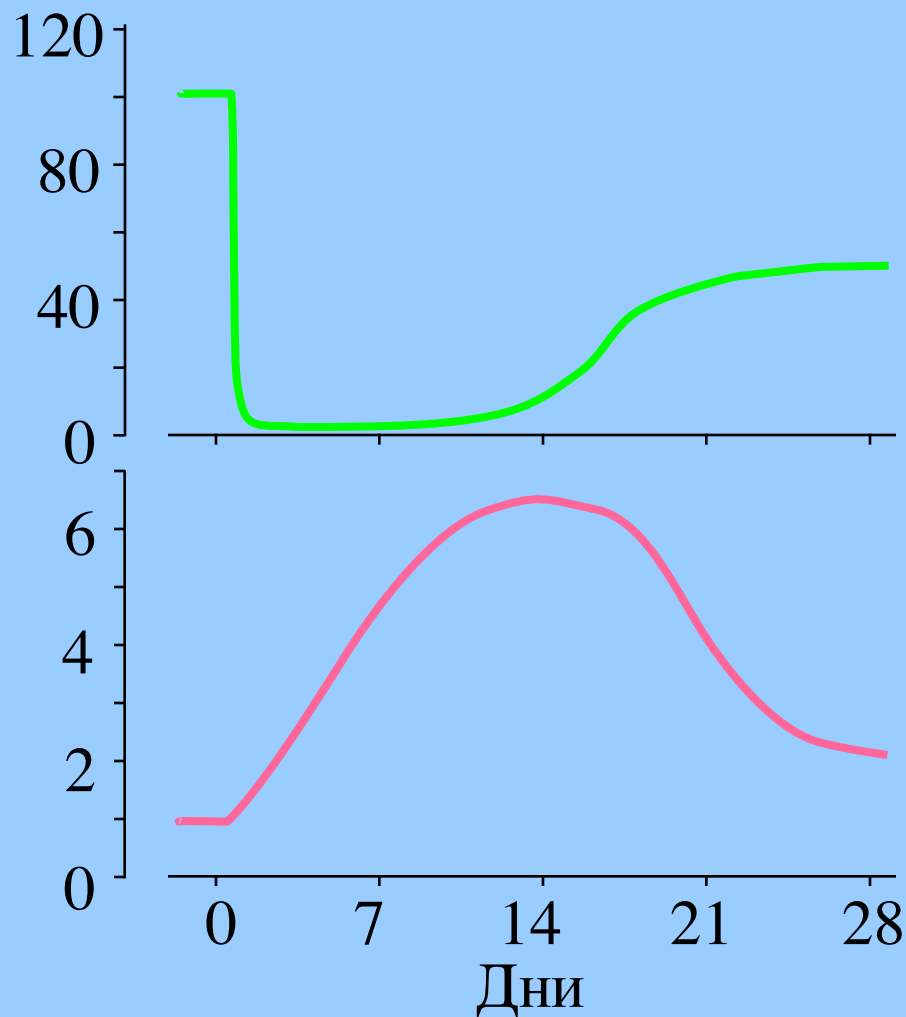


**Маркеры ОПП при сепсисе**

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

СКФ при развитии ОПП, мл/мин

Золотой  
стандарт;  
экзогенный  
маркер



Сывороточный  
креатинин  
(мг/дл)

# Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2).

## Три изоформы

**Мономер** (25 кДа), при ОПП

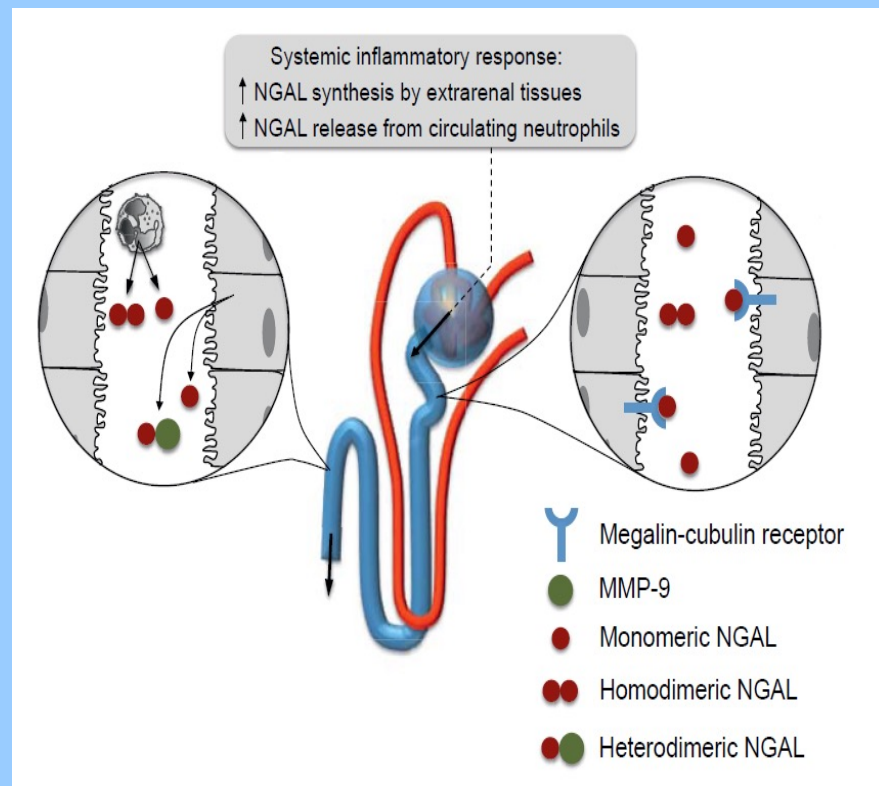
синтезируется преимущественно  
в канальцах и секретируется в мочу –  
u-NGAL (u-urinary)

**маркер тубулярной** дисфункции

**Гомодимер** (45 Кда), при ОПП и  
системных инфекциях синтезируется  
в крови (нейтрофилы) –

при инфильтрации макрофагов в  
почки секретируется их них в мочу

**Гетеродимер** – мономер, ковалентно  
связанный с желатиназой –  
синтезируется канальцах, сложно  
измерять



Wang Y, Bellomo R. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment. Nat Rev Nephrol. 2017 Nov;13(11):697-711

Matthieu Legrand  
Michael Darmon  
Michael Joannidis

## NGAL and AKI: the end of a myth?

## NGAL и ОПП: конец мифа?

Received: 1 August 2013  
Accepted: 2 August 2013  
Published online: 16 August 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM 2013

M. Legrand  
Department of Anesthesiology and Critical Care and Burn Center,  
Hôpitaux Universitaires St-Louis-Lariboisière, APHP, Paris,  
France

M. Legrand  
UMR S942 Inserm, Hospital Lariboisière, Paris, France

M. Legrand  
University Paris 7, Diderot, Paris, France

M. Darmon  
Medical ICU, Saint-Etienne University Hospital, Avenue Albert  
Raymond, Saint-Priest en Jarez 42270, France

M. Darmon  
Jacques Lisfranc Medical School, Saint-Etienne University, Saint-  
Etienne, France

M. Joannidis (✉)  
Medical Intensive Care and Emergency Unit, Department of  
Internal Medicine, Medical University Innsbruck, Anichstr. 35,  
6020 Innsbruck, Austria  
e-mail: michael.joannidis@i-med.ac.at  
Tel.: +43-512-50481404  
Fax: +43-512-50424199

### Abbreviations

AKI Acute kidney injury  
NGAL Neutrophil gelatinase-associated lipocalin  
RRT Renal replacement therapy

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), also called lipocalin-2, is a 25 kD protein of the lipocalin superfamily expressed and secreted by numerous cells including immune cells, hepatocytes and renal tubular cells [1]. Beyond its bacteriostatic activity, numerous observations have suggested that NGAL might act as a growth and differentiation factor in several cell types, including renal epithelia [2]. Report of a massive up-regulation of NGAL expression following renal tubular injury created interest in this molecule as a promising candidate to detect renal injury earlier and more reliably than conventional markers of renal function [3]. Hence, first investigations suggested urinary NGAL to be both highly sensitive and specific in predicting acute kidney injury (AKI) [4, 5]. Although some studies confirmed the excellent performance of urinary or plasma NGAL as a biomarker of AKI or renal replacement therapy (RRT) in larger unselected cohorts of critically ill patients [6, 7], substantial variation was observed across studies [8]. Additionally, several conditions were identified which may interfere with NGAL performance such as sepsis [9], COPD [10] or cardiac dysfunction [11] and act as confounding factors. Finally, the performance of NGAL appears to be influenced by age (superior prediction in children) [12], by sex and baseline renal function [13].

In the current issue of *Intensive Care Medicine*, Glassford et al. [14] provide additional insight into the nature of this biomarker. They examined results of urinary and plasma NGAL measurements with both research and commercially available assays characterized by different specificity for the molecular isoforms of NGAL with respect to their ability to detect AKI in a highly selected population of patients [14]. The authors concluded that both plasma and urinary NGAL assays detected different molecular forms of NGAL, each of them having limited predictive value for mortality, the need for RRT or the development of AKI.

# «Взлет и падение NGAL как маркера ОПП»

Blood  
Purification

## In-Depth Review

Blood Purif 2014;37:304–310  
DOI: 10.1159/000364937

Received: May 16, 2014  
Accepted: June 6, 2014  
Published online: August 21, 2014

## The Rise and Fall of NGAL in Acute Kidney Injury

Johan Mårtensson<sup>a,d</sup> Rinaldo Bellomo<sup>a–c</sup>

<sup>a</sup>Department of Intensive Care, Austin Hospital, and <sup>b</sup>Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, and <sup>c</sup>Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Vic., Australia;  
<sup>d</sup>Section of Anaesthesia and Intensive Care Medicine, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

### Key Words

Neutrophil gelatinase-associated lipocalin · Acute kidney injury · Intensive care · Inflammation

### Abstract

For many years, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) has been considered the most promising biomarker of acute kidney injury (AKI). Commercial assays and point-of-care instruments, now available in many hospitals, allow rapid NGAL measurements intended to guide the clinician in the management of patients with or at risk of AKI. However, these assays likely measure a mixture of different NGAL forms originating from different tissues. Systemic inflammation, commonly seen in critically ill patients, and several comorbidities contribute to the release of NGAL from haematopoietic and non-haematopoietic cells. The unpredictable release and complex nature of the molecule and the inability to specifically measure NGAL released by tubular cells have hampered its use as a specific marker of AKI in heterogeneous critically ill populations. In this review, we describe the nature and cellular sources of NGAL, its biological role and diagnostic ability in AKI and the increasing concerns surrounding its diagnostic and clinical value.

© 2014 S. Karger AG, Basel

### Introduction

The predictive and diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute kidney injury (AKI) has been assessed for more than a decade [1]. Such assessment was triggered by genomic and subsequent proteomic analyses showing that the NGAL protein was highly induced in animal kidneys and released in the urine following ischaemic or nephrotoxic insults [1, 2]. After the first promising validation study in humans [3], NGAL was for several years considered the 'troponin' of the kidney [4]. However, unlike myocardial infarction, AKI is rarely triggered by ischaemia. Instead, the underlying pathophysiology is characterized by a complex interaction between predisposing chronic illnesses, haemodynamic disturbances, nephrotoxic insults and inflammatory responses leading to tubular cell injury and eventually a fall in glomerular filtration rate [5]. Adding to this complexity is the fact that the NGAL molecule is produced by a number of tissues in different molecular forms [6, 7]. Indeed, the inability to distinguish the specific molecular forms produced by the kidney from other forms released by non-renal tissues has hampered its use as a reliable biomarker of AKI in the critically ill patient.

Системное воспаление и различные коморбидности, обычно наблюдаемые у критических пациентов, способствуют высвобождению NGAL из гематопозитических и не-гематопозитически клеток.

Такое непредсказуемое высвобождение NGAL, комплексная природа его молекул и недоступность измерения NGAL, специфически высвобождаемого из канальцев, препятствует использованию NGAL как специфического маркера для диагностики ОПП в гетерогенной популяции критически больных.

Systemic inflammation, commonly seen in critically ill patients, and several comorbidities contribute to the release of NGAL from haematopoietic and non-haematopoietic cells. The unpredictable release and complex nature of the molecule and the inability to specifically measure NGAL released by tubular cells have hampered its use as a specific marker of AKI in heterogeneous critically ill populations.

KARGER

© 2014 S. Karger AG, Basel  
0253-5068/14/0374-0304\$39.50/0

E-Mail karger@karger.com  
www.karger.com/bpu

Prof. Rinaldo Bellomo, MD, FRACP, FCICM  
Department of Epidemiology and Preventive Medicine  
Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre  
Monash University, Melbourne, VIC 3004 (Australia)  
E-Mail rinaldo.bellomo@monash.edu

# Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)

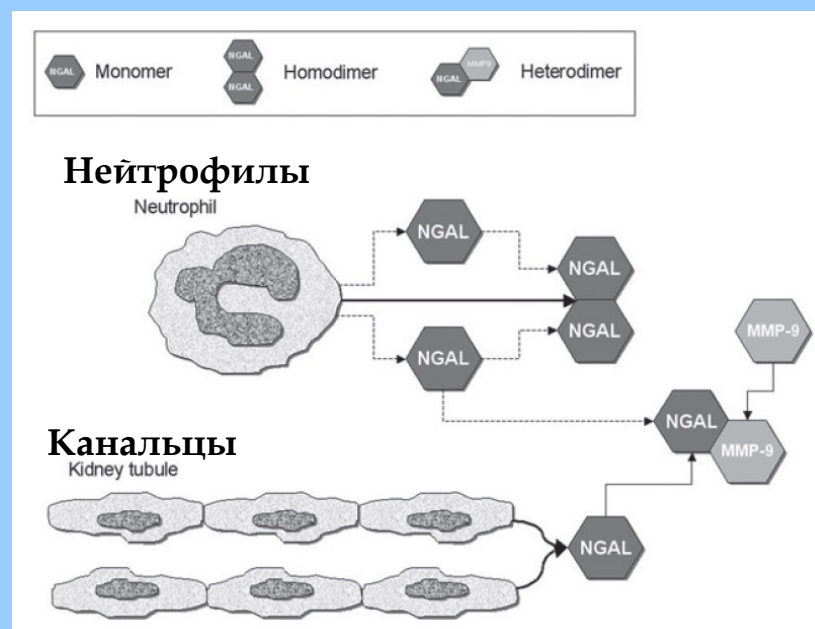
Липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (липокалин-2).

