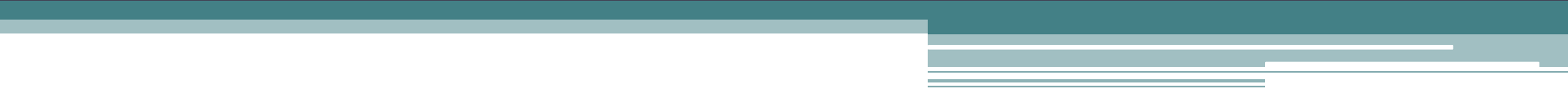
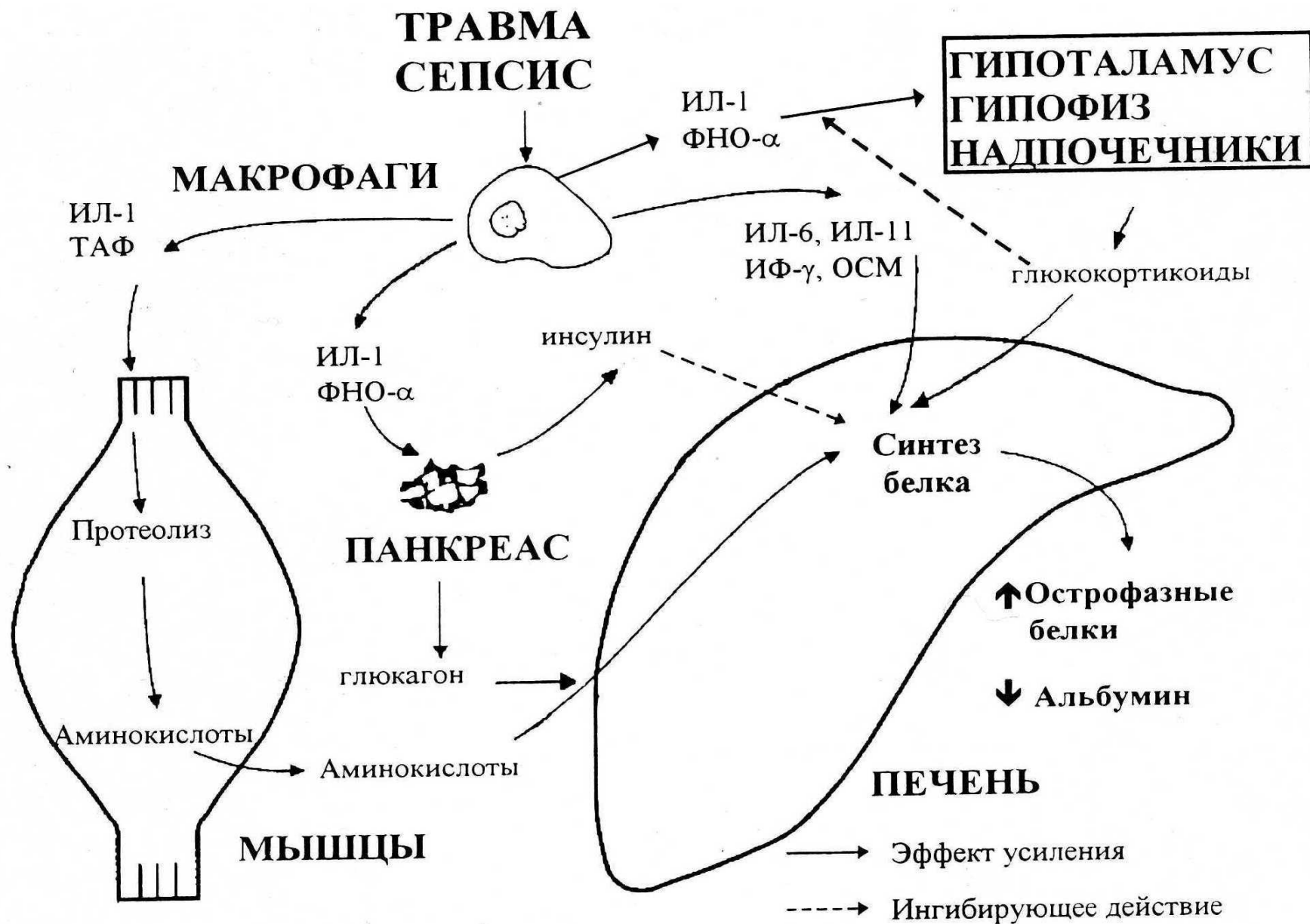
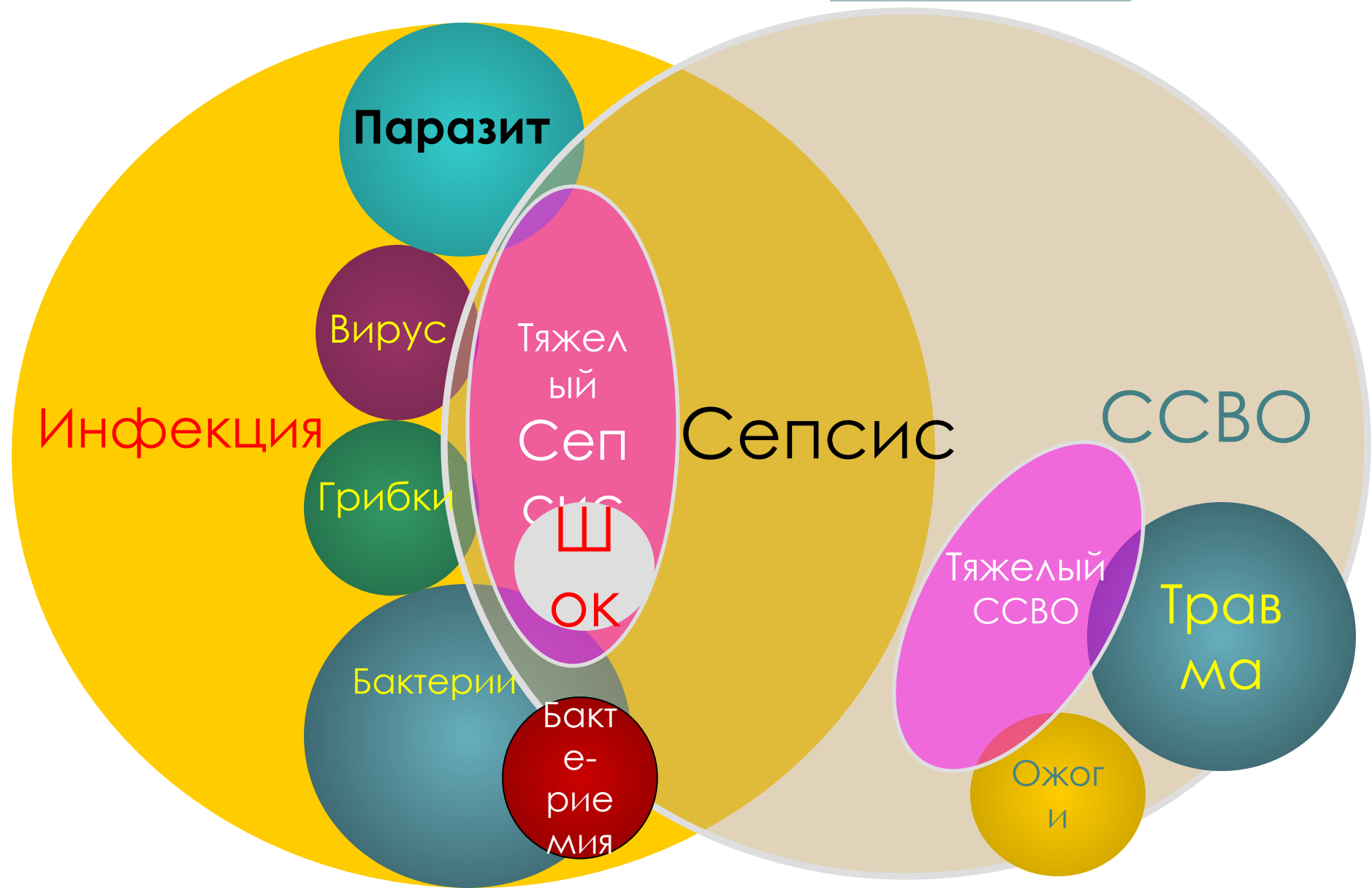


