

# Biomarkery systémového zánětu u infarktu a v kritických stavech.

Helena Lahoda Brodská

Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky

1. LF UK a VFN Praha



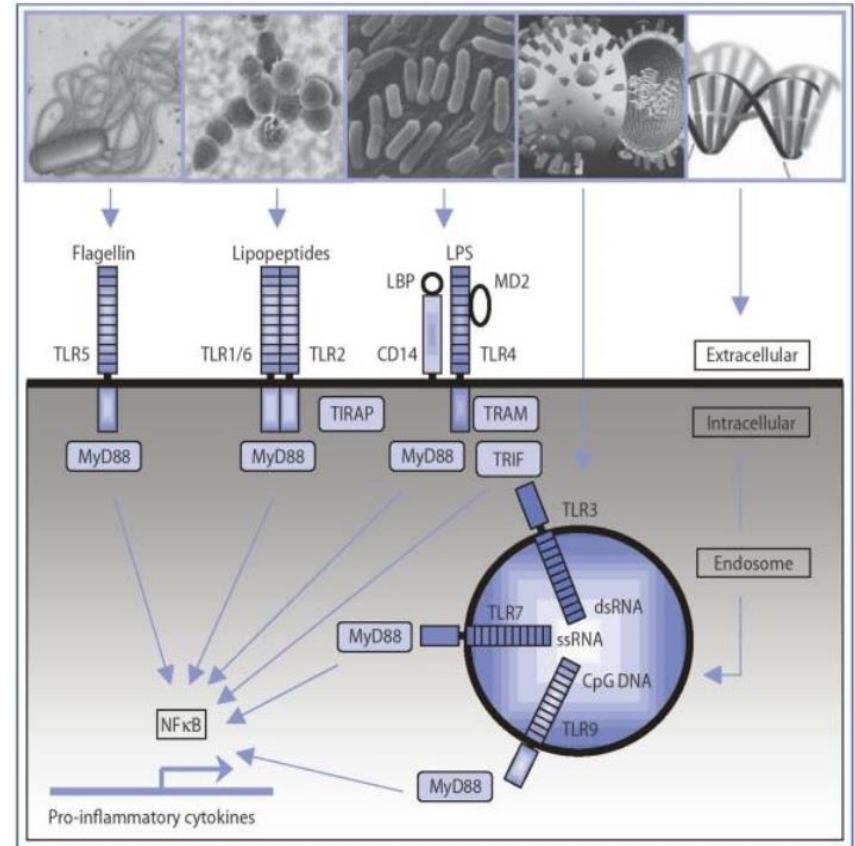
Karlovy Vary 9.12.2019

# Etiologie, prognostický faktor

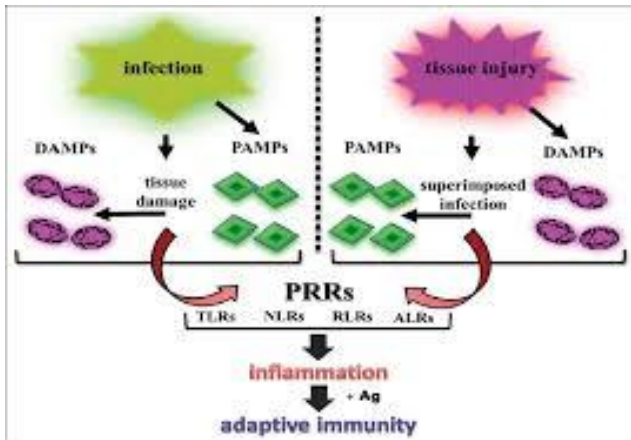
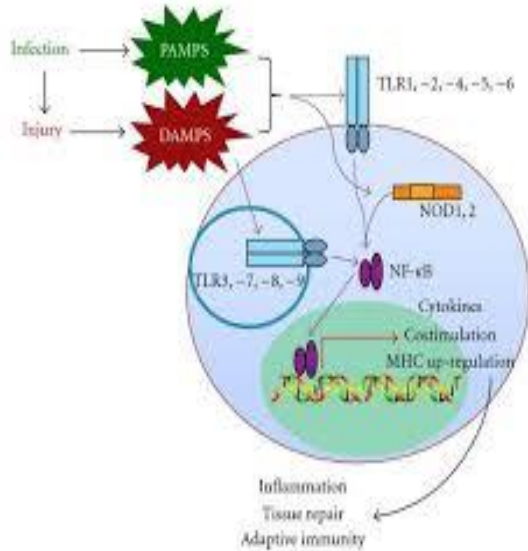
- Vznik AIM na podkladě **chronické zánětlivé reakce** intimy na ukládání látek lipidové povahy
- **Lokalizovaná odpověď na AIM** (proces hojení tkáně, úklid nekrotických buněk..)
- **systemová odpověď**- rozvoj těžkého SIRS(30 %při přijetí, vyšší mortalita, MACE), sepse (13% u CS vyšší mortalita)
- Srdeční zástava, **poresuscitační sy-** SIRS (reperfuze, ROS..)
- **Monitorace systemové zánětlivé odpovědi , tíže stavu, dif. dg sepse. Identifikace pacientů s vyšším rizikem.**

# Spuštění zánětlivé odpovědi

- Rozpoznání specifické matrice
- **PAMPs** (LPS, LTA, flagelin..),
- **DAMPs** (alarmíny, HsP, hypoxie..),
- **PRRs** (TLRs, s RAGE.. na makrofázích a monocytech),
- **aktivace NF-kapaB transkripce proximálních cytokinů** (IL-1beta, IL- 6, TNF).
- Zahájení fagocytózy, aktivace komplementu, koagulační kaskády, krevní destičky, deriváty kyseliny arachidonové (tromboxan, prostaglandin) adhezivní molekuly, proteiny akutní fáze, stresové hormony.
- Exploze VKR akceleruje probíhající děje.