## Три изоформы

**Мономер** (25 кДа), при ОПП  
синтезируется преимущественно  
в канальцах и секретируется в мочу –  
u-NGAL (u-urinary)  
**маркер тубулярной** дисфункции

**Гомодимер** (45 Кда), при ОПП и  
системных инфекциях синтезируется  
в крови (нейтрофилы) –  
при инфильтрации макрофагов в  
почки секретируется их них в мочу

**Гетеродимер** - мономер, ковалентно  
связанный с желатиназой –  
синтезируется канальцах, сложно  
измерять



Lippi G et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): the laboratory perspective  
Clin Chem Lab Med 2012;50(9):xxx-xxx



При ОПП, связанном с кардиохирургией, NGAL отражает воспаление, но **не** ренальную дисфункцию

При поступлении в ОИТ - NGAL в плазме в (нг/мл):  
без ОПП - 37,9 при ОПП - 48,8.

99% pNGAL из нейтрофилов.

NGAL ренального происхождения - 0,9%.

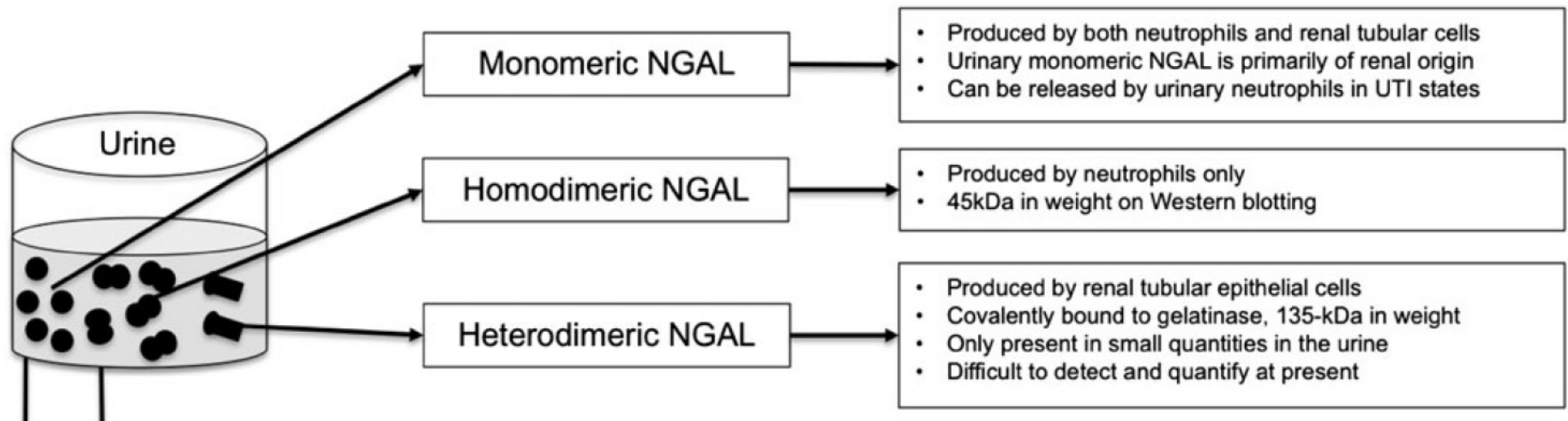
Различий в соотношений изоформ NGAL  
без ОПП и при ОПП не выявлено

*Plasma NGAL is an indirect and inaccurate marker of  
AKI shortly after CPB. During cardiac surgery with CPB  
plasma NGAL is mostly derived from activated neutrophils*

Passov et al. The origin of plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin in cardiac surgery.  
BMC Nephrology (2019) 20:182

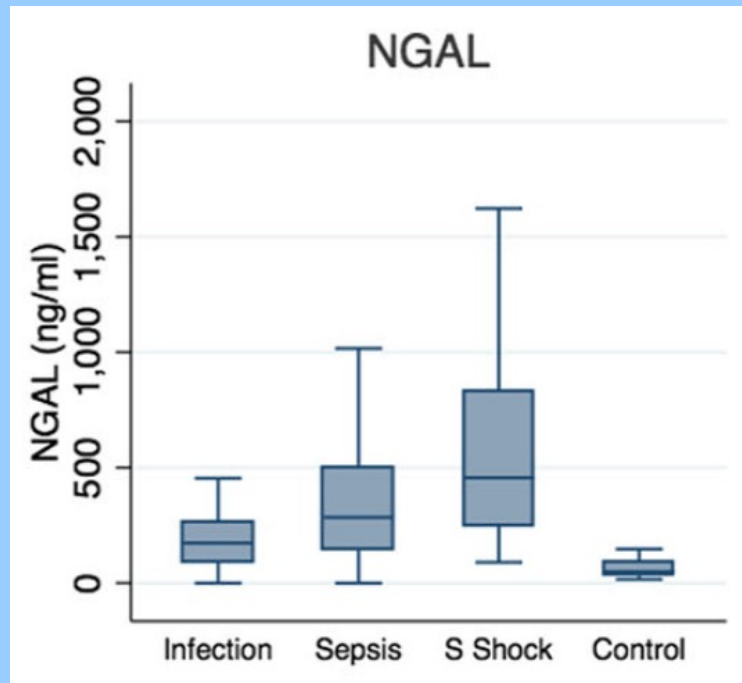
# Современные тесты на NGAL в крови и в моче определяют смесь его изоформ...

...и отражают одновременно  
как тяжесть сепсиса, так и тяжесть ОПП.  
Чем тяжелее сепсис – тем выше NGAL, как при  
наличии ОПП, так и при его отсутствии



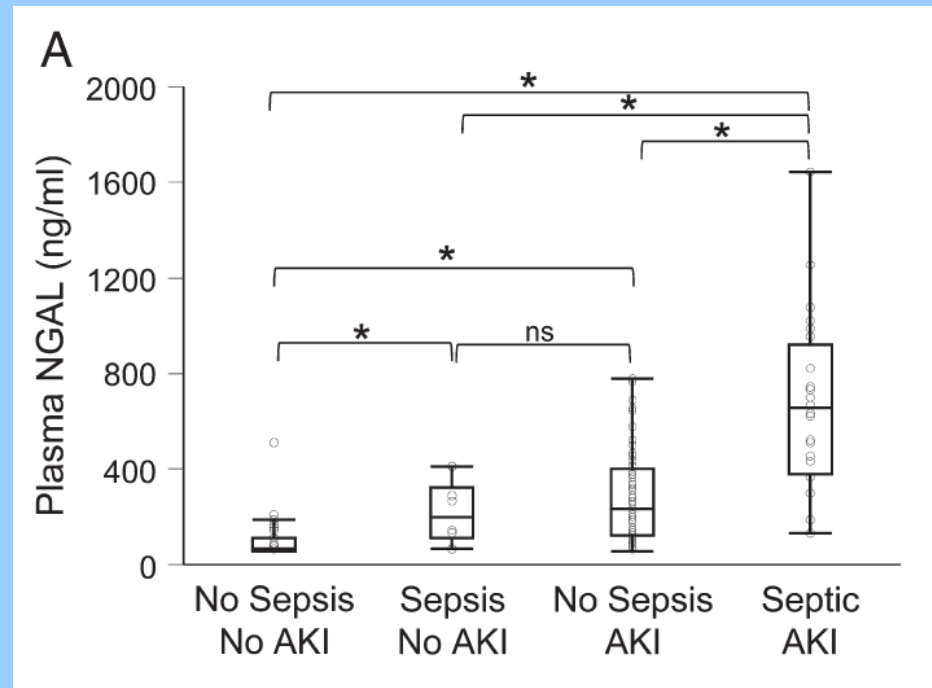
Neil J et al. The nature and discriminatory value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically ill patients at risk of acute kidney injury *Intensive Care Med* (2013) 39:1714–1724

# Уровни NGAL при сепсисе, ОПП и С-ОПП



Септический  
шок

Macdonald SPJ, Bosio E, Neil C et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis. *Inflamm Res*. 2017 Jul;66(7):611-619.



- Сепсис  
- ОПП

+ Сепсис  
- ОПП

- Сепсис  
+ ОПП

+ Сепсис  
+ ОПП

Katagiri D et al. et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury *Journal of Critical Care* (2013) 28, 564-570

# 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% клиренс

В норме в моче практически не определяется

# 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 ч до  
клинической манифестации  
согласно креатинину**

**Однократное измерение  
позволяет рассчитывать  
значения СКФ**

**В моче (u - urinary)**

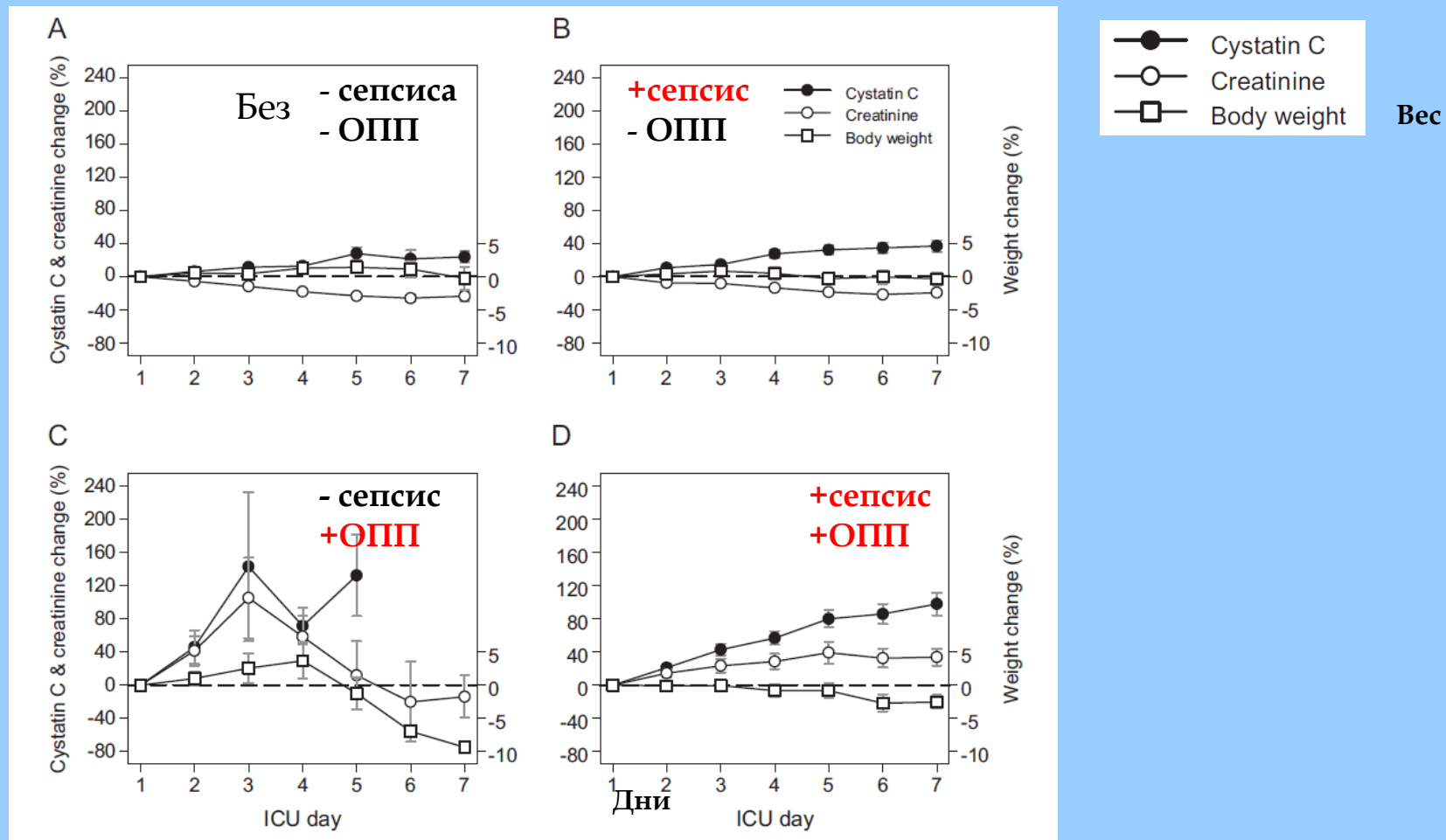
**Маркер тубулярной  
дисфункции**

**При нарушении  
реабсорбции  
в проксимальных  
канальцах  
секретируется в мочу**

**Уровни в плазме и в моче  
практически не зависят:**

- от мышечной массы,**
- возраста,**
- пола**

# Динамика s-цистатина С при сепсисе, ОПП и при С-ОПП



Mårtensson J et al. Impact of sepsis on levels of plasma cystatin C in AKI and non-AKI Patients. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(2):576-81.