Современная лабораторная диагностика синдрома системной воспалительной реакции и сепсиса







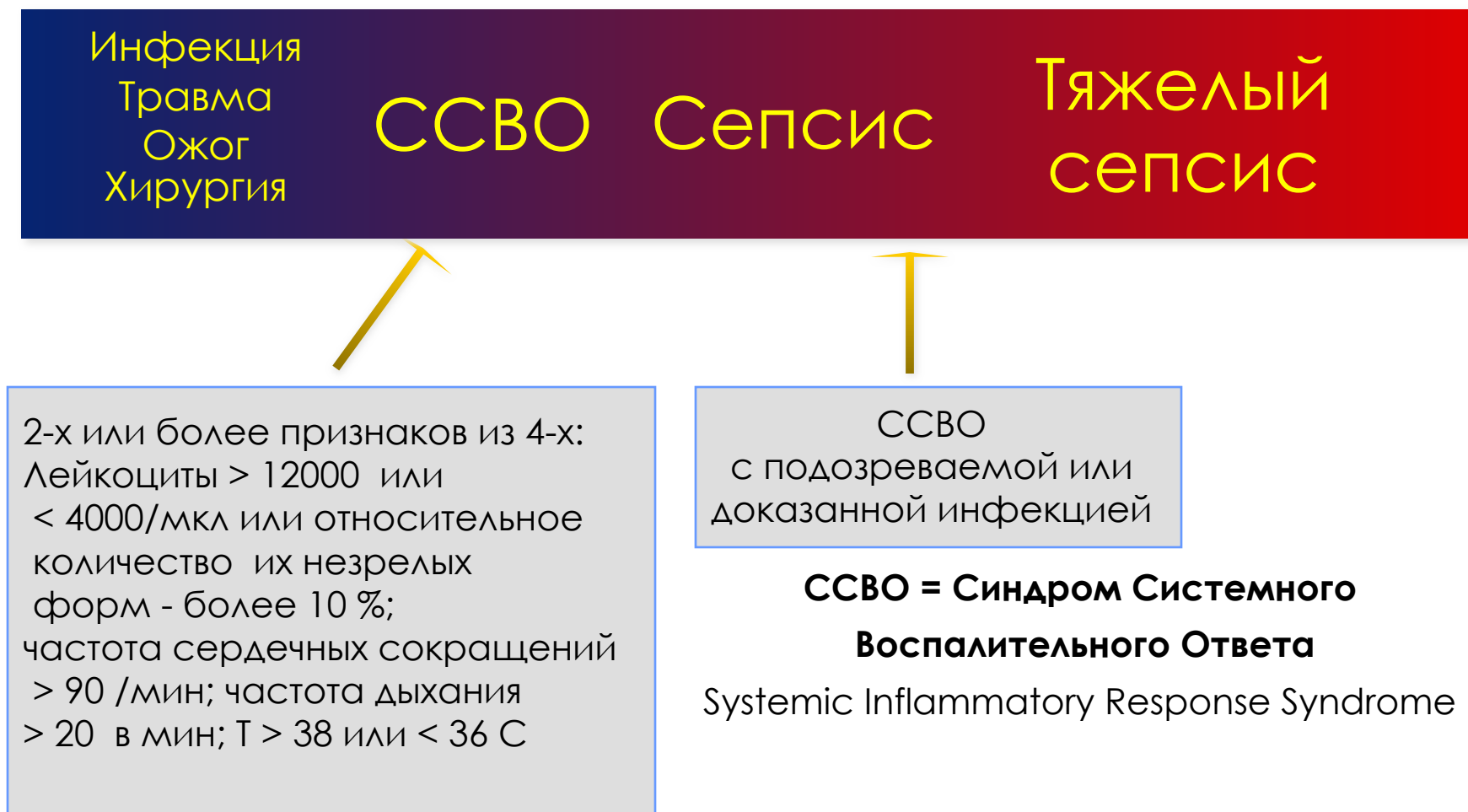
Диагноз «синдром системного воспалительного ответа» (ССВО)

Синдром системного воспалительного ответа-ССВО(SIRS) – реакция системного воспаления организма, которая развивается в ответ на воздействие сильных раздражителей (травма, операция, инфекция, введение цитокинов и др.)

Если два и более признака:

- Количество L в крови $> 12 \times 10^9$ или $< 4 \times 10^9$ / л либо незрелых форм L более 10 %;
- частота сердечных сокращений > 90 уд/мин;
- частота дыхания > 20 в минуту;
- температура тела > 38 или < 36 С.

Синдром системного воспалительного ответа и сепсис



Тяжелый сепсис, шок

Инфекция

Травма

Ожог

Хирургия

ССВО

Сепсис

Тяжелый
сепсис

Сепсис с ≥ 1 признаком
органной недостаточности:

- Сердечно-сосудистая
(рефракторная гипотензия)
- ренальная
- респираторная
- печеночная
- гематологическая
- ЦНС
- Метаболический ацидоз

Шок

- Каждый год в мире –
18 млн случаев сепсиса,
30% из них заканчиваются смертью
Статистика сепсиса неуклонно растет из-за:
- старения населения,
- распространения количества
иммуносупрессивных состояний,
- химиотерапии раковых заболеваний,
- широкого применения инвазивных технологий.