# Nespecifita zánětlivé odpovědi



TLR	Ligand DAMP	Ligand PAMP
TLR1		Triacyl lipoproteins
TLR2	Heat Shock proteins	Peptidoglycan
	HMGB1 (high mobility group box 1—amphoterin)	Lipoprotein
		Lipoteichoic acid
		Zymosan
TLR3	Self dsRNA	Viral dsRNA
TLR4	Heat shock proteins	Heat shock proteins
	Fibrinogen	Lipopolysaccharides
	Heparan sulfate	RSV fusion protein
	Fibronectin	MMTV (Mouse mammary tumor virus) envelope proteins
	Hyaluronic acid	Paclitaxel
	HMGB1	
TLR5		flagellin
TLR6		Lipoteichoic acid
		Triacyl lipoproteins
		zymosan
TLR7/TLR8	Self ssRNA	Viral ssRNA
TLR9	Self DNA	Bacterial and viral DNA
TLR10		
TLR11		Profilin

# Současné možnosti laboratorní diagnostiky systémového zánětu

- Aktuální **laboratorní markery** - průběh zánětlivé odpovědi, její součást
- **PAMPs** (Pathogen-associated molecular patterns)      **LPS, LTA, mi RNA**
- **DAMPs** (Damage-associated molecular patterns )      **HSP, S100, Histony, HMGB1**
- **PRRs** (Patern Recognition Receptors)      **TLRs, sRAGE, (**presepsin**, LBP..)**
  
- **Cytokiny**      **IL1, **IL6**, IL10, TNF**
- **Specifické markery**      **PCT, **presepsin**, LBP..**
- **Proteiny akutní fáze**      **CRP, albumin, prealbumin, fibrinogen, ....**
- **Leukocyty**      **počet, diferenciaci, NLR, CD 64**

# Buněčné diagnostické markery systémového zánětu

- **Celkový počet leukocytů** nespecifický- imunomodulace...
- **Poměr neutrofilů a lymfocytů (NLR) prognostický marker** (Záhorec 2001, Xuan Mediators of inflammation 2016)
- **% immaturovaných granulocytů**- časný indikátor sepse, **pozitivně koreluje s mortalitou**. Diskriminuje neinfekční SIRS a sepsi v časně fázi 89% senzitivita, 76% specifita (Nierhaus Immunology 2013)
- Leukocytární povrchové markery - **CD 64** diskriminuje těžkou sepsi a septický šok od neinfekčního SIRS s **89% senzitivitou a 96% specifitou** (Wang Critical Care 2015)

- **NLR** jednoduchý marker korelující s **nemocniční mortalitou u pacientů s kardiogenním šokem** (Diakos, Scientific sessions AHA Philadelphia 2019)

# Solubilní markery systémového zánětu

- **Interleukin 6 (IL 6)**

- **Rychlá dynamika**, 0.5 hod, vrchol 2- 3 hod. indukce IL1, TNF *Song, crit.Care.Med.2005*
- falešný pokles (*Tsalik, J.Emerg.Med 2012*)  
vyplavení PMNs z kostní dřeně, aktivuje produkci PAF v hepatocytu *Gaillard Cytokine netw.1999*
- **Vysoká diferenciacce mezi infekcí a susp. infekcí** u kriticky nemocných, u susp. infekcí **nejlepší AUC pro 28d mortalitu** (PCT, PRE, CRP) (*Iwase AmJ Emerg Med 2019*) MA

- Marker vaskulárního zánětu, zvyšuje se v reakci na ukládání lipoproteinů do intimy a při ruptuře nestabilního plátu, reflektuje rozsah poškození (*Schiefer Circulation 2004*)
- **Vyšší hladiny IL-6 u pac. po ACS** spojeny s rizikem výskytu **MACE**, kardiovaskulární smrtí, nebo srdečním selháním (*Fanola J Am Heart Assoc. 2017*)

# C- reaktivní protein (CRP)

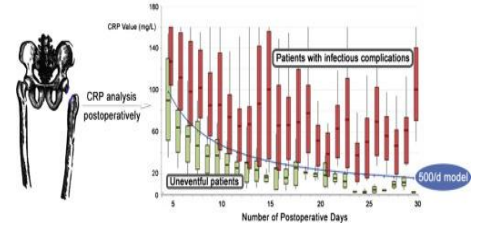
- **Stimulace zejména IL 6 v hepatocytu de novo**
- Aktivuje komplement, opsonizující faktor pro fagocytózu bakterií, parazitů a imunokomplexů
- **Vzestup po 6 hodinách, maximum 48 hodin**

## Nejčastěji indikovaný marker zánětu

- **Vysoká negativní predilekce**
- Nediferencuje tíži stavu, nemá vztah k mortalitě



# CRP diagnostika, prognóza a ATB guide



- **Primární péče** – URP, LRT inf. - **redukce preskripce ATB** (Cochran review 2014 )
- cost effect. POCT monitorace CRP v prim. péči pro terapii LRT inf. (Hunter 2015)
- Chirurgie-**identifikace pooperační** infekční komplikace (5.den) **nasazení** ATB terapie (Chapman Clinical biochemistry 2016)