# Сепсис практически не влияет на уровни s-цистатина С

## Уровни р-цистатина С (мг/л),

## При поступлении

## Через 7 дней

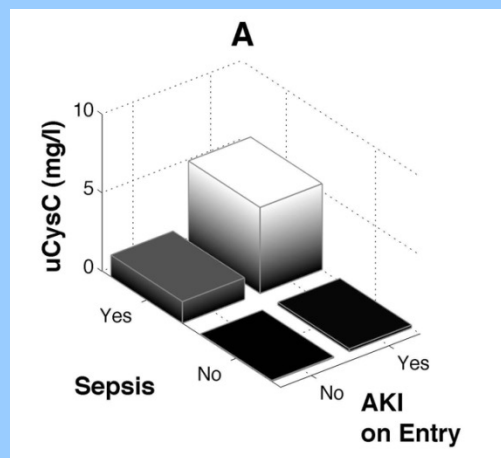
|                   |      |      |
|-------------------|------|------|
| Без ОПП и сепсиса | 0,72 | 0,73 |
| Без ОПП + сепсис  | 0,80 | 0,96 |
| ОПП без сепсиса   | 1,21 | 1,47 |
| С-ОПП             | 1,36 | 1,99 |

«... сепсис как таковой не влияет на цистатин С....

**Поскольку s-цистатин С не подвержен влиянию различных неренальных факторов, которые влияют на креатинин, цистатин С как on-line маркер СКФ может иметь преимущество по сравнению с креатинином»**

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

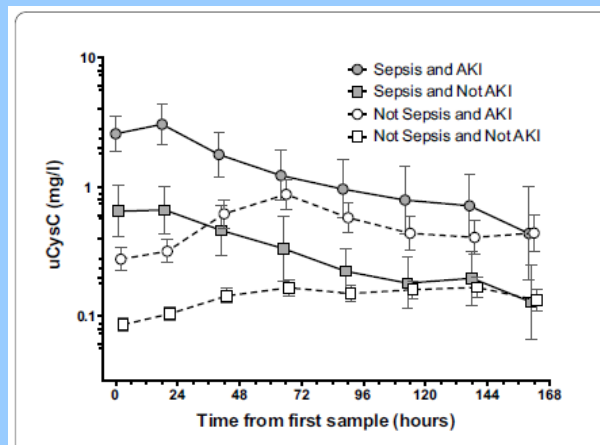
При поступлении



Без ОПП - 0,06 (0,02 - 0,15)  
ОПП - 0,18 (0,07 - 1,62)  
Сепсис 2,45 (0,26 - 10,70)  
**С-ОПП - 5,48 (0,85 - 13,05)**

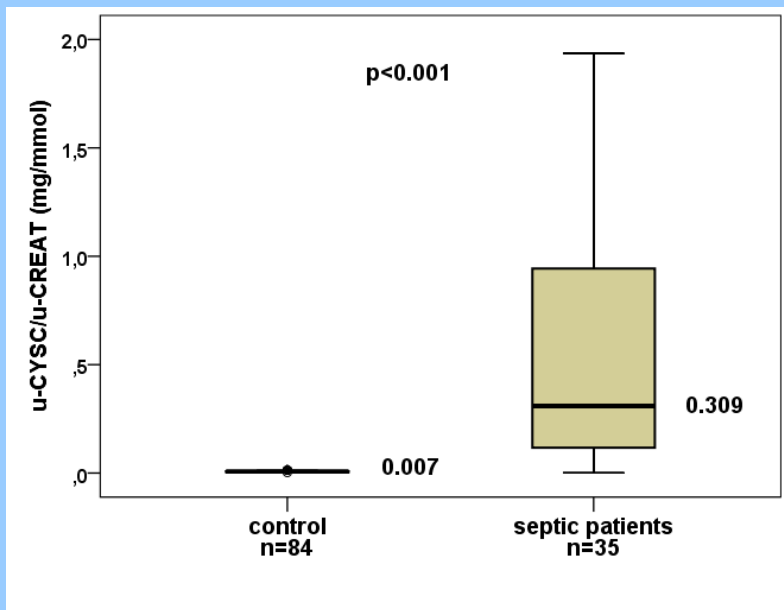
Динамика и-цистатина С

**С-ОПП**  
+ Сепсис  
+ ОПП  
- Сепсис  
- ОПП



«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».

# Уровни и-цистатина С при сепсисе



|                           | Контроль         | С-ОПП (n=43)         |
|---------------------------|------------------|----------------------|
| и-Цис С<br>мг/л)          | 0,06 (0,04–0,09) | 0,91 (0,28–3,25)     |
| и-Цис С/и-Кр<br>(мг/моль) | 6,5 (5,3–7,8)    | 309,6 (123,1–1010,8) |

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

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

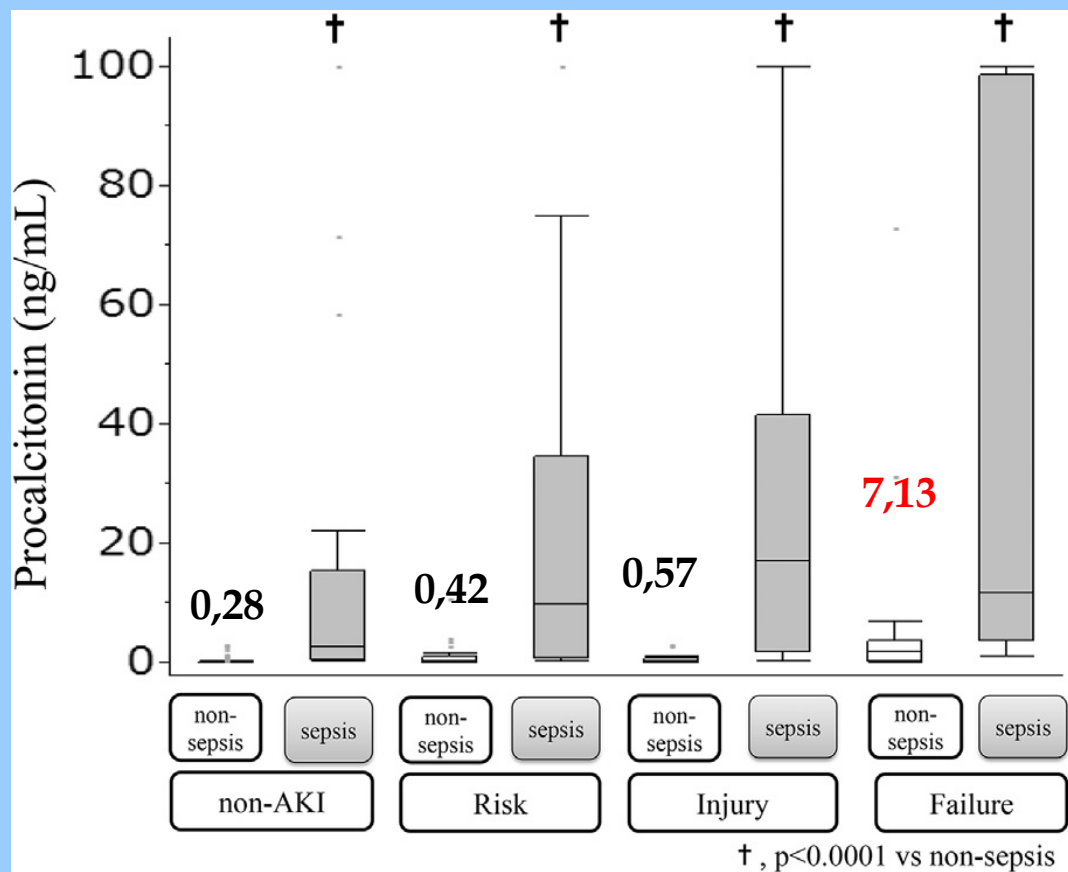
Szirmay B , Kustan P , Horvath-Szalai Z et al. Novel automated immune turbidimetric assay for routine urinary cystatin-C determinations. Bioanalysis (2018) 10(5), 377–384

# Прокальцитонин

самый широко применяемый маркер  
для диагностики и мониторинга сепсиса

Gilbert DN. Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care. Infect Dis Clin N Am 31, 2017; 435–453

## Пограничные уровни ПКТ для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести согласно шкале 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,

## Пресепсин - маркер:

- реакции врожденного иммунитета на сепсис;
- активации фагоцитоза, осуществляемого моноцитами - макрофагами в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки).

## Быстро повышается:

- через 30 - 60 мин после появления в крови патогенов;
- за 2 – 3 дня до клинической манифестации системного воспаления;

Уровни при поступлении прогнозируют  
оргannую недостаточность и исходы.

Текущая концентрация отражает интенсивность фагоцитоза

При мониторинге – быстрое ( 4 – 12 ч) изменение концентрации,  
отражающее эффективность терапии



# Как образуется пресепсин

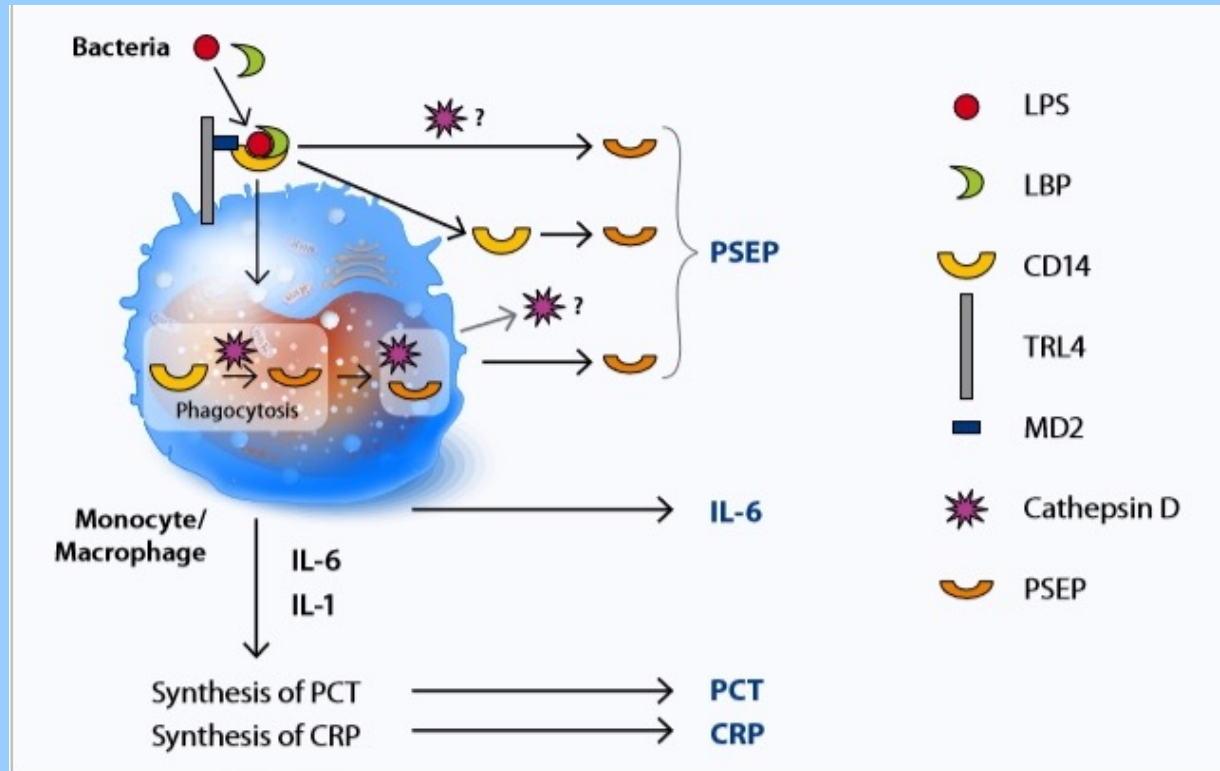
*mCD14 – мембранный рецептор моноцитов*

- связывается с компонентами
- грамположительных,
- грамотрицательных бактерий
- грибов

и активирует систему  
неспецифического иммунитета  
**и фагоцитоз**



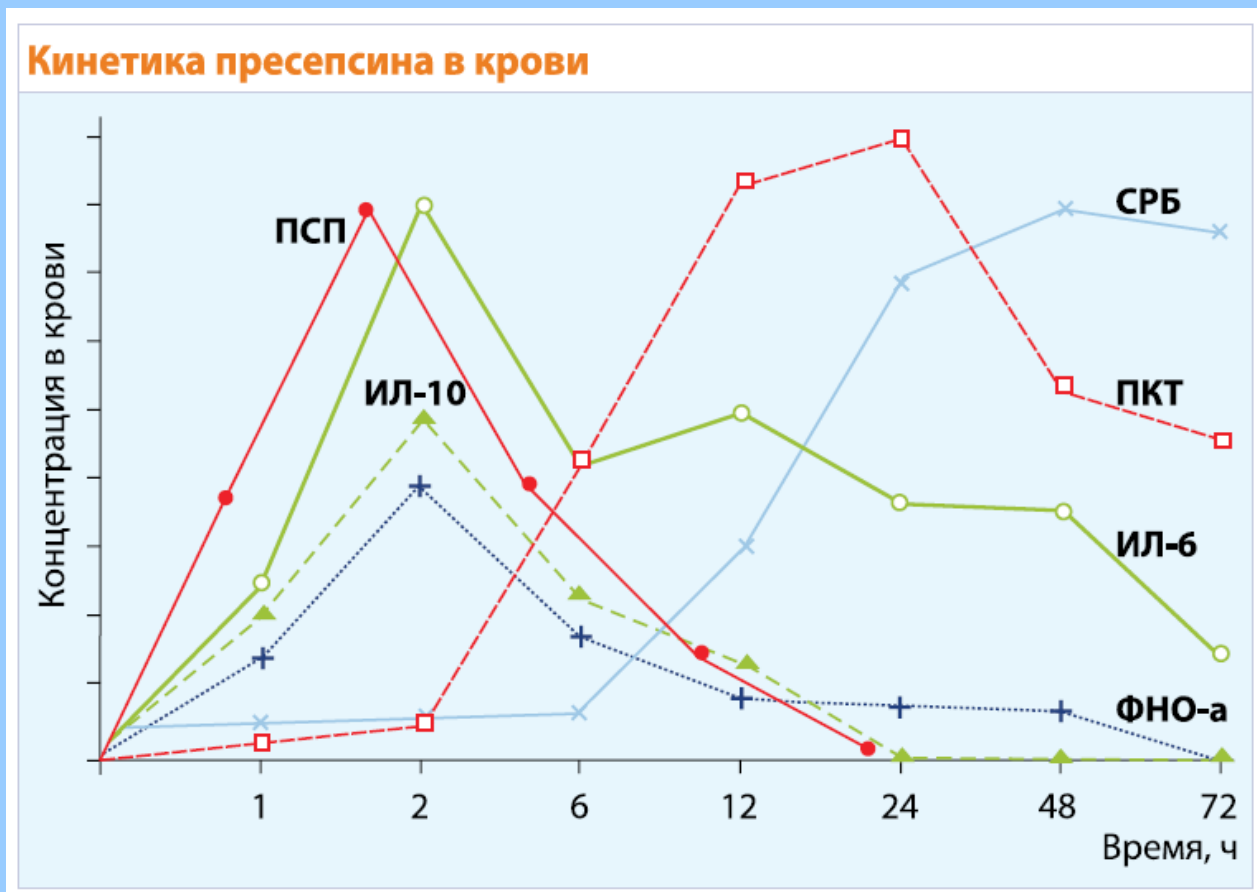
# ПСП – маркер реакции врожденного иммунитета на сепсис и тяжелые инфекции