Сепсис: все возрастающий вызов здравоохранению

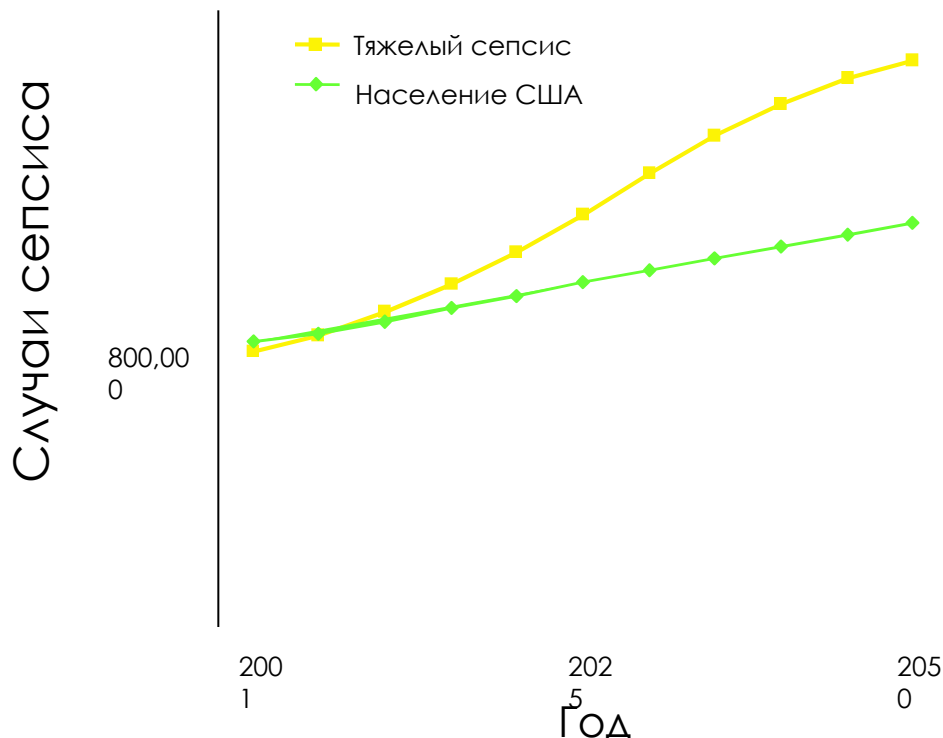
Sepsis: A Growing Healthcare Challenge

Сегодня

>750 000 случаев
тяжелого сепсиса в год
Летальность 20 - 40%

Стоимость для здравоохранения
18 млрд. \$ в год
20 - 25% затрат в ОРИТ

В будущем



С-реактивный белок в диагностике критических состояний



Роль СРБ - «опознать чужеродный агент» и привлечь средства для его уничтожения

СРБ связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, токсинов, частиц поврежденных тканей.

Продукты такого взаимодействия активируют комплемент по классическому пути, стимулируя процессы фагоцитоза и удаления вредных соединений.

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

Где и как синтезируется СРБ

- После того, как СРБ связывается с чужеродным агентом - его синтез возрастает:
- В печени – при острой фазе воспаления
- В клетках миокарда при ИМ
- В адипоцитах – при ожирении,
- В атеросклеротических бляшках,

СРБ: что узнает, что вызывает и как возрастает (мг/л)

Что узнает:

- Компоненты бактериальной стенки
- Оболочку вирусов
- Частицы поврежденной ткани (травмы, ожоги, хирургия, ИМ, солидные опухоли, др. факторы не инфекционной природы)
- Окисленный X-ЛПНП

Что вызывает и как возрастает:

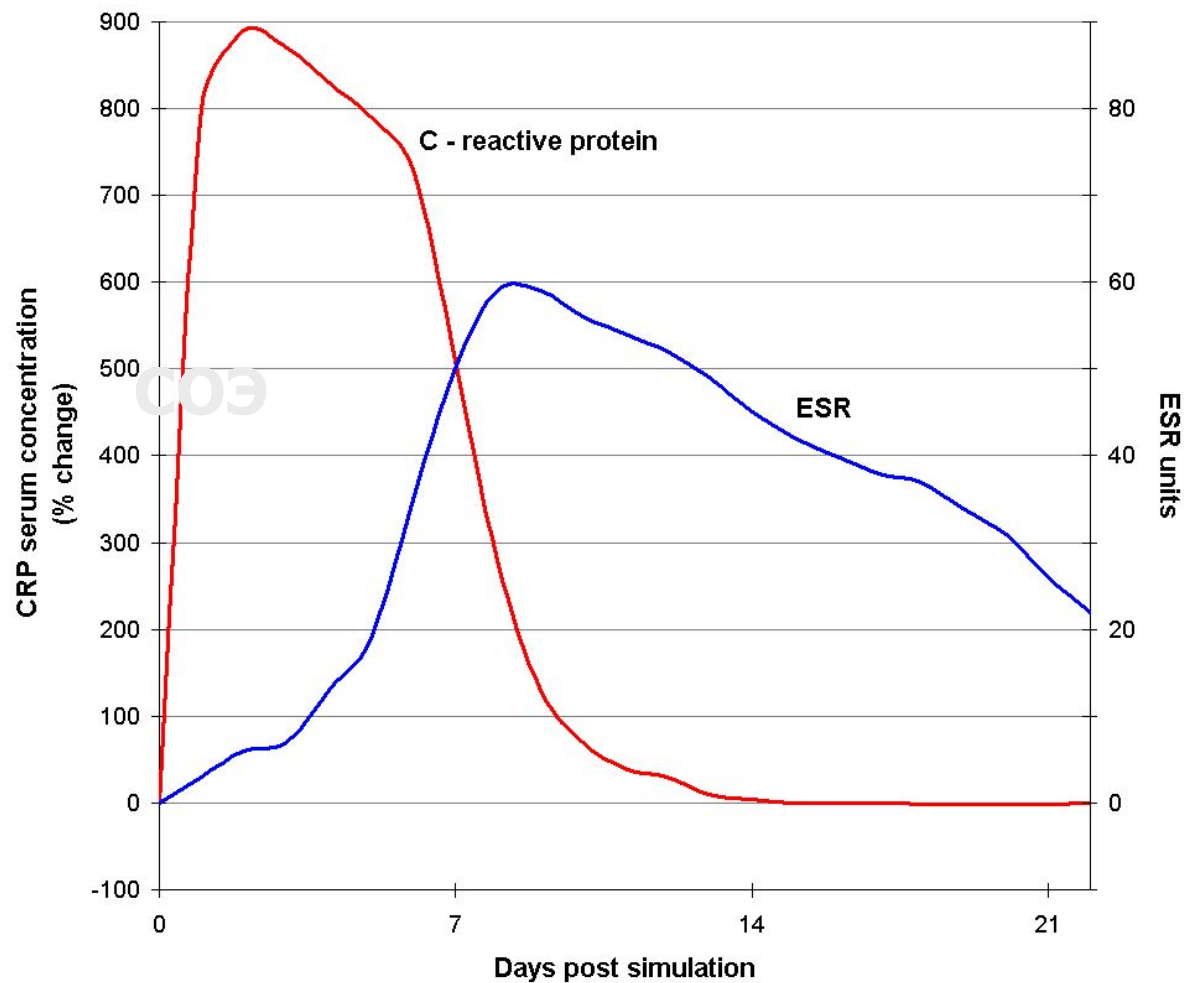
- Воспаление, связанное с бактериальной инфекцией сепсис, септический шок (12 -1000)
- Воспаление, связанное с вирусной инфекцией (10-20)
- Синдром системного воспалительного ответа ССВО (50 - 500...)
- Вялотекущее воспаление в эндотелии (10 – 20)