- Iniciální hladina a následné sériové **měření hs CRP** během **16 týdnů po ACS** může identifikovat pts s vyšším rizikem mortality a morbidoty. Zvýšené hladiny jsou spojeny **s vyšším rizikem MACE** (Mani JAMA Cardiol.2019)
- Vysoký poměr **hsCRP/BMI** je spojen s vyšším rizikem MACE, pacienti s ACS a vysokým hsCRP a nadváhou mají stejné riziko jako pacienti bez nadváhy s nižším hsCRP. (Lei Coronary artery disease 2019)

# Prokalcitonin (PCT)

- V patologických stavech ubikvitní výskyt produkce PCT
- Stimul k produkci- **bakteriální toxiny - LPS, LTA , produkty buněčné destrukce, mediátory indukované imunitní odpovědí (IL1, TNF, IL6..)**
- Nejasná funkce
- **Vzestup po 2-4 hodinách, maximum 8-24 h**

## Nejpoužívanější marker sepse

- **Diferencuje tíži stavu, má vztah k mortalitě**
- **Pozor na neinfekční elevace**

# Indikace PCT

## Diagnostika sepse

- odlišení sepse od neinfekčního SIRS PCT (CRP) vyšší senzitivitu - 88% vs. 75% i specificitu 81% vs. 67% *L. Simon 2004*
- **Nejužitečnější marker při rozlišení neinf. SIRS a sepse je PCT (CRP, IL6, LBP)** *Meynar2012*

## Monitorace sepse, ATB guide

- 40% clearance PCT 2.poop.den – malé riziko rozvoje komplikací. Vzestup nad 150% zvyšuje riziko mortality. CRP nereflektuje změny. *A.Benitez ESICEM 2014*
- PCT předop., 1.,3.,5,7, pokles pod 1,0, anebo 80% z 1.měření- ukončení ATB *Huang 2014*

# Vliv PCT stewardshipu ATB terapie na přežití.

## Snížení dlouhodobé mortality

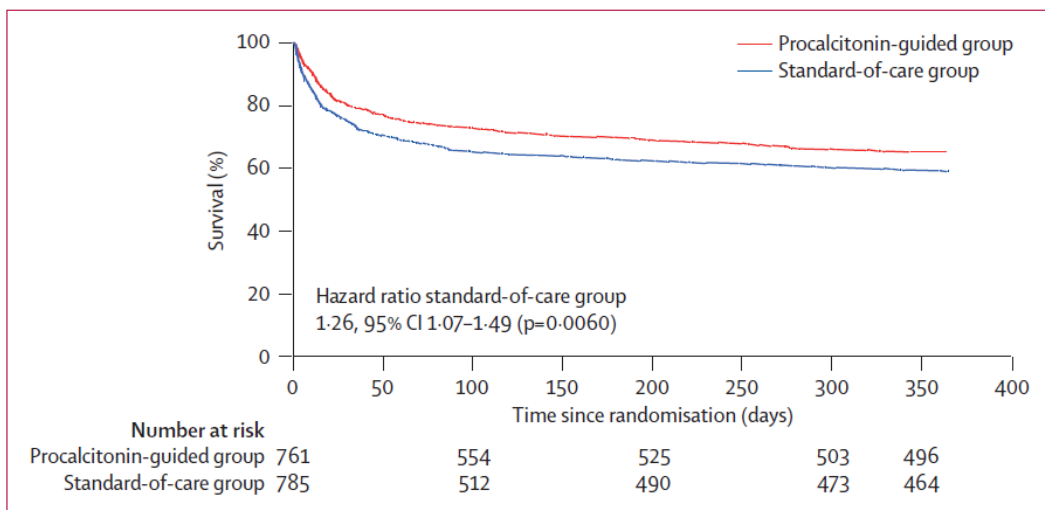


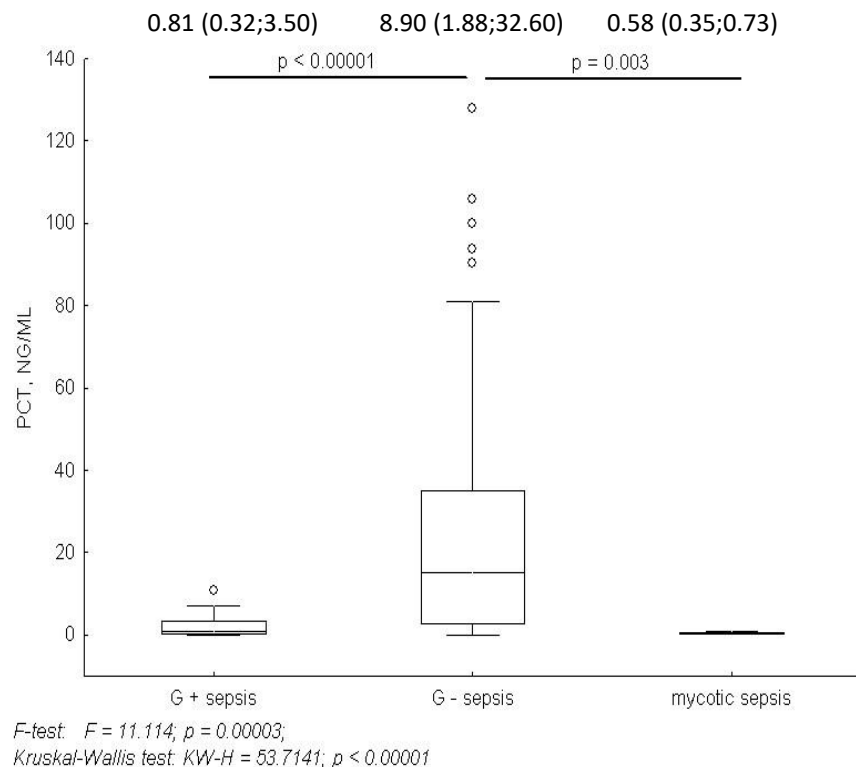
Figure 2: Kaplan-Meier plot for probability of survival from random assignment to day 365, in the modified intention-to-treat population