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

# Динамика пресепсина при развитии сепсиса

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

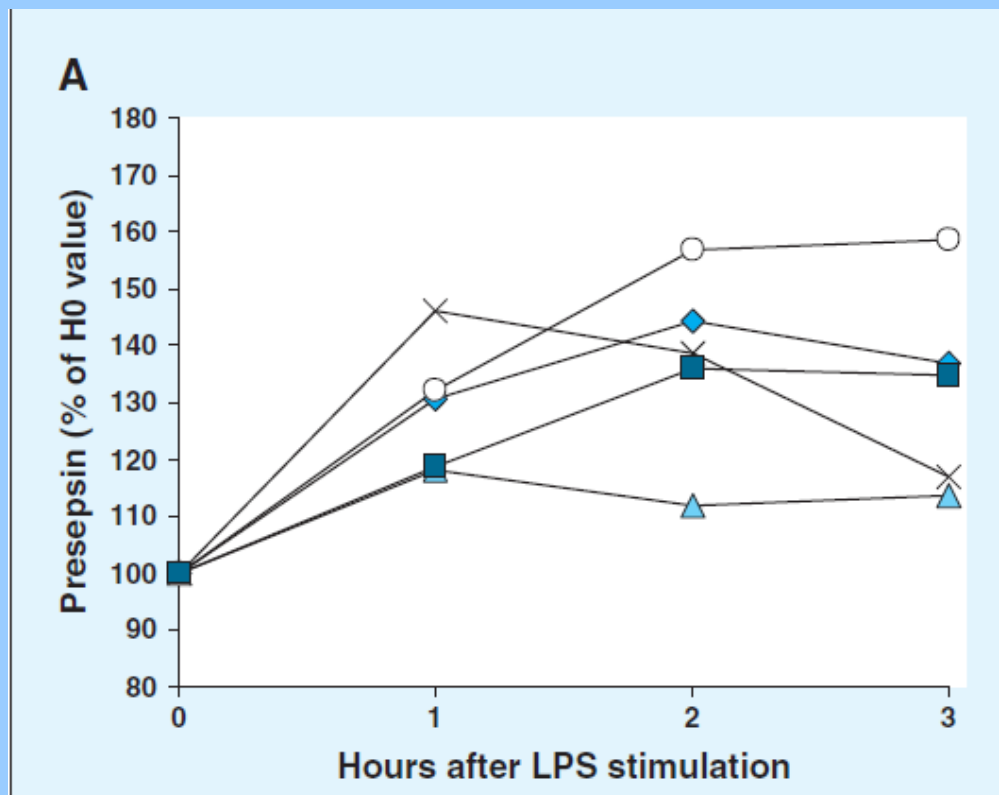


Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272

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

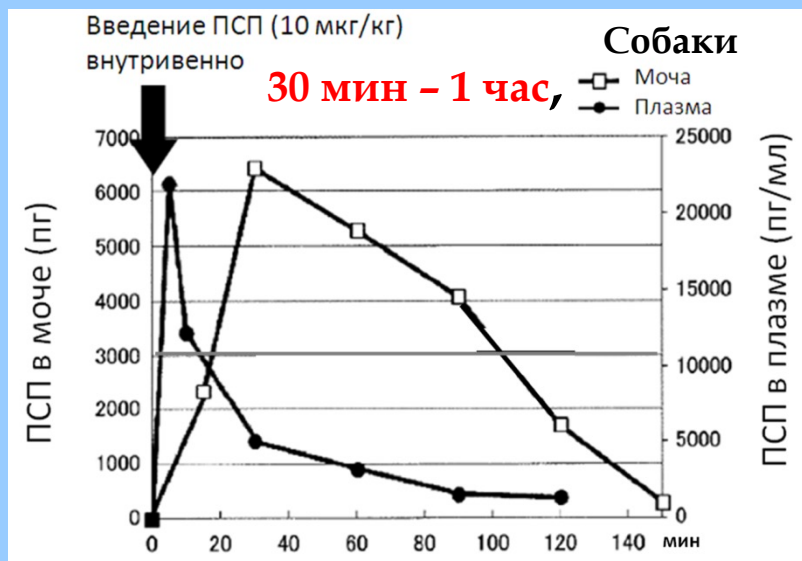
# Скорость образования ПСП *in vivo*, после стимуляции стерильным препаратом ЛПС

Здоровые добровольцы



Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST) secretion and kinetics by peripheral blood mononuclear cells and monocytic THP-1 cell line. Clin Chim Acta, 2016,74(1):93-7

# Время полувыведения пресепсина: значение для мониторинга



Shirakawa K. Diagnosis of Respiratory Tract Infectious Disease using urine specimens. European Patent Application EP 2 711 71

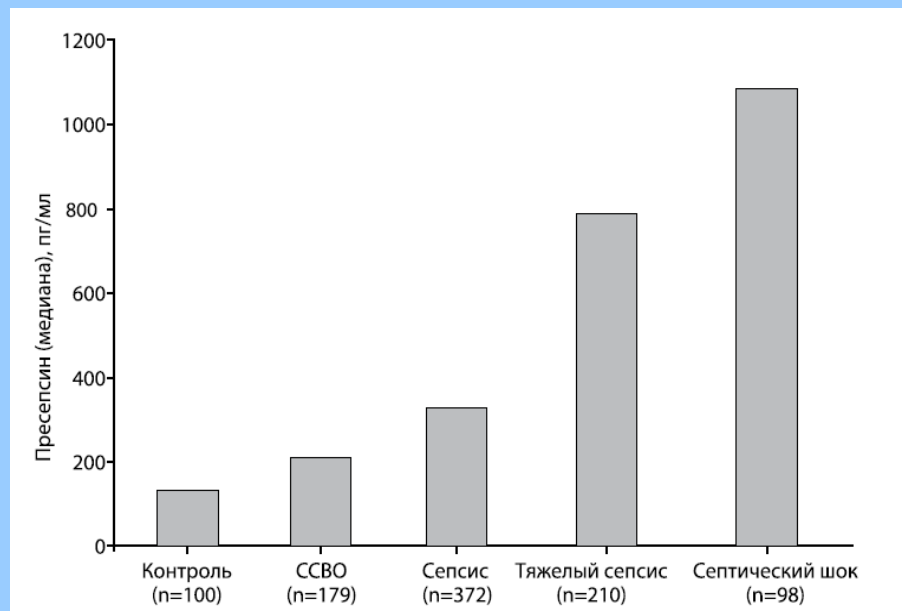
Кролики,  
экспериментальный  
сепсис,  
Время полувыведения  
4-5 часов  
«The half life of Presepsin  
in plasma is 4-5 hours»

M. Nakamura, et al. "Early elevation of plasma soluble CD14 subtype, a novel biomarker for sepsis, in a rabbit cecal ligation and puncture model," Critical care (London, England), vol. 12, no. Suppl 2, p. P194, 2008.