Если при высоком уровне СРБ нет признаков воспаления или некроза больного следует обследовать на онкологию

Динамика СРБ и СОЭ

СРБ
(% повышения)

СРБ



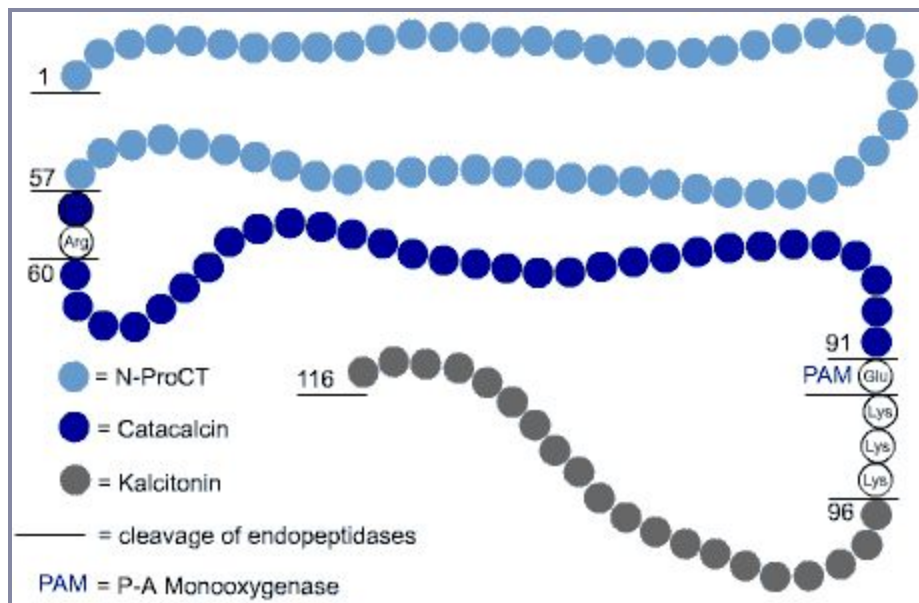
Дни после начала воспаления

Прокальцитонин при критических состояниях

Прокальцитонин (ПКТ)

- Предшественник (прогормон) кальцитонина.
Кальцитонин – пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, обладает гипокальциемическим эффектом .
- Препрокальцитонин (ПреПКТ) - исходный белок, из которого путем протеолиза образуются:
- ПКТ,
а потом уже из него
- кальцитонин

Прокальцитонин (ПКт) – предшественник гормона кальцитонина.



ПКт - это гликопротеин, состоящий из 116 аминокислот с молекулярной массой 12,8 КДа.

- Не обладает гормональной активностью
- Не оказывает влияния на метаболизм кальция
- Концентрация ПКт в крови здоровых доноров ниже 0,05 нг/мл
- При развитии системной бактериальной инфекции уровень ПКт в течение 6 часов увеличивается в 100 – 1000 раз и более (максимальное зарегистрированное значение ПКт – 500нг/мл).

Где и когда синтезируется ПКТ

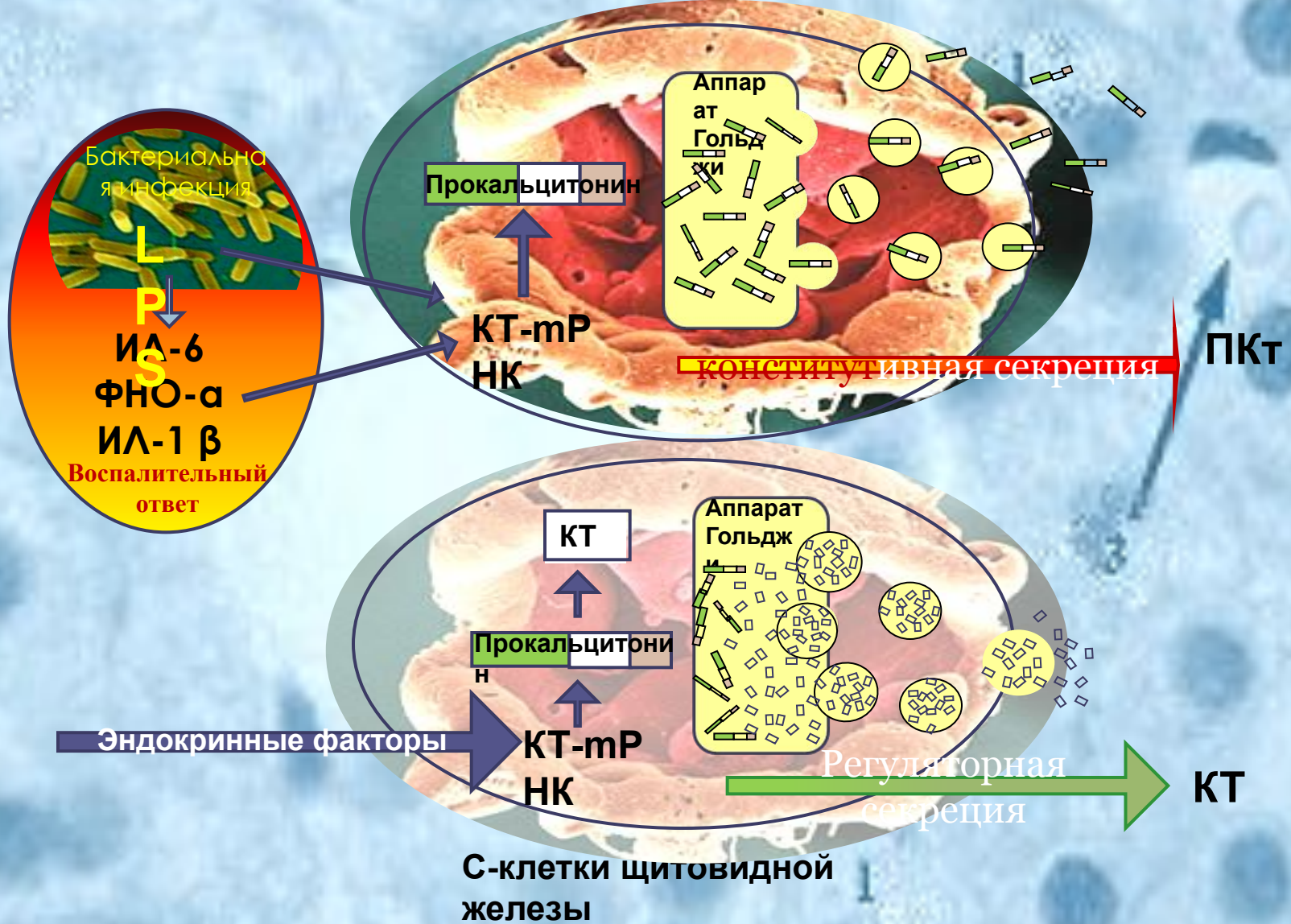
При инфекциях ПКТ вырабатывается вне щитовидной железы, а именно