Posouzení efektu PCT monitorace – zahájení, ukončení nebo mix ATB terapie. Při posuzování efektu PCT na **ukončení-snížení krátkodobé mortality** Lam W, 2017

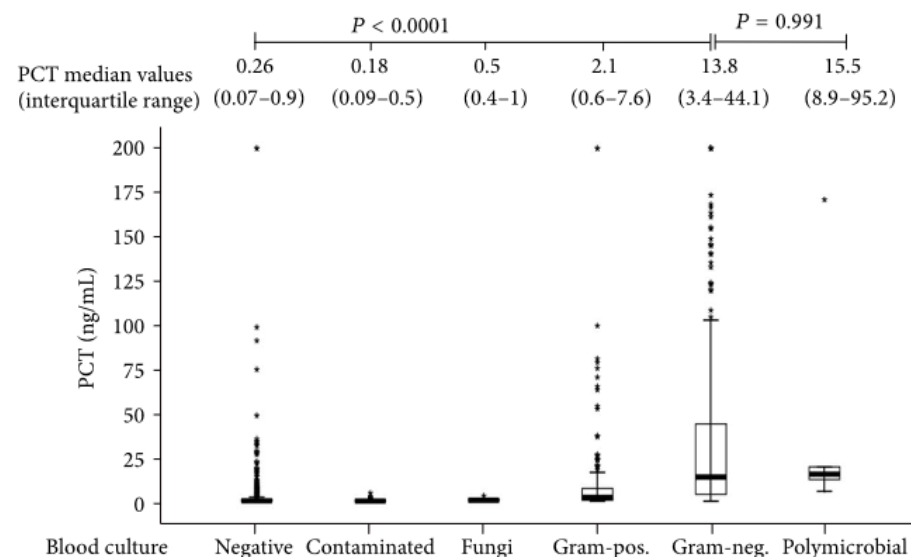
De Jong et al. Lancet Infect Dis:  
2016;16(7):819-27.

# Schopnost PCT diferencovat typ infekčního agens

**Významné rozdíly v hladinách PCT při hodnocení pozitivních hemokultur s prokázanou G+, G- a mykotickou infekcí**



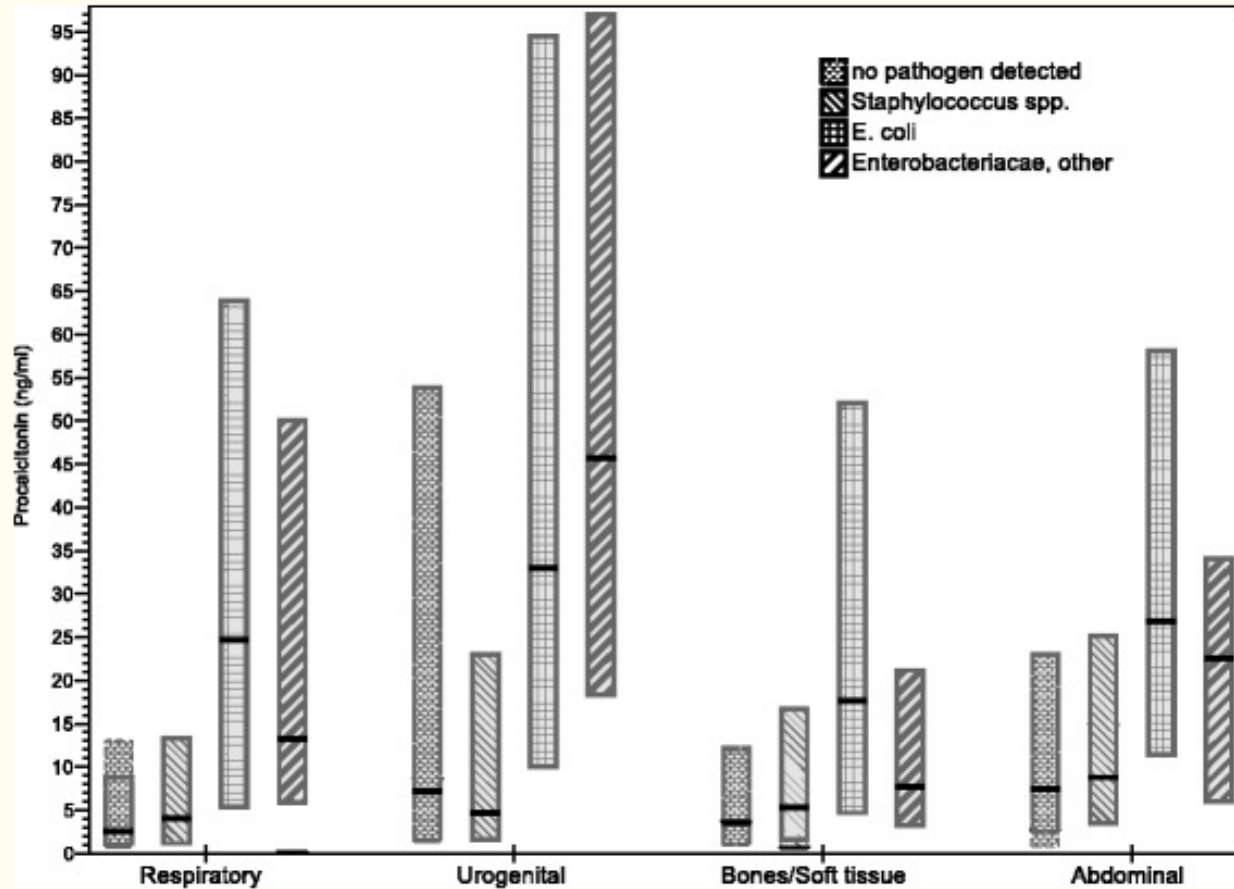
Brodská et al Clinical And Experimental Medicine 2013