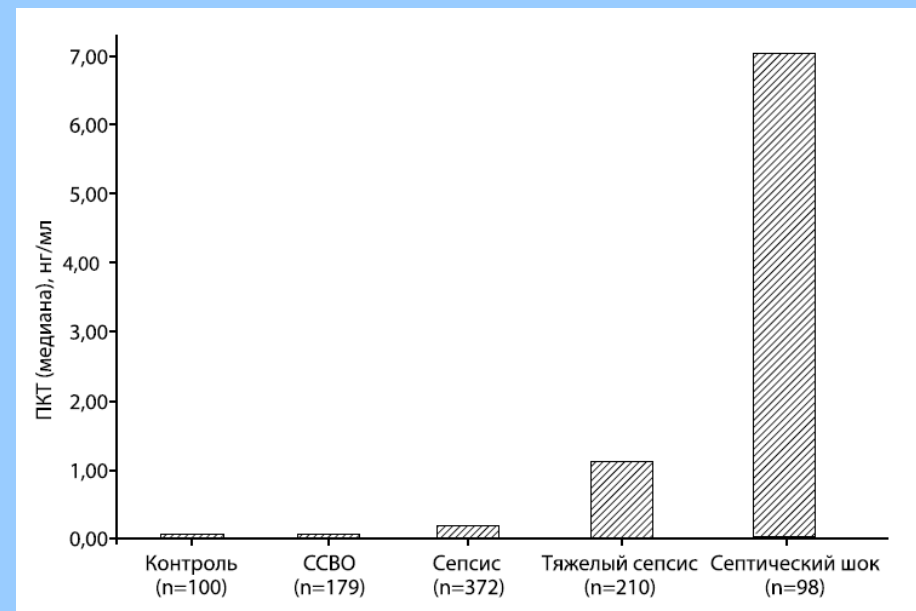
Время полувыведения ПКТ - 25-30 ч

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

## ПСП



## ПКТ

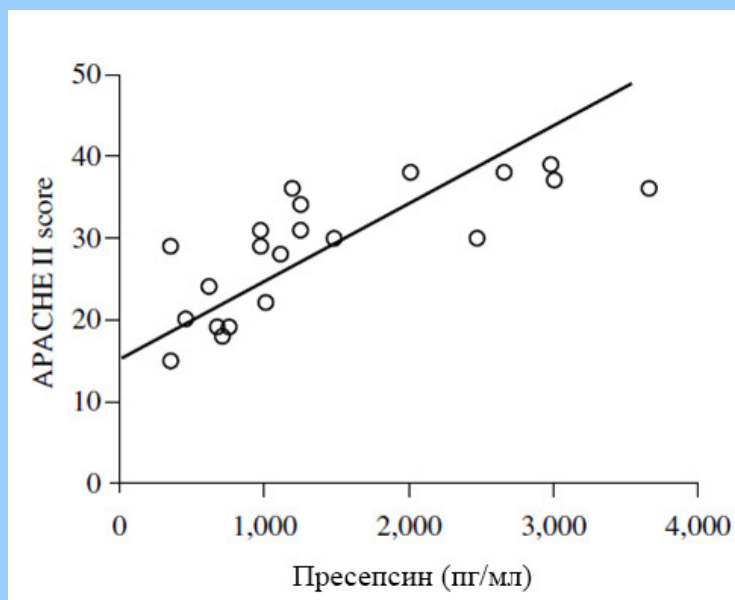


**ПСП, в отличие от ПКТ, повышается на ранних стадиях развития сепсиса**

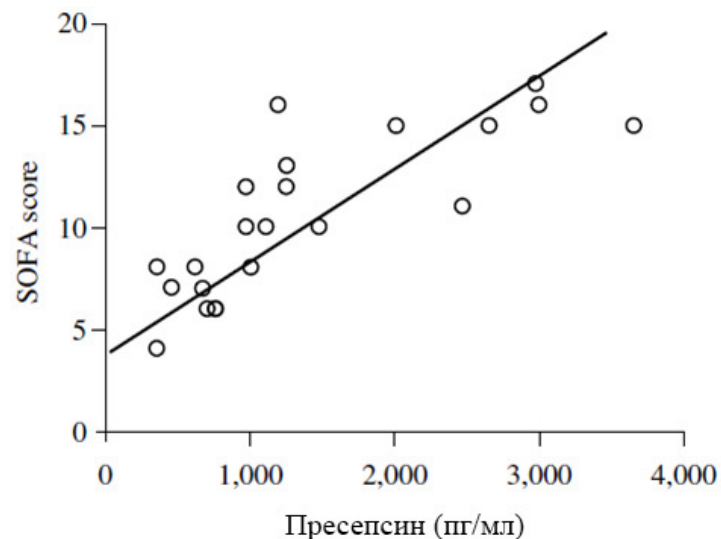


# Связь между уровнями пресепсина и показателями по шкале APACHE II и SOFA

## APACHE II



## SOFA



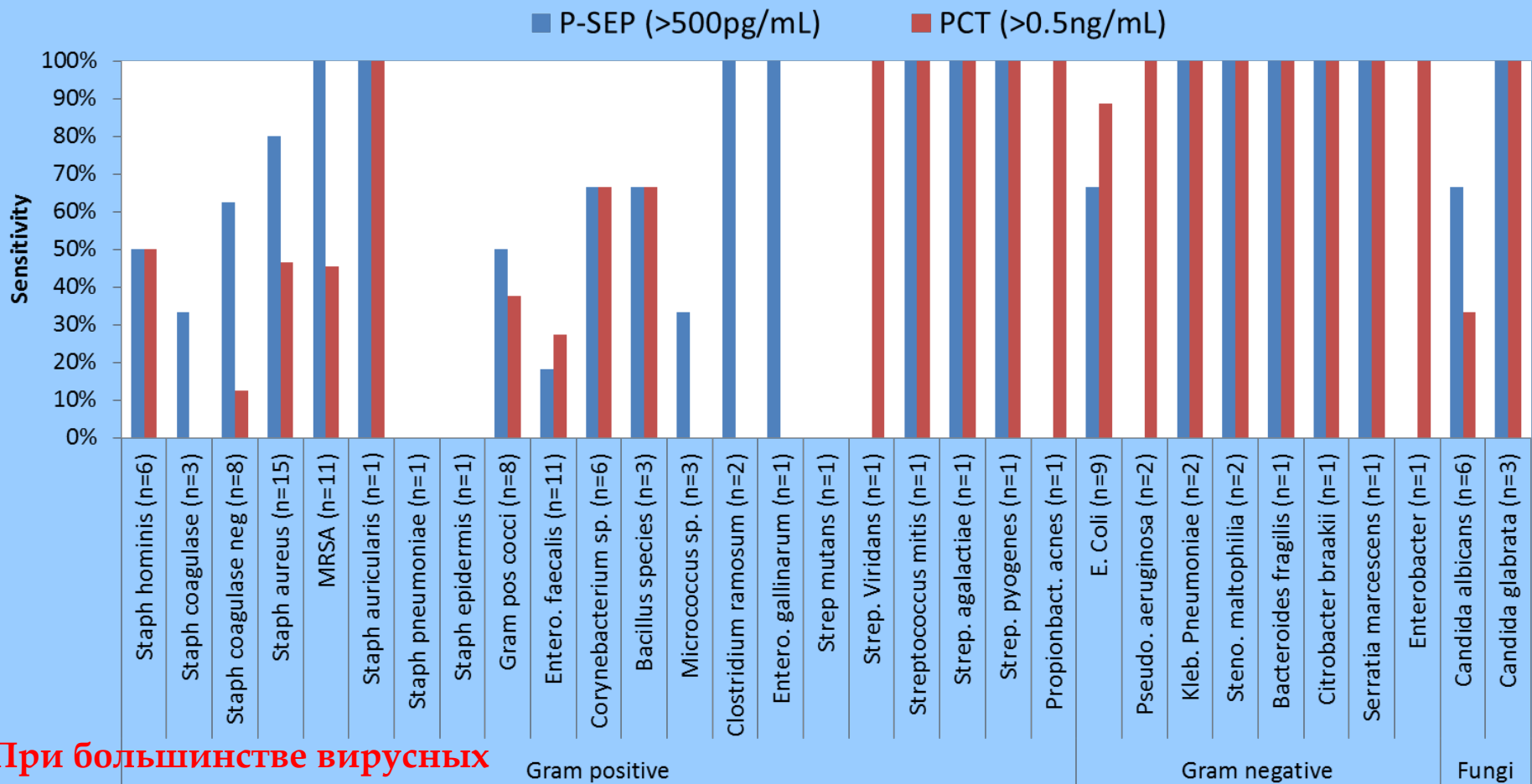
**APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений**

**SOFA - шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / Динамическая оценка органной недостаточности**

# Чувствительность ПСП и ПКТ к инфицирующим микроорганизмам

## Чувствительность ПСП к грам+ инфекциям выше, чем у ПКТ

Sample: EDTA plasma sample collected before or after blood culture positive



При большинстве вирусных инфекций не повышается

Gram positive

Грам+

Type of infection

Gram negative

Грам-

Fungi

Грибки

# Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

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

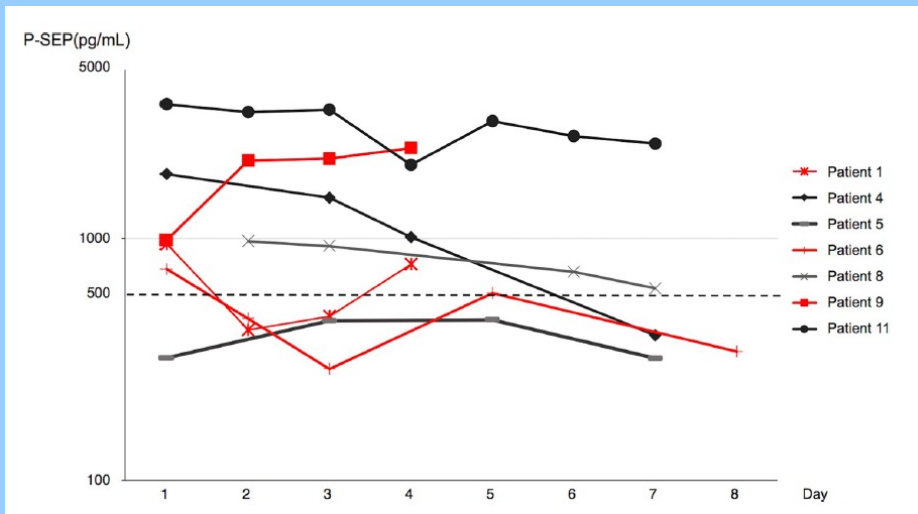
|    | Age (years) | Sex | Isolates                        | Underlying diseases                                                                                                                        | Antifungal drugs     | Clinical outcomes |
|----|-------------|-----|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------|
| 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)

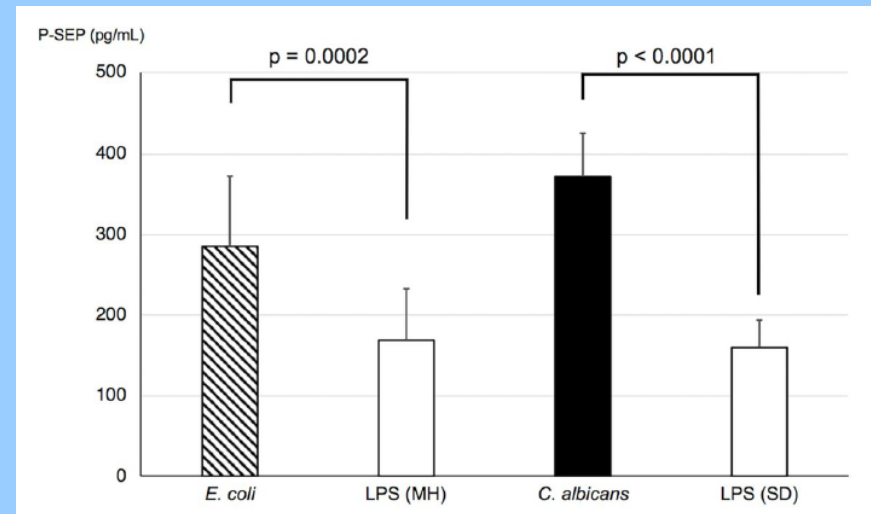
Bamba Y et al. Increased presepsin levels are associated with the severity of fungal bloodstream infections.  
 PLoS One. 2018 Oct 31

# Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

Динамика ПСП при благоприятном и **неблагоприятном** течении сепсиса, первая неделя инфекции



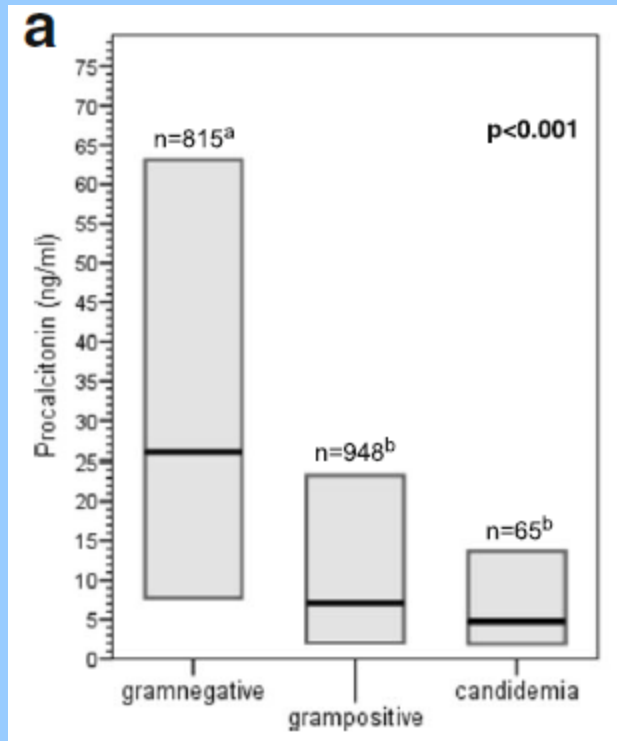
Уровни ПСП в контрольной цельной крови, инкубированной 3 ч с *C. albicans* и *E. coli*



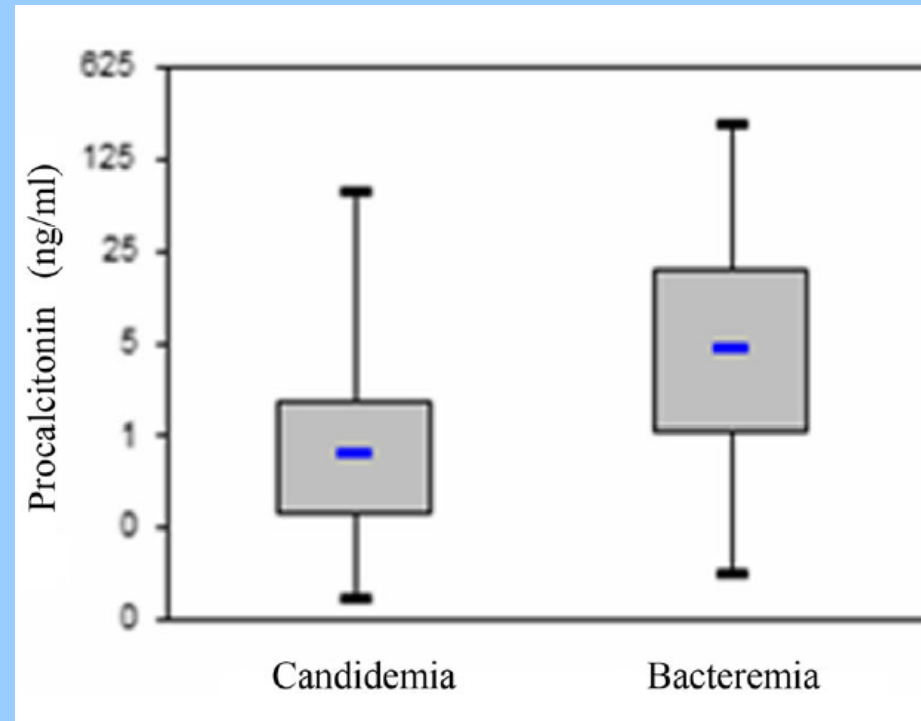
Степень повышения ПСП при фунгемии связана с тяжестью инфекции, при этом ПСП превосходит аналогичные диагностические характеристики ПКТ и СРБ и может применяться как маркер сепсиса, вторичного по отношению к грибковой инфекции.

# При грибковых инфекциях ПКТ повышается незначительно

Уровни ПКТ при бактериальном и грибковом сепсисе



Thomas-Rüddel DO, et al. Influence of pathogen and focus of infection on Procalcitonin values in sepsis patients bacterial sepsis or candidemia. Crit Care 2018;22:128

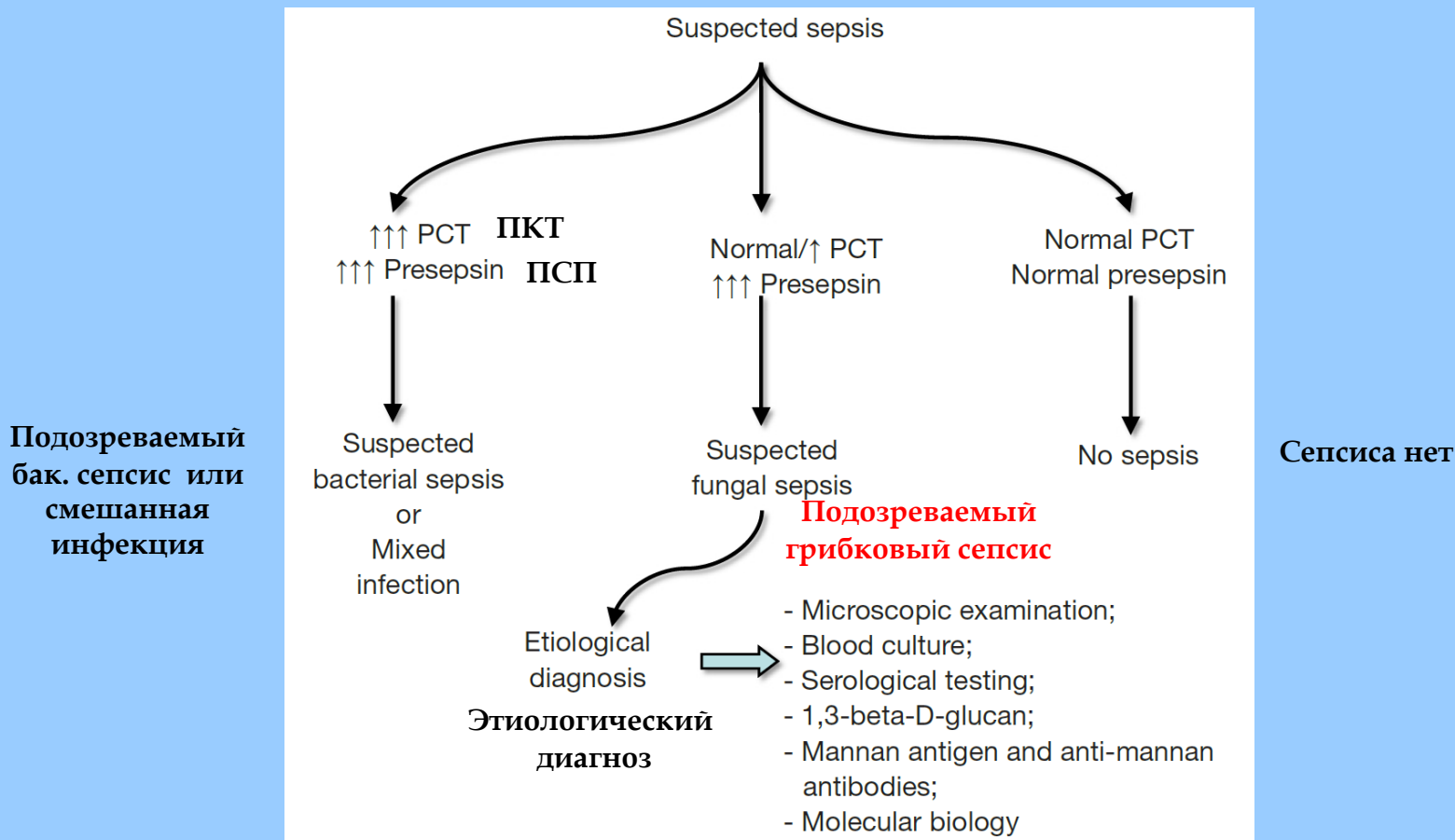


Pieralli F, et al. Usefulness of procalcitonin in differentiating Candida and bacterial blood stream infections in critically ill septic patients outside the intensive care unit. Intern Emerg Med 2017;12:629-35.