- а) в различных органах (в печени, почках, адипоцитах, мышцах) и
- б) разными типами клеток.

При воспалении, вызванном бактериями, грибами, простейшими,

- ПКТ в крови возрастает в течение 6 - 12 ч. При этом:
- а) синтез ПКТ индуцируется эндотоксинами, однако,
- б) такой индукции предшествует повышение уровней провоспалительных цитокинов, ИЛ-6 и ФНО-альфа,
- в) повышение уровня ПКТ наступает через короткое время после пикового повышения уровня цитокинов.

Паренхиматозные клетки



Повышение концентрации ПКТ утяжеляет инфекцию

- Предполагалось, что при инфекции синтез ПКТ направлен на нормализацию нарушенных функции организма.
- Неожиданно оказалось: повышение уровней ПКТ, идущее параллельно с активацией ОФ, связано с утяжелением воспаления.
- Введение здоровым хомякам ПКТ не приводило к негативным последствиям, но
- введение ПКТ животным с уже имеющимся сепсисом повышало смертность в 2 раза.
- Иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфической антисыворотки повышала выживаемость таких животных.
- Полагается, что иммунонейтрализация ПКТ с помощью специфических иммуноглобулинов может быть средством терапии сепсиса

Диагностические уровни прокальцитонина (ПКТ, нг/мл)

Норма. 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

ПКТ и СРБ при ССВО, сепсисе и септическом шоке

	ПКТ (нг/мл)	СРБ (мг/л)
ССВО без инфекции	0,6 (0,1 – 3,4)	138 (3-488)
Сепсис	5,4 (0,9 - 47,7)	233 (14-266)
Септический шок	73,4 (9,6 – 824,1)	174 (22-341)

«СРБ повышается как при воспалении, так и при инфекции и не может быть хорошим индикатором тяжести инфекции при ССВО.

ПКТ - хороший индикатор тяжести инфекции и полиорганной недостаточности у пациентов с тяжелым инфекционным ССВО, но не может быть индикатором тяжести неинфекционного ССВО»

Yukioka H et al. Plasma procalcitonin in sepsis and organ failure.

Ann Acad Med Singapore. 2001; 30(5):528-531.

**Высокий ПКТ/высокий СРБ –
системная инфекция**

**Низкий ПКТ/высокий СРБ –
не инфекционный ССВО или
локальные инфекции в ранах,
но не системная инфекция**

Rothenburger M et al. Detection of acute phase response and infection.
The role of procalcitonin and C-reactive protein. Clin Chem Lab Med. 1999, 37(3):275-279.

ПКТ после оперативного вмешательства

ПКТ. Если после операции возникает неинфекционный ССВО,

- происходит кратковременное транзиторное и небольшое повышение уровня ПКТ

Если на этом фоне развивается инфекционный ССВО,

ПКТ повышается сильно и отражает динамику тяжести септического процесса

и прогнозирует его исход.

- Однако ПКТ не может ценить динамику тяжести неинфекционного ССВО в послеоперационном периоде.

Сочетанное измерение ПКТ и СРБ

Динамика ПКТ и СРБ после оперативного вмешательства, ожогов и травм сходна:
сначала - повышение и ПКТ и СРБ,
При развитии:
неинфекционного ССВО – снижение ПКТ,
повышение СРБ,
Сепсиса – повышение ПКТ и СРБ
ПКТ оценивает тяжесть инфекции,
СРБ – острой фазы.

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 отражать динамику сепсиса “on-line”.

Методы определения СРБ и ПКТ

СРБ иммунотурбидиметрический тест,
желательно с отсроченным эффектом про-
зоны с использованием наборов Beckman
Coulter на соответствующем анализаторе
AU-480

ПКТ иммунохроматографические тест-полоски

ПКТ метод ИФА

Иммунолюминисцентный метод

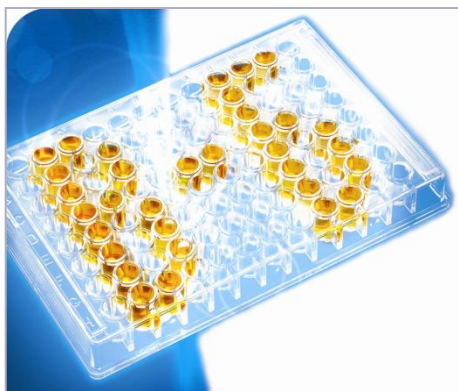
Иммунофлюоресцентный метод

А-9004 «Прокальцитонин – ИФА - БЕСТ»



Назначение: определение концентрации ПКТ в сыворотке или плазме крови.

Принцип анализа: «sandwich»-вариант твердофазного трехстадийного ИФА на планшетах.



Основные характеристики

Чувствительность – 0.04 нг/мл

Диапазон измерения – 0 – 12.8 нг/мл

Общее время инкубации – 2,5 часа

Объем образца: 20 мкл образца.