**Figure 1:** Comparison of PCT median values according to BC result.

Leli et al Disease Markers 2015

# Lokalizace infektu



[Fig. 2](#)

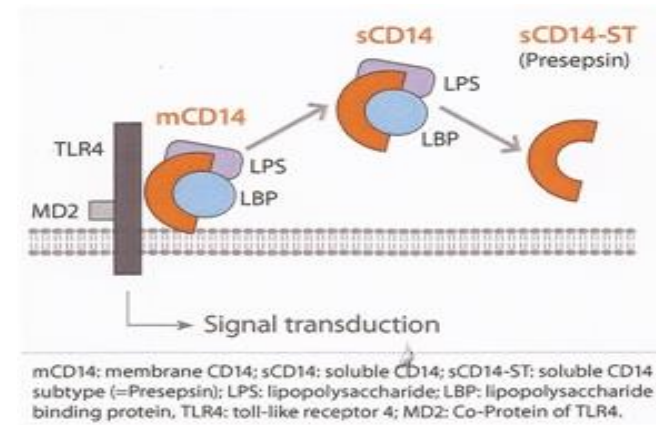
Median and IQR of PCT concentrations associated with focus of infection in combination with most frequent blood culture results. Associations of focus and pathogens independent from each other (see [Tables 5](#) and [6](#))

# Diagnostické a prognostické ambice PCT u ACS

- PCT reflektuje **jen vyšší stupeň zánětlivé aktivace**. Elevace při přijetí u CS (100%), STEMI (33%), NSTEMI (8.3%), ve všech elevace CRP, nekoreluje s PCT (*Picariello, Intern.Emerg. Med. 2009*)
- PCT(cutoff 0.09, AUC 0.94) efektivní ve **vyločení koexistující infekce u AIM**. Je nadřazeno CRP, WBC, TT. (*Vitkon-Barkay Am.J.Cardiol.2019*)
- PCT měřený 5.den po STEMI a NSTEMI **nezávislý prediktor MACE** (*Kelly Biomarkers 2010*)
- Elevace PCT u OHCA pts (24-96h) je spojena s **hemodynamickou nestabilitou (MAP), horší outcome** (*Pekkarinen Shock 2018*), (24, 48h) **horší (neurolog) outcome 12M, korelace s dobou ROSC** (*Shin, Resuscitation 2019 MA*)
- PCT (cutoff 6.5, AUC 0.727) u **OHCA predikce bakteriální infekce (24 h)** (*Ryoo, Ther.Hypothermia 2019*)

# Solubilní marker systémového zánětu

## Presepsin, sCD14-ST



- volný fragment glykoproteinu exprimovaný na monocytech a makrofázích.
- vznik: mCD14+ LPS+LPSB ...+ TLR 4 (kinázy, aktivace nF kapaB)...produkce interleukínů. komplex se uvolní z membrán, proteázy na subtype sCD14ST-Presepsin.
- zvýšené koncentrace u pacientů **starších 70 let** i bez zjevné přítomnosti zánětu. Při výrazně **snížené glomerulární filtraci** (CKD/AKI) je diagnostická hodnota markeru omezená. (*Chenevier-Gobeaux Clin Chim Acta 2014*)
- PRE i PCT podobná vysoká diagnostická účinnost (AUC 0.87 resp 0.84) pro sepsi**, doporučena kombinace markerů (*Kondo, J. Int.Care 2019*) MA
- Koreluje s 60 denní **mortalitou na ICU** u pacientů s těžkou sepsí a septickým šokem (*Ulla, Critical Care 2013*) zvýšená předoperační hodnota – **nezávislý prediktor postoperační mortality** u elektivní kardiochir. pts (*Bomberg, Anesteziology 2017*)



# Presepsin diagnostika, prognóza

**elevation u IM** (cutoff 447, **AUC 0.692**) vs cTnT (0.017, **AUC 0.973**) **HF** v dětské populaci elevation porovnávána s NTpro BNP (cutoff 472, **AUC 0.738**) vs cTnT (cutoff 727, **AUC 0.991**) (*Caglar EJCM 2018*)