# Можно ли применять пресепсин для скрининга инвазивных грибковых инфекций?

## Примерный алгоритм параллельного измерения ПКТ и ПСП

### Подозреваемый сепсис



# **Пресепсин – предиктор развития септической полиорганной недостаточности**

**Многоцентровое исследование, 997 пациентов, поступивших в 40 различных ОИТ с признаками сепсиса и септического шока**

**ПСП при поступлении у всех пациентов - 946 (492-1887) пг/мл,  
3 группы пациентов согласно терцилям ПСП (пг/мл) :**

**1. <597;                      2. 597-1397;                      3. >1397**

**Высокий ПСП при поступлении наиболее сильно связан с последующим:**

- Повышением сывороточного креатинина,**
- Повышением лактата**
- Снижением гемоглобина,**
- Снижением выхода мочи,**
- Развитием иммунодефицитности (распространением инфекции из первичного очага или иммунным параличом)**

**Мониторинг ПСП в первые 7 дней – хороший индикатор:**

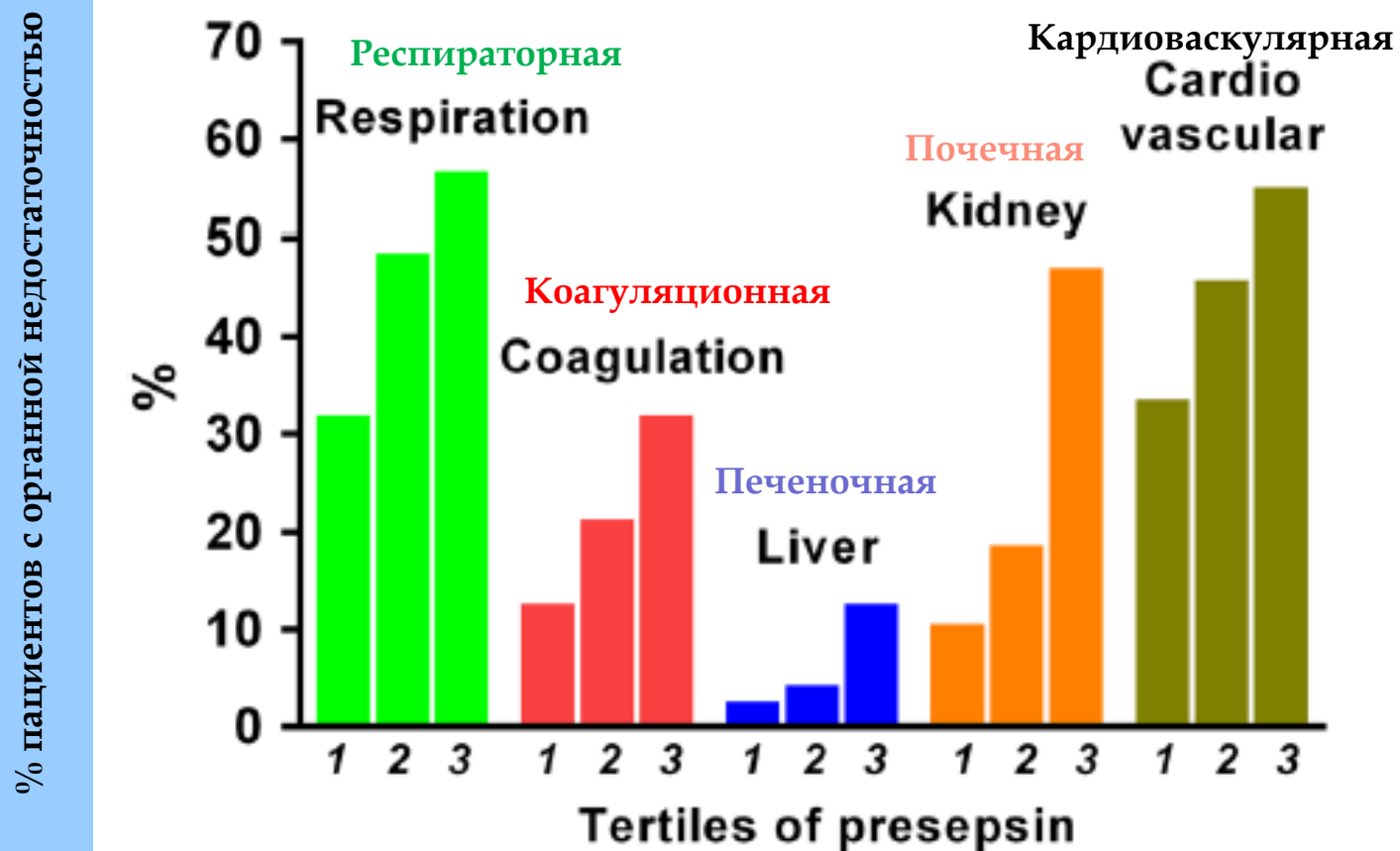
- эффективности антибиотикотерапии**
- длительности антибиотикотерапии**

**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**



# 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

# Динамика пресепсина при антибактериальной терапии муковисцидоза на стадии обострения обструктивного слизисто-гнойного бронхита. Клинический случай.

Больной Л. 21 год.

Диагноз: муковисцидоз, смешанная форма с поражением легких, желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы.

При поступлении:

хронический обструктивный слизисто-гнойный бронхит, стадия обострения, непрерывно рецидивирующее течение.

*В мокроте* – условно-патогенная полирезистентная микрофлора.

Хроническая стафилококковая инфекция.

Септическое состояние.

Гемокультуры *отрицательные*

## Динамика пресепсина и СРБ при терапии муковисцидоза

| дата       | лейкоциты<br>10*9/л | Le-формула                    | СОЭ | СРБ<br>мг/л | пресепсин<br>пг/мл | время<br>взятия<br>крови | антибиотик                                                                               |                                      |
|------------|---------------------|-------------------------------|-----|-------------|--------------------|--------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
|            |                     |                               |     |             |                    |                          | утро 8.00                                                                                | вечер 16.00                          |
| 04.12.2013 | 9,5                 | незначительный<br>сдвиг влево | 25  | 59,8        |                    | 15.41                    | амоксиклав<br>1200 мг в/в<br>струйно                                                     | амоксиклав<br>1200 мг в/в<br>струйно |
| 05.12.2013 |                     |                               |     | 55,3        | 3817               | 11.00                    | амоксиклав<br>1200 мг в/в<br>струйно                                                     | тиенам 1гр<br>в/в струйно            |
| 06.12.2013 | 7,5                 | незначительный<br>сдвиг влево | 33  | 74,6        | 242                | 7.30                     | тиенам 1гр<br>в/в струйно                                                                | тиенам 1гр<br>в/в струйно            |
| 07.12.2013 | 9                   | незначительный<br>сдвиг влево | 37  | 69,1        | 1654               | 11.20                    | <b>отказ<br/>пациента от<br/>манипуляций,<br/>введение а/б<br/>выполнено в<br/>11.30</b> | в 22.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно |
| 08.12.2013 | 7,3                 | незначительный<br>сдвиг влево | 39  | 74,1        | 223                | 7.30                     | в 10.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно                                                     | в 22.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно |
| 10.12.2013 |                     |                               |     | 42,8        | 214                | 7.30                     | в 10.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно                                                     | в 22.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно |
| 12.12.2013 | 6,9                 | норма                         | 37  | 43,5        | 119                | 7.30                     | в 10.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно                                                     | в 22.00<br>тиенам 1гр<br>в/в струйно |
| 16.12.2013 | отмена антибиотиков |                               |     |             |                    |                          |                                                                                          |                                      |
| 19.12.2013 | 6,9                 | норма                         | 36  | 32,8        | 283                | 7.30                     |                                                                                          |                                      |
| 26.12.2013 | 6,5                 | норма                         | 33  | 13          | 263                | 9.00                     |                                                                                          |                                      |

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

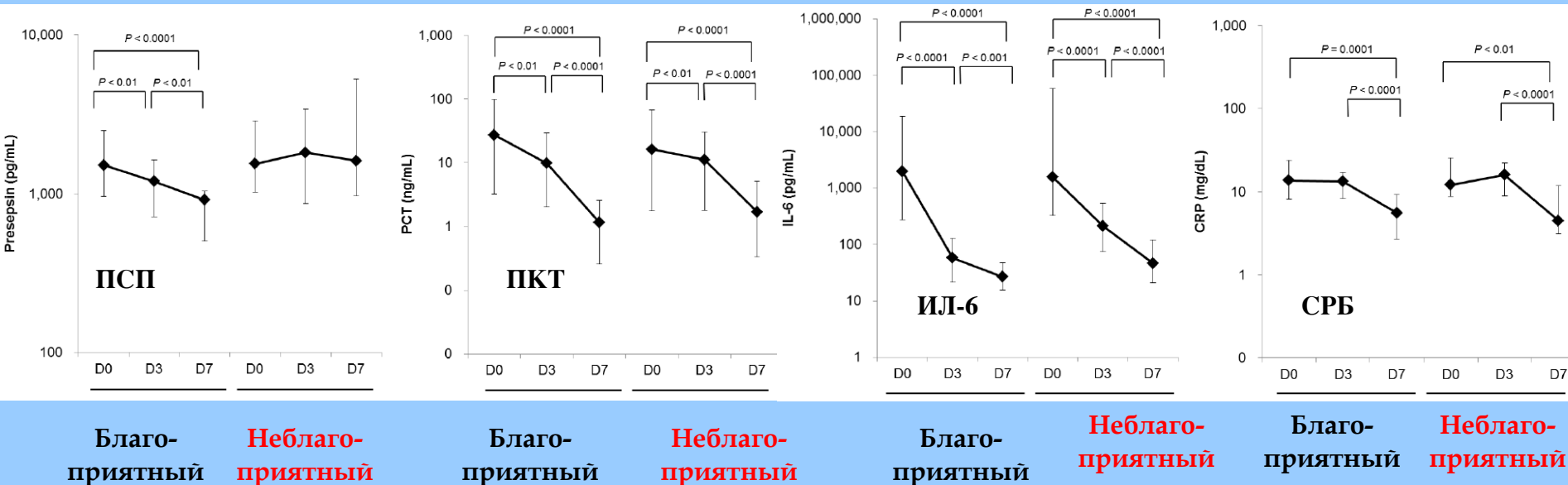
103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

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.



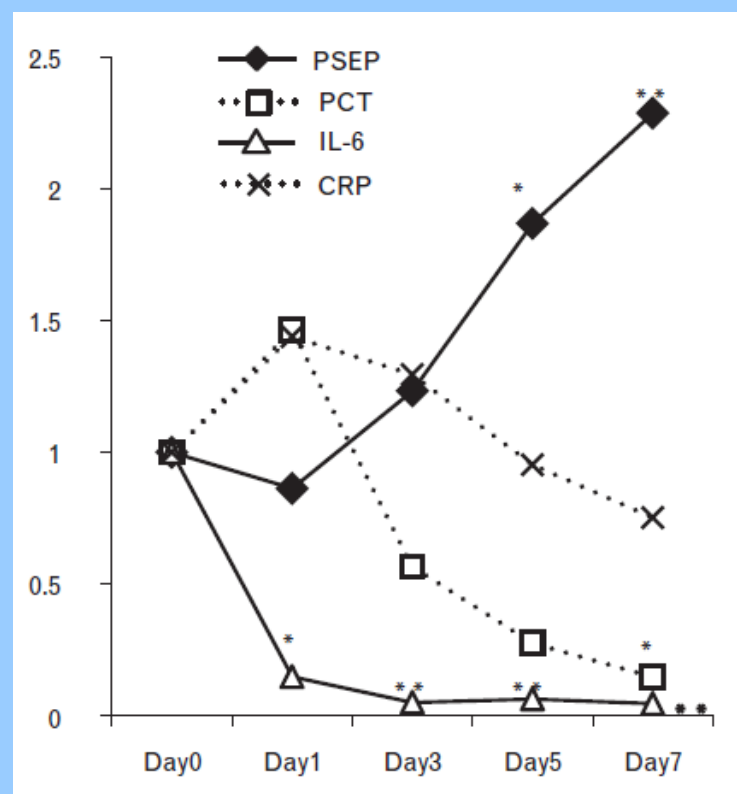
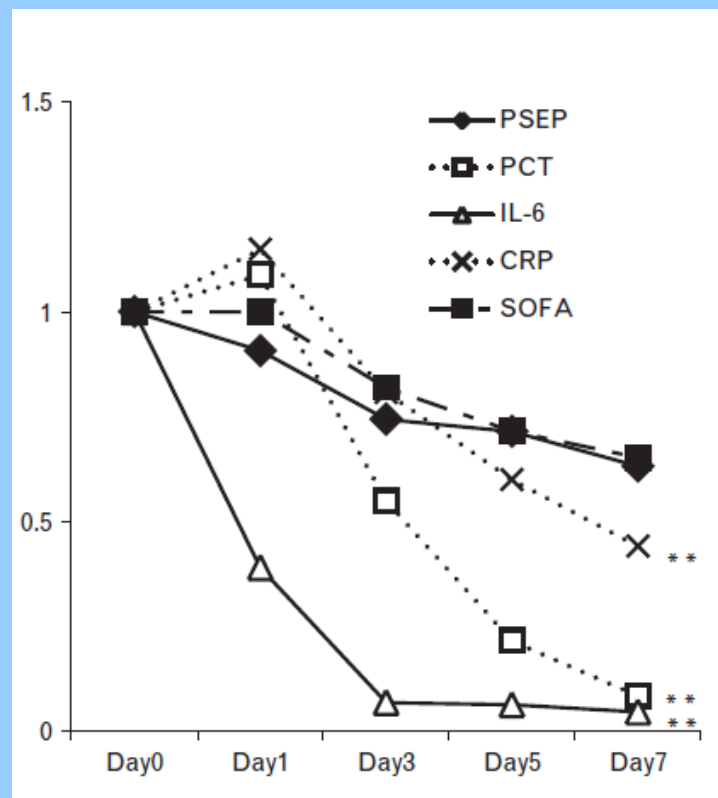
Endo S et al Prepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2013 Dec 1