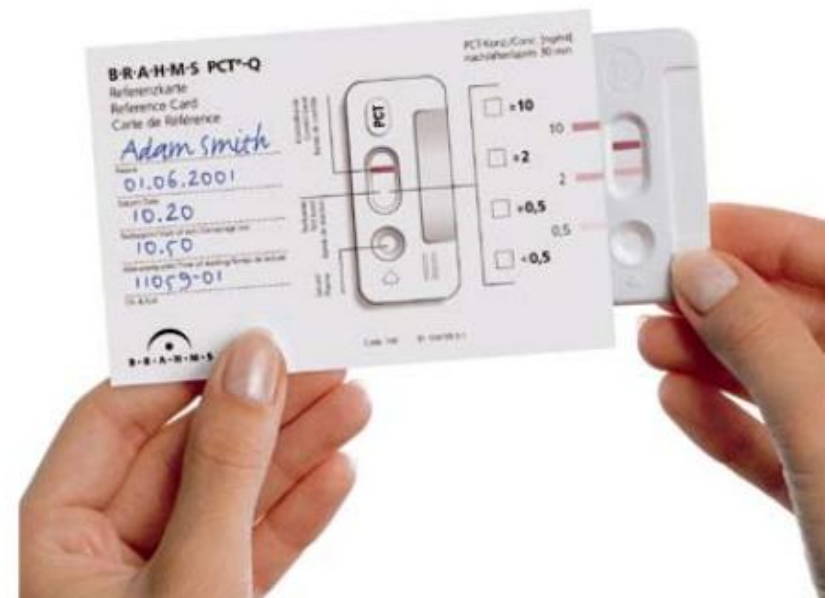
Учет результатов: 450 нм

Срок хранения: 12 месяцев при 2–8°C

Наличие готовых к использованию растворов конъюгатов и ТМБ.

Восстановленные контрольный и калибровочные образцы хранятся без падения активности при 2–8°C в течение 4 недель, при минус 20°C в течение всего срока годности. Допускается шестикратное замораживание и оттаивание.

Наборы для полуколичественного определения ПКТ (иммунохроматография)



Люминометр для количественного определения ПКТ

Для количественного определения прокальцитонина (ПКТ) в пробе пациента необходимо иметь Иммунолюминометрический тест на ПКТ (BRAHMS PCT LIA). Набор содержит реагенты для 100 определений, в том числе 100 пробирок с нанесенным на стенках покрытием из антител. С учетом того, что 6 пробирок используются для анализа стандартов с целью построения стандартной кривой (в двойном определении), 2 пробирки используют для анализа контролей (в двойном определении) можно сделать анализ проб 42 пациентов (в двойном определении).



Анализатор иммунофлюоресцентный mini VIDAS для
определения ПКТ и других показателей
БиоМерье, Франция



VIDAS - мультипараметрический автоматический иммуноанализатор, основанный на технологии **ELFA** (энзим-связанный иммунофлюоресцентный анализ). Данная технология позволяет определять аналиты с высокой чувствительностью (превышающей на несколько порядков чувствительность ИФА) и позволяет значительно снизить время проведения анализа. Время проведения большинства тестов не превышает 30 минут

miniVIDAS имеет 2 секции для 6 образцов в каждой, работающие в автономном режиме. Одновременно в каждой секции может тестироваться от 1 до 6 образцов (в любом количестве). Таким образом, образцы нет необходимости накапливать, они обрабатываются по мере поступления. Данная модификация обеспечивает производительность до 30 тестов в час. Это компактный анализатор со встроенным принтером, дисплеем и клавиатурой

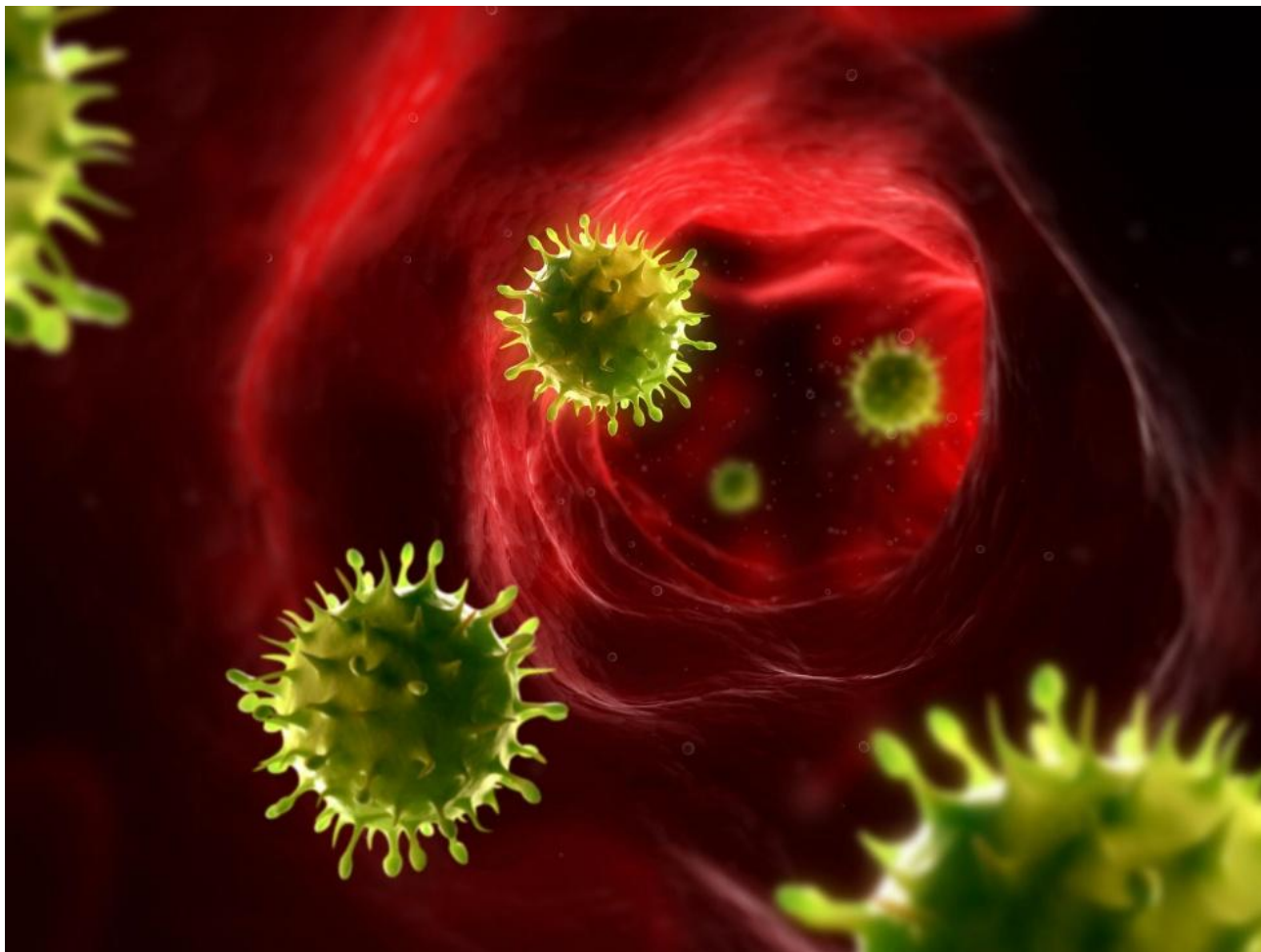
- Применение эффективно антибиотикотерапии в течение 1 часа после развития гипотензии связано с выживаемость в 79,9%
- Каждый час задержки терапии в течение первых 6 часов снижает выживаемость на 7,6%
- Таким образом время начала эффективной антибиотикотерапии самый сильный предиктор исходов.
- Проблемы диагностик сепсиса: если быстро, то неспецифично; если неспецифично, то поздно