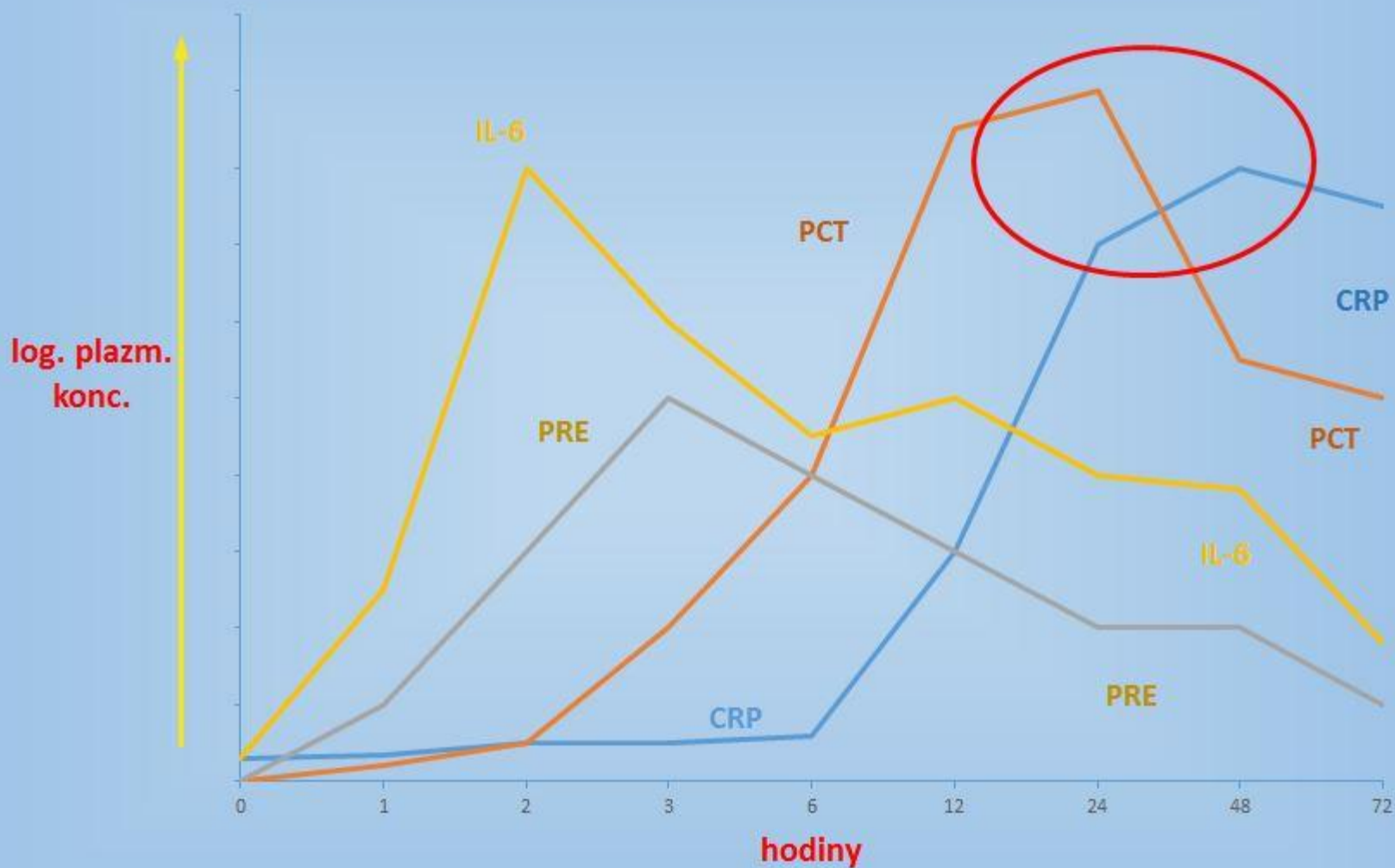
- **Podobnost PCAS a sepse- dysregulace produkce cytokinů (DAMPs a PAMPs),**
- Pro **12M neurolog.outcome** signifikantně vyšší u horších, ale ne jako nezávislý prediktor-pozdní odběry za píkem PRE (*Pekkarinen Shock 2018MA*)
- **PRE u OHCA pts, v měření 0, 24, 72h vyšší hladiny u nepřeživších a u pts s horším neurolog. outcomem. V měření 0 lepší než PCT**
- TTM, nonTTM bez stat.význ.
- **PRE a PCT nezávislí prediktoři 28 d mortality a neurolog outcome u OHCA pts.** (*Qi CCM journal 2019*)

# Solubilní markery systémového zánětu

- **Laktát**

- Vystupňovaná glykolýza převýší oxidativní kapacitu **mitochondrie** a nebo snížení aktivity **PDK** (*Belomo, Crit.Care 2014 Nuzzo Annals of Am.Thorac.Soc.2015*)
- Poškození endotelu, poruchy mikrocirkulace- snížená perfúze tkání org. dysfunkce - **sníží laktátovou clearance** (*Singer , Crit.Care 2014*)
- **SAHL** metabolická a hypoxická teorie
- **Nezávislý prediktor mortality a tíže stavu** (*Vincent, Crit.Care2007*)
- Marker účinnosti resuscitace

## Kinetika zánětlivých markerů při nekomplikované bakteriální noxe



# Závěr

Monitorace uvedených biomarkerů může zlepšit (zrychlit, upřesnit) terapeutické postupy kritických stavů v akutní kardiologii.