# Динамика ПСП, ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и баллов по шкале SOFA

## У выживших

## У невыживших

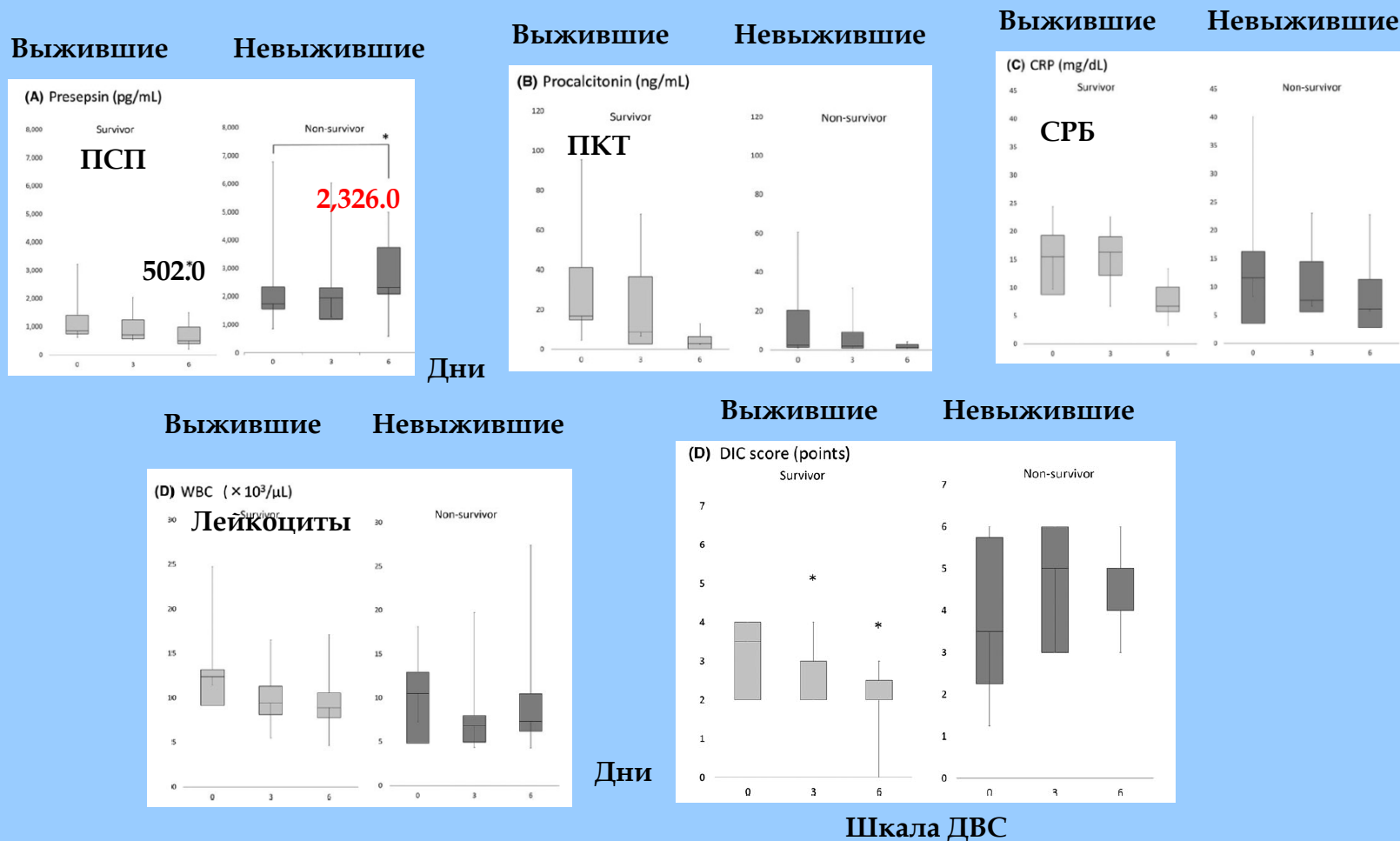
Относительная концентрация маркера (медиана)



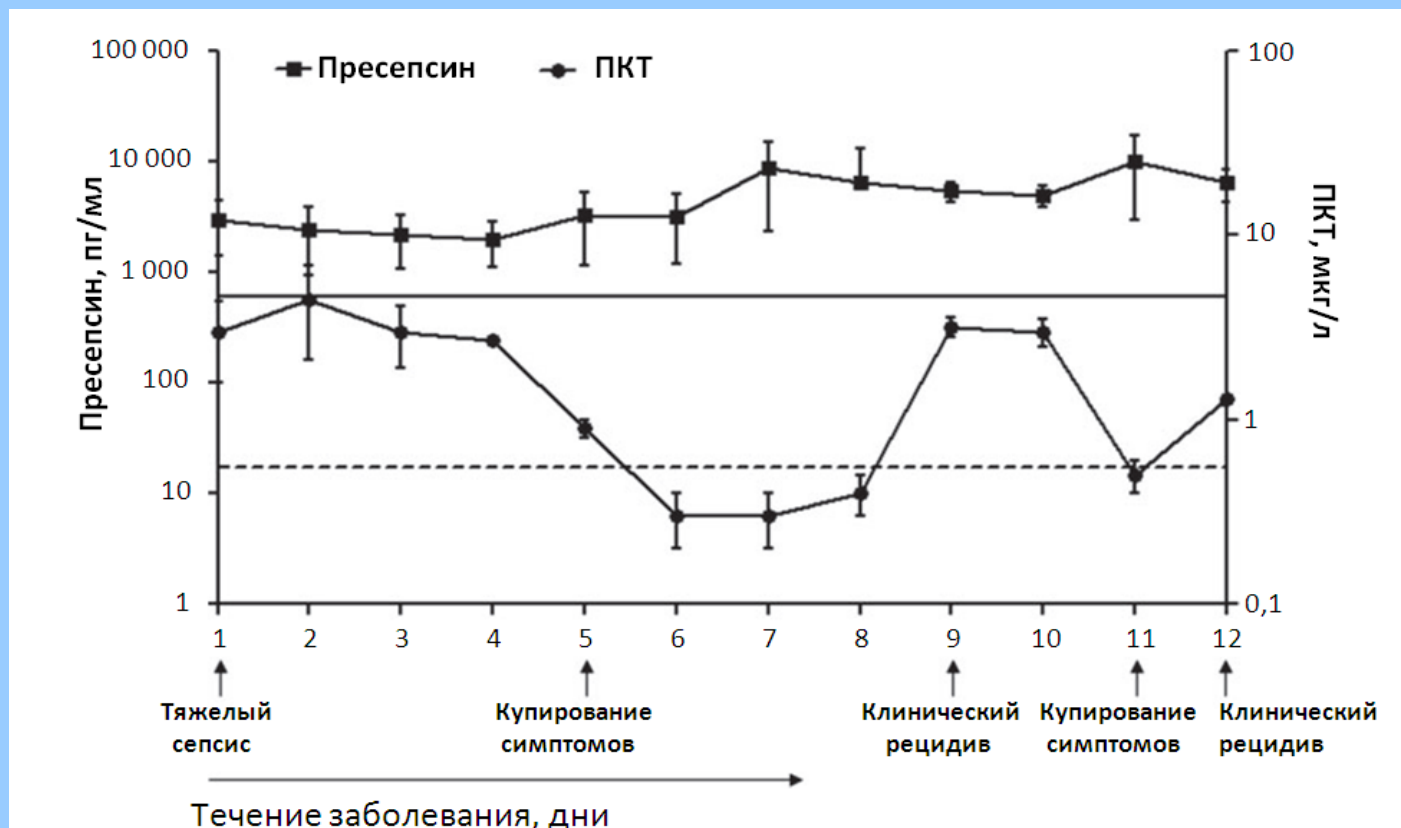
**Только уровни ПСП отражают реальную динамику тяжести сепсиса и коррелирует со значениями SOFA**

Takahashi G et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. Eur J Anaesthesiol. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]

# Динамика ПСП, ПКТ и СРБ у выживших и невыживших: повышение ПСП связано с повышением риска коагулопатии



## При купировании клинических симптомов сепсиса динамика пресепсина (в отличие от динамики прокальцитонина) прогнозирует рецидив сепсиса



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

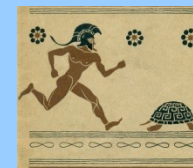


**«Максимальные уровни пресепсина  
могут подать клиницисту сигнал тревоги,  
чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию  
и тщательно проводил мониторинг  
состояния здоровья септического пациента  
*даже после исчезновения клинических  
симптомов и возвращения уровней ПКТ  
к норме»***

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients.

A preliminary study. Clin Chem Lab Med 2014

## 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.

# **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 пг/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.**

# Эффективность АБТ при 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

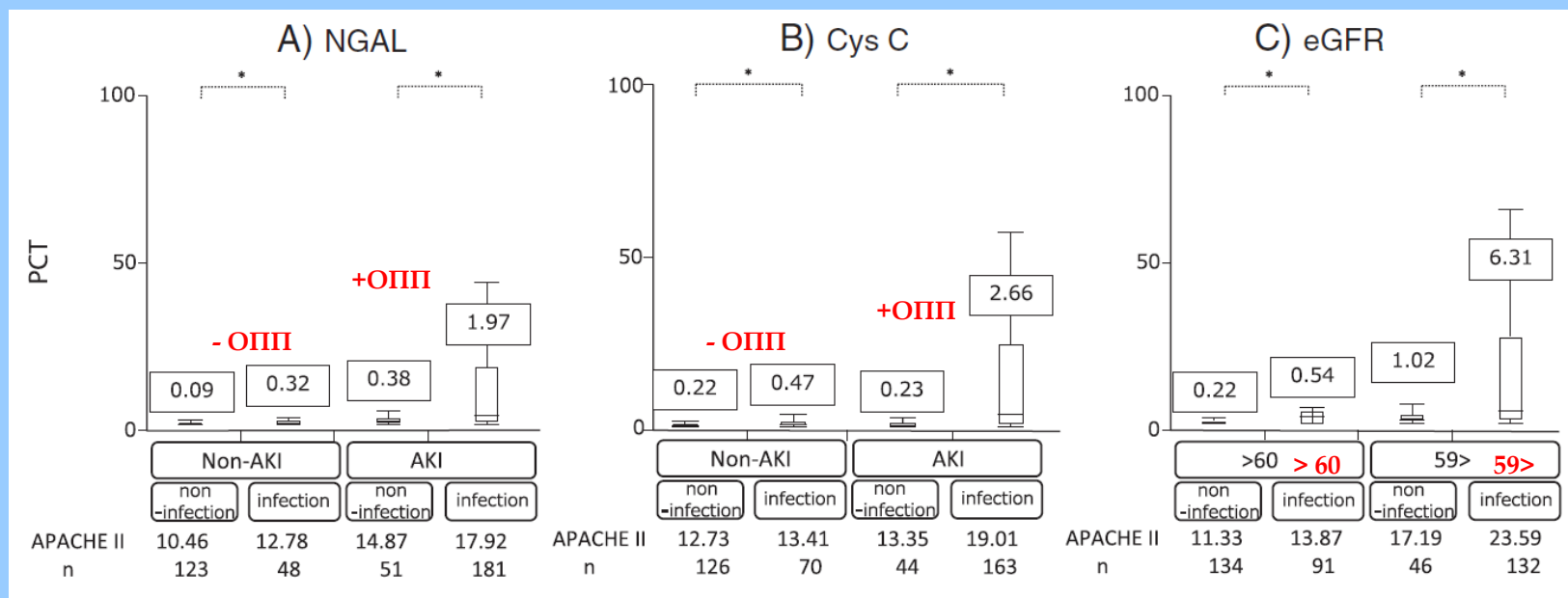
# Пограничные уровни ПКТ (нг/мл) для диагностики сепсиса при ОПП

91 пациент, ОПП определяли согласно:

NGAL  $\geq 150$  нг/мл,  
ПКТ cut-off 1,97

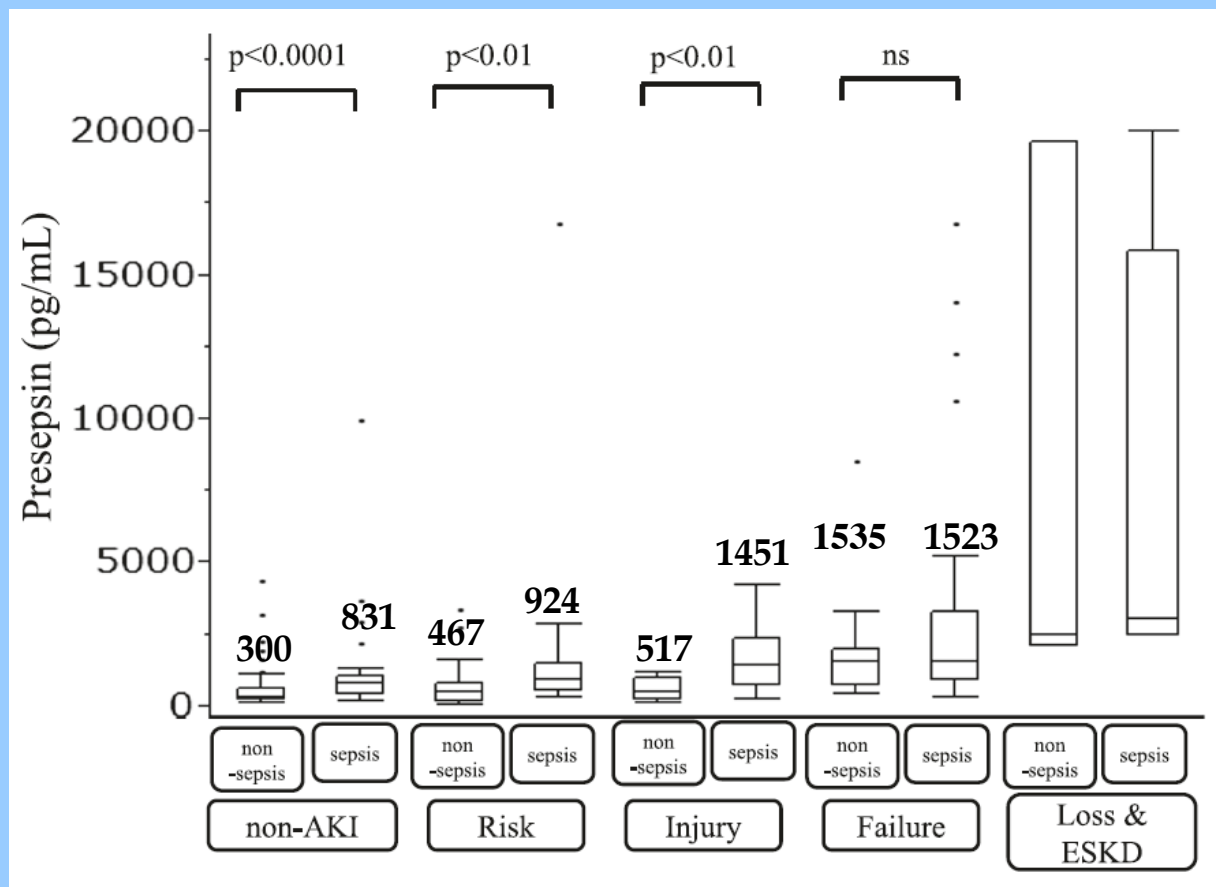
Цистатин С  $\geq 0,98$  мг/л,  
2,66

СКФ  $< 60$  мл/мин (кр.)  
6,31



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

# Пограничные уровни ПСП для диагностики сепсиса при патологиях почек различной степени тяжести согласно шкале RIFLE



## Уровни ПСП у 7 пациентов Loss и ESKD

|   | Сепсис | ПСП   |
|---|--------|-------|
| 1 | -      | 2457  |
| 2 | -      | 2134  |
| 3 | -      | 19633 |
| 4 | +      | 20000 |
| 5 | +      | 3424  |
| 6 | +      | 2450  |
| 7 | +      | 2632  |

**Пограничный уровень  
для диагностики сепсиса при ОПП**

**ПСП ~ > 1500 пг/мл**

**ПКТ ~ > 5 нг/мл**



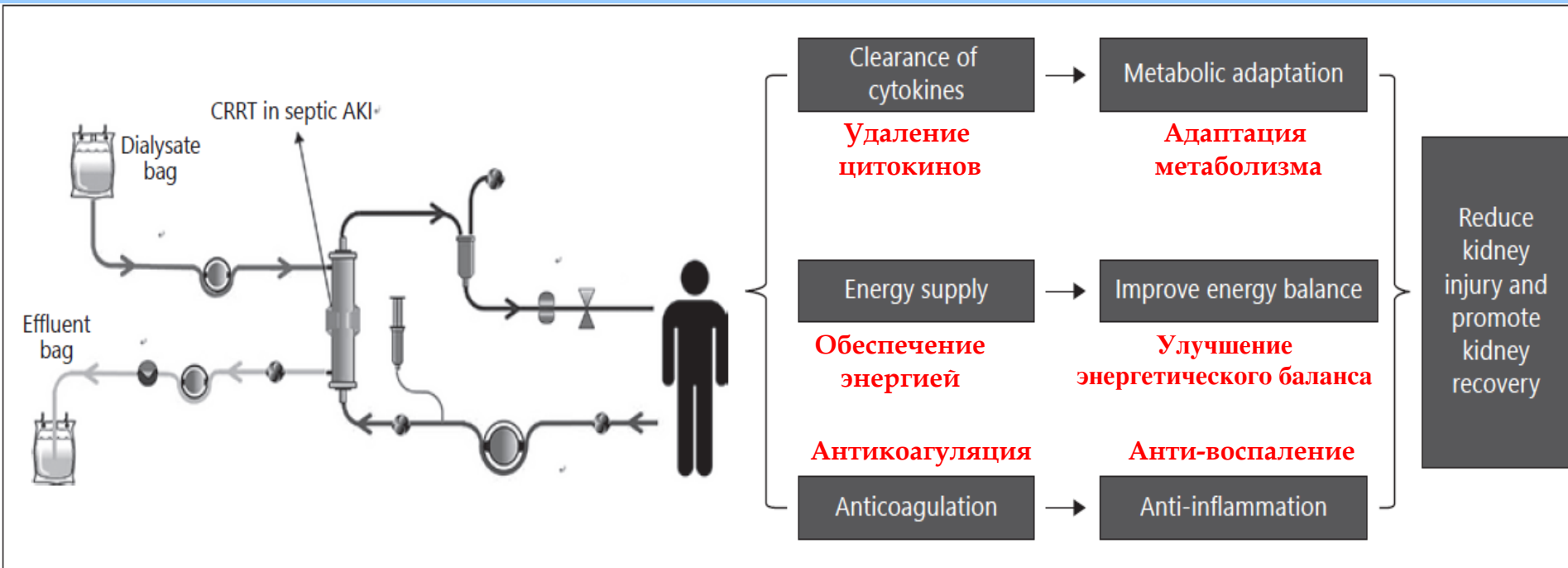
**Провоспалительные  
медиаторы**  
**Эндотоксины**

**Уремические  
токсины**



# Как продолжительная заместительная ренальная терапия влияет на С-ОПП

Восстановление  
поврежденных  
почек



Zhang J et al. How Does Continuous Renal Replacement Therapy Affect Septic Acute Kidney Injury?  
Blood Purif 2018;46:326–331

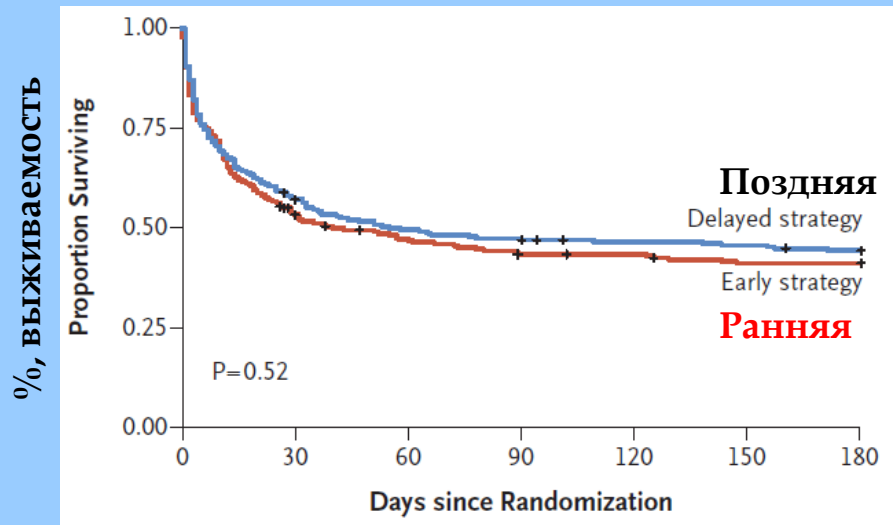
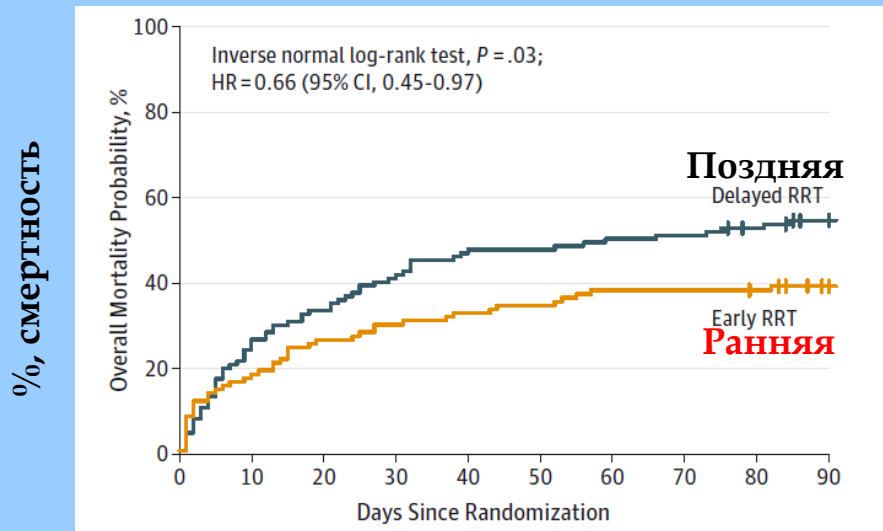
# С-ОПП: ранняя или поздняя ЗРТ?

**KDIGO. Ранняя.** В течение 8 часов после определения ОПП – 2 стадии

**Поздняя.** В течение 12 ч после определения ОПП – 3 стадии

**AKIN. Ранняя** - через 12 ч после определения ОПП - Failure

**Поздняя** - через 48 ч, если не было восстановления ренальной функции



Zarbock A et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury The ELAIN Randomized Clinical Trial *JAMA*. 2016;315(20):2190-2199.

Barbar SD. et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis, *N Engl J Med* 2018;379:1431-42.

# **oXiris® haemofilter – три в одном**

**Длительная РЗТ при С-ОПП**

**Удаление:**

**Эндотоксина**

**Провоспалительных цитокинов;**

**Уремических токсинов**

## Заключение

У 30-50% критических пациентов ОРИТ диагностируется сепсис или ОПП. Развитие сепсиса стимулирует развитие ОПП, а развитие ОПП – сепсиса.

*Септическое ОПП – синдром, одновременно соответствующий критериям сепсиса и ОПП.*

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

Основные патофизиологические механизмы развития:

**ОПП при сепсисе:** «токсичная септическая» кровь, содержащая провоспалительные факторы, преимущественно повреждает каналцы и приводит к тубулярной дисфункции;

**Сепсиса при ОПП:** ОПП повреждает дистальные органы, а уремия ведет дисфункции иммунной системы, что провоцирует развитие сепсиса.

**Для диагностики и мониторинга С-ОПП должно проводиться параллельное измерение маркеров сепсиса и маркеров гломерулярной и тубулярной дисфункции.**

**Тубулярная дисфункция – самая ранняя стадия развития С-ОПП.**

**Диагностика ОПП и С-ОПП согласно тубулярным маркерам опережает диагностику по креатинину и диурезу.**

# Ренальные маркеры при сепсисе

**Уровни NGAL** (в крови и в моче) повышаются как при ренальной дисфункции, так и при ее отсутствии. При С-ОПП уровни NGAL отражают суммарную тяжесть и ренальной дисфункции и сепсиса.

**Уровни цистатина С в крови** адекватно отражают тяжесть гломерулярной дисфункции и не отражают тяжесть инфекции.

**Уровни цистатина С в моче** резко повышенные - это может свидетельствовать о развитии тубулярной дисфункции до того, как диагноз ОПП может быть поставлен на основании креатинина и диуреза.



# Маркеры сепсиса при С-ОПП

**Уровни СРБ** отражают суммарную тяжесть воспаления и ренальной дисфункции.

Уровни ПКТ повышаются как при инфекции и без нее из-за снижения его клиренса и отражают суммарную тяжесть как ОПП, так и сепсиса .  
Чем тяжелее ренальная дисфункция – тем более высокий ПКТ.

Уровни ПСП повышаются как при инфекции и без нее из-за снижения его клиренса и отражают суммарную тяжесть как ОПП, так и сепсиса .  
Чем тяжелее ренальная дисфункция – тем более высокий ПКТ.

Для диагностики сепсиса при ОПП пограничные уровни ПКТ и ПСП должны быть повышены согласно тяжести ренальной дисфункции.

# Септическое острое повреждение почек

## Маркеры для диагностики



# Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



Точное количественное измерение

## **Пресепсин**

в цельной крови, сыворотке и плазме,  
15 минут

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

Другие измеряемые параметры:

### **Кардиомаркёры:**

Высокочувствительный тропонин I;  
высокочувствительный СРБ, КК-МБ,  
Миоглобин, NTproBNP, Д-димер.

**Диагностика беременности: ХГЧ**

# Цистатин С

В сыворотке или плазме

Маркер  
гломерулярной  
дисфункции

В моче

Маркер  
тубулярной  
дисфункции

Высокоточный иммунотурбидиметрический тест  
для автоматических биохимических анализаторов

Cystatin C FS, DiaSys, Germany

# ДИАКОН

**Мы работаем  
больше,  
чтобы вы  
сомневались  
меньше**



**[www.presepsintest.ru](http://www.presepsintest.ru)**

**[sale@diakonlab.ru](mailto:sale@diakonlab.ru)**

**[www.diaconlab.ru](http://www.diaconlab.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