- Уровни цитокинов достигают пика через 2-4 часа
- После этого начинается повышение уровня ПКТ с максимума через 8-12 часов
- при стерильном воспалении уровень ПКТ снижается
- Если системное инфекционное – повышается
- Затем в зависимости от динамики развития сепсиса повышается или снижается
- СРБ повышается при стерильном и инфекционном воспалении достигая пика через 12- 24 часа

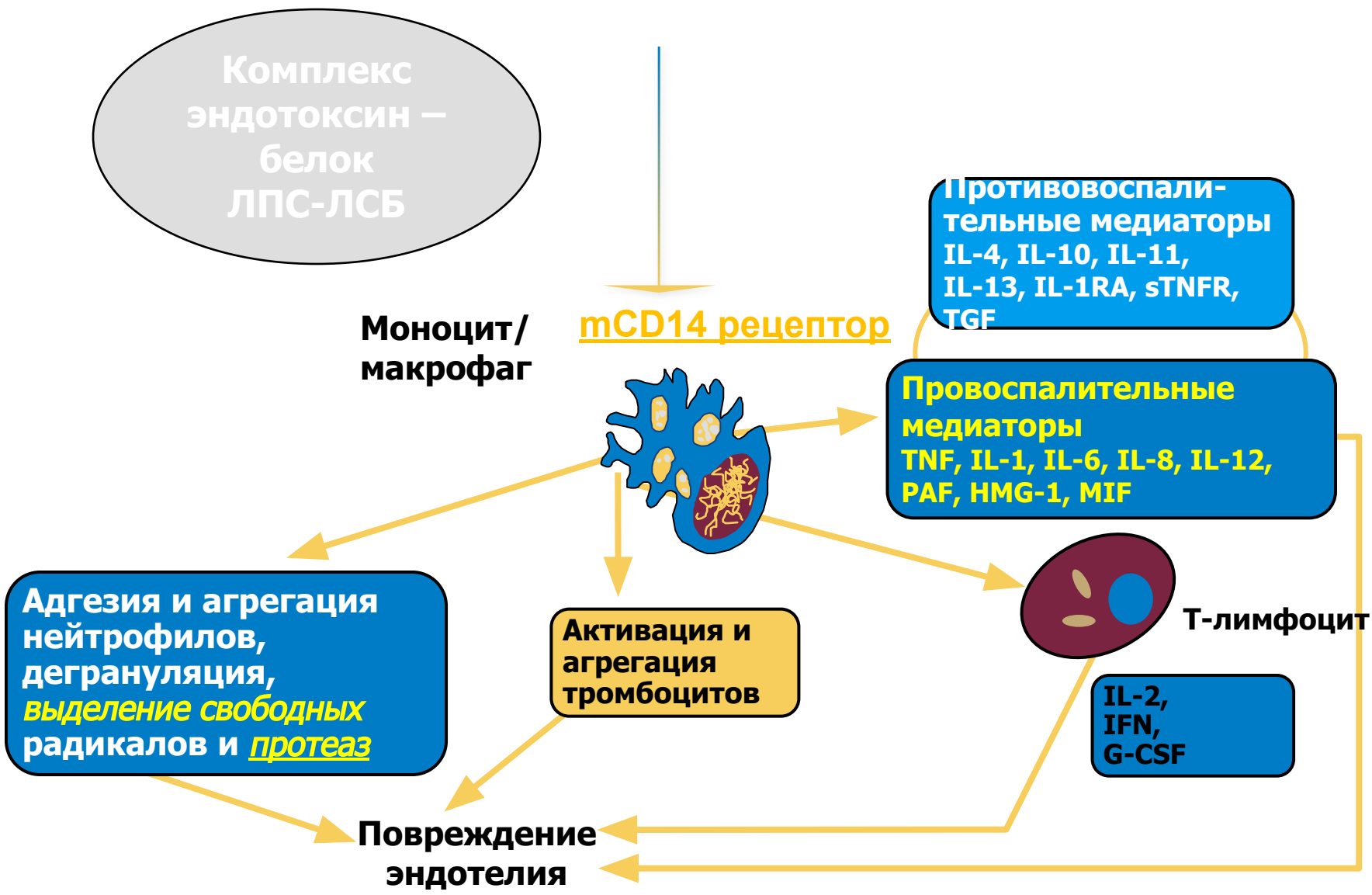
- Именно ПКТ считается маркером сепсиса
- Проблемы ПКТ:
 1. большая «серая зона» неопределенности
 - ССВО без инфекции >1
 - локальные бактериальные инфекции 0,3-1,5
 - при тяжелых вирусных инфекциях 0,5-2
 - не специфическое по отношению к инфекции
повышение в течение 24-48 часов при
состояниях связанных с массовым
повреждением тканей
 - большое время полужизни 25-30 часов, что
затрудняет мониторинг течения сепсиса

- Диагностические уровни ПКТ для дифференциации ССВО, сепсиса и тяжелого сепсиса, все еще должны быть установлены
- Высокие уровни ПКТ свидетельствуют о сильной бактериальной инфекции не коррелируют с тяжестью сепсиса или со смертностью
- В целом основная проблема с ПКТ его диагностическая неопределенность в первые несколько суток, именно тогда, когда его значение имеет наивысшую цену

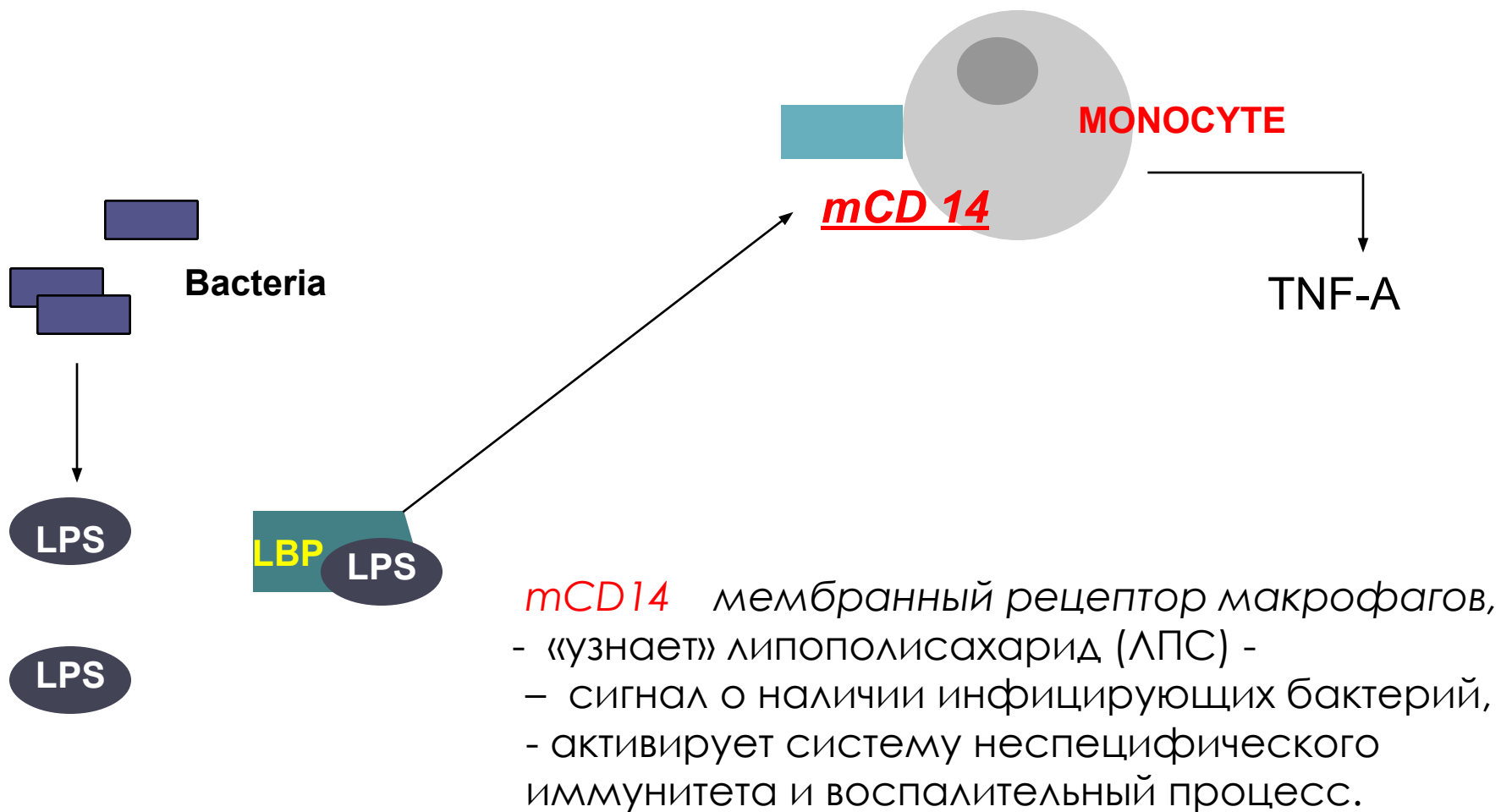
Пресепсин: ранняя диагностика и мониторинг сепсиса



Воспаление и сепсис

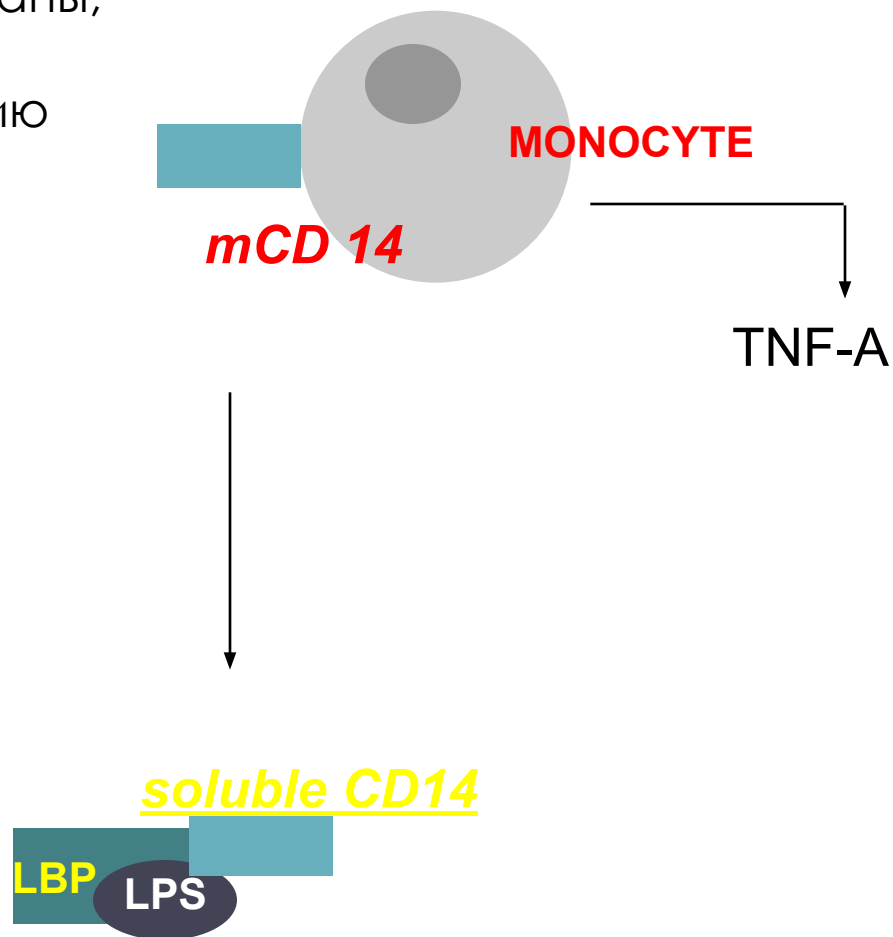
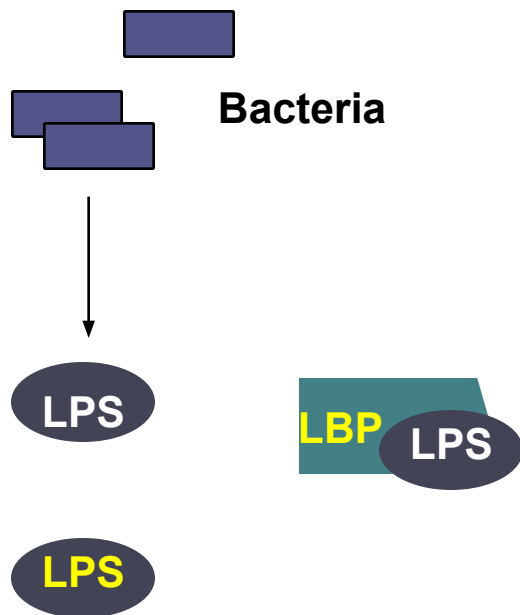


Как образуется пресепсин