**Přítomnost a rozsah systémového zánětu** KO, PCT, PRE

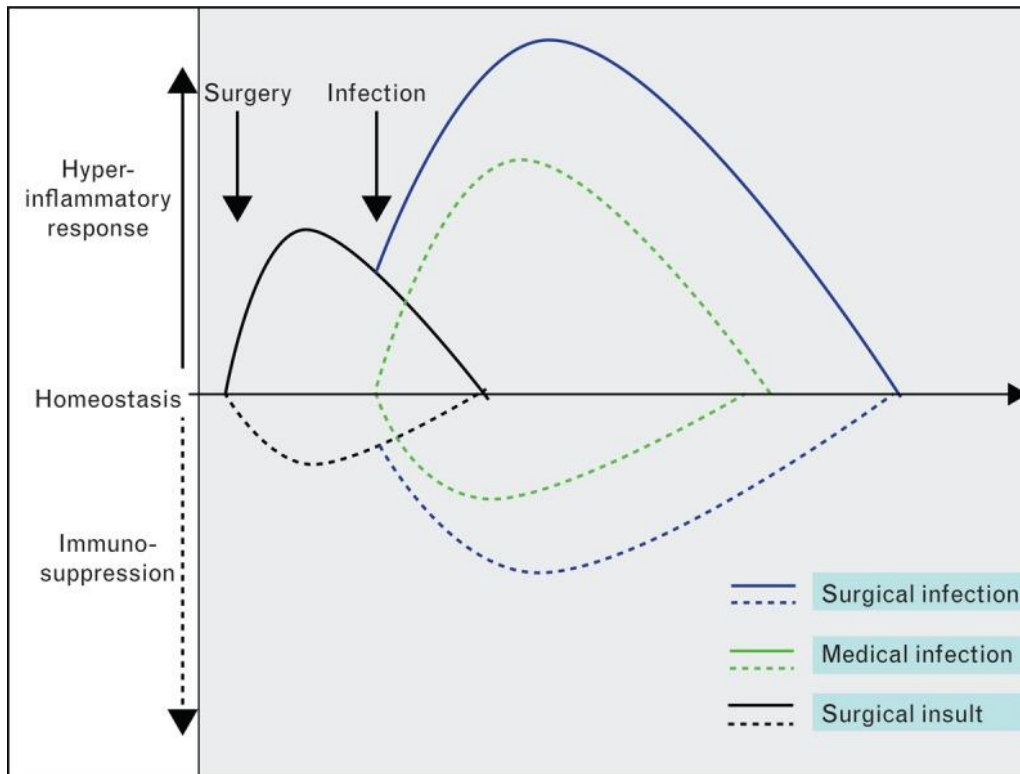
**nSIRS x sepse** PCT, PRE

**Průběh PCAS** PCT, PRE, laktát

**Prognóza (MACE, mortalita, neurolog.outcome)** hs CRP, PCT, IL-6, PRE, NLR, laktát, NSE

analyt	body
KO + dif	64
CRP (hsCRP)	143
IL-6	1/2020
Presepsin	533
Prokalcitonin	767
NSE	449
laktát	58
ABR	64
troponin	988

# Chirurgický pacient, infekční pooperační komplikace



## Vliv chirurg. výkonu

**CRP** - určitě ano

**PCT** – ano (rozsáhlý výkon a polytrauma PCT < 5 µg/l, kinetika rychlá, vrchol PCT dosahuje za 24 hodin pak rychlý pokles).

**Presepsin** - ??

**IL-6** - ano

## Nespecifické ( z neinfekční příčiny) elevace PCT

	D1	D2	D4	D6	D10
PCT	1432	1640	1007	170	15,1
CRP	8,5	-	-	-	-
Leuko	22.6	18.1	13.9	11.2	15.9
LDH	33	73	120	85	-
CK	716	2090	1545	343	23
Tropo T	0,11	0,19	-	-	-
pH	6.84				

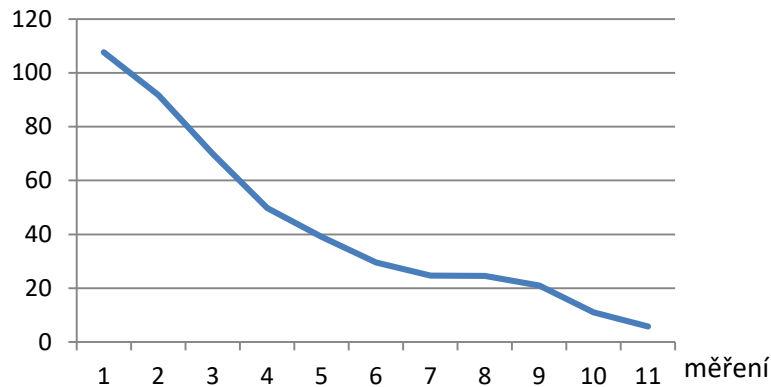
- **Extrémní zvýšení PCT při abúzu amfetaminu bez průkazu infekční noxy.**
- 21 let, muž bezvědomí, nalezen rodiči (TK 96/67, DF 30/′, P 135/′, SO2 98%, TT 39,6, fotor+/, dilat.zor. Těžká metabolická acidóza s hyperkalémií EKG norm.nález (sinusová tachy)

Amfetamin, metamfetamin, kokain, efedrin, kofein, theofylin - **sympatomimetický sy:** tachykardie, hypertenze, hyperpyrtermie, pocení, hyperreflexie, mydriáza, třes, křeče, AIM, CMP, rabdomyolýza, plicní edém.

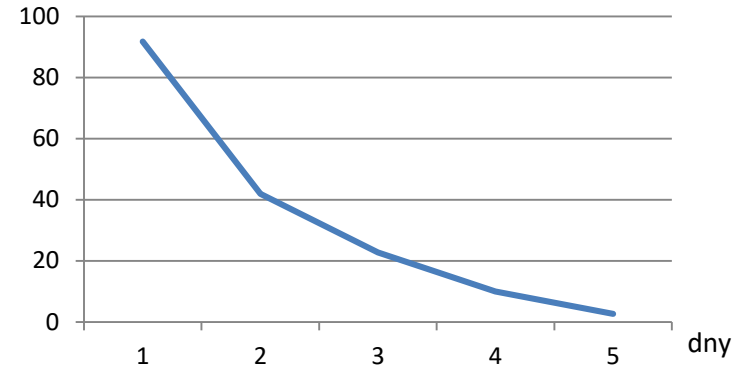
**Extrémní tvorba DAMPs Hsp, alarminy-produkty rozpadu tkání.** (Lovas A., Molnár Z. et al Case report in Critical care 2014)

# Výrazné zvýšení PCT v extrémní metabolické situaci

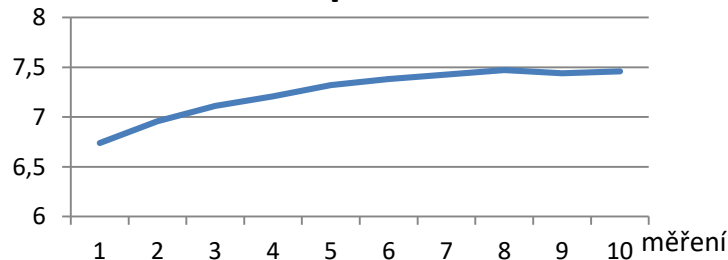
## Glykémie (mmol/l)



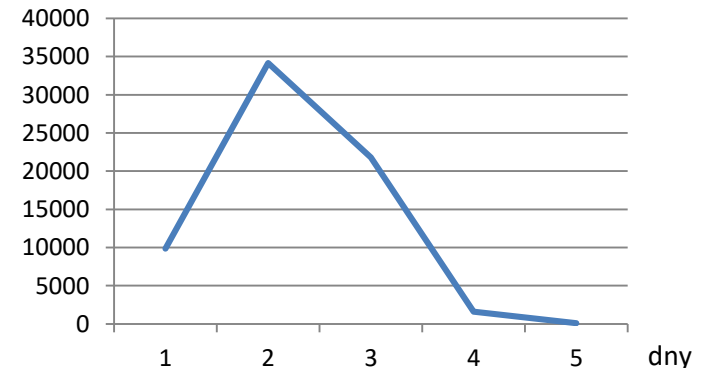
## PCT ( $\mu\text{g/l}$ )



## pH



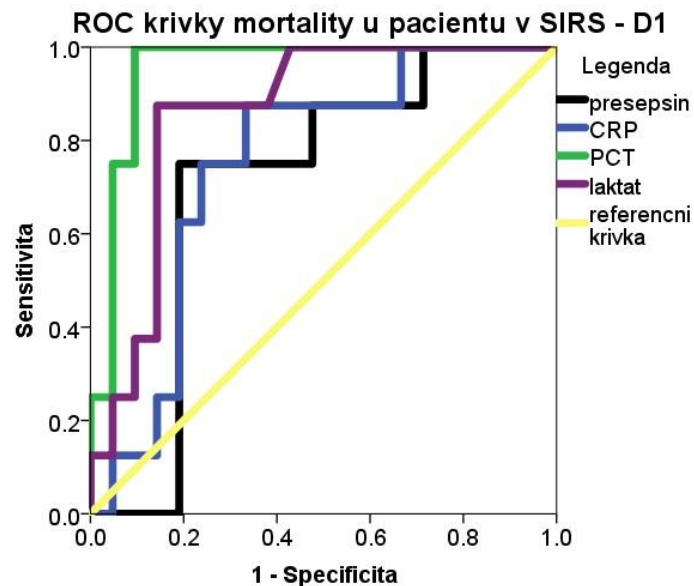
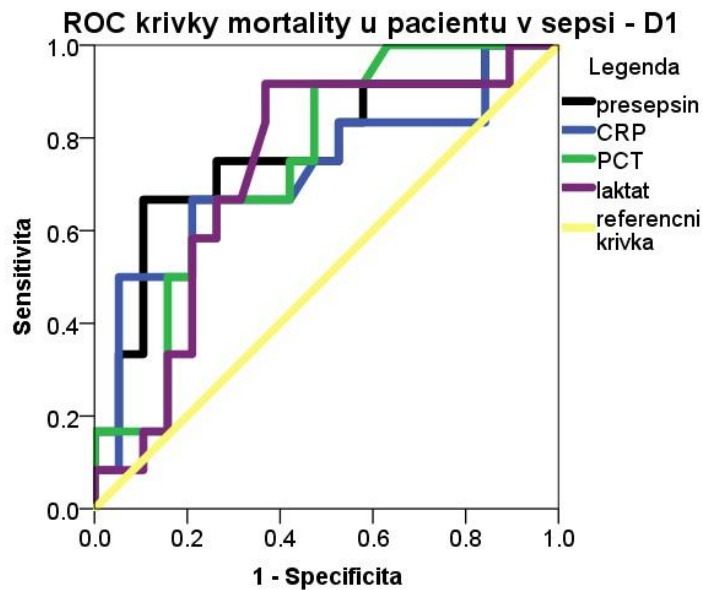
## Myoglobin ( $\mu\text{g/l}$ )



**25 letý muž, DM 1.typu, komatozní stav, TK 50/20**  
**Hemokultura, stěry opakovaně negativní**  
**Rhabdomyolýza – stimul pro tvorbu PCT (DAMPs) ?**

**Hodnocení PCT- CAVE elevace bez přítomnosti infektu**

# Predikce 28 denní mortality jednotlivých markerů systémového zánětu



**CRP** není vhodným markerem k prognostikaci přežití ani v SIRS, ani v sepsi. **PCT a laktát** výborně predikuje 28 denní mortalitu u SIRS. **Presepsin** přijatelným prediktorem 28 denní mortality v sepsi. **Presepsin** nekoreloval se SOFA, APACHE II, CRP, laktátem. Jediná signifikantní korelace presepsinu byla zjištěna **pozitivní korelace s PCT**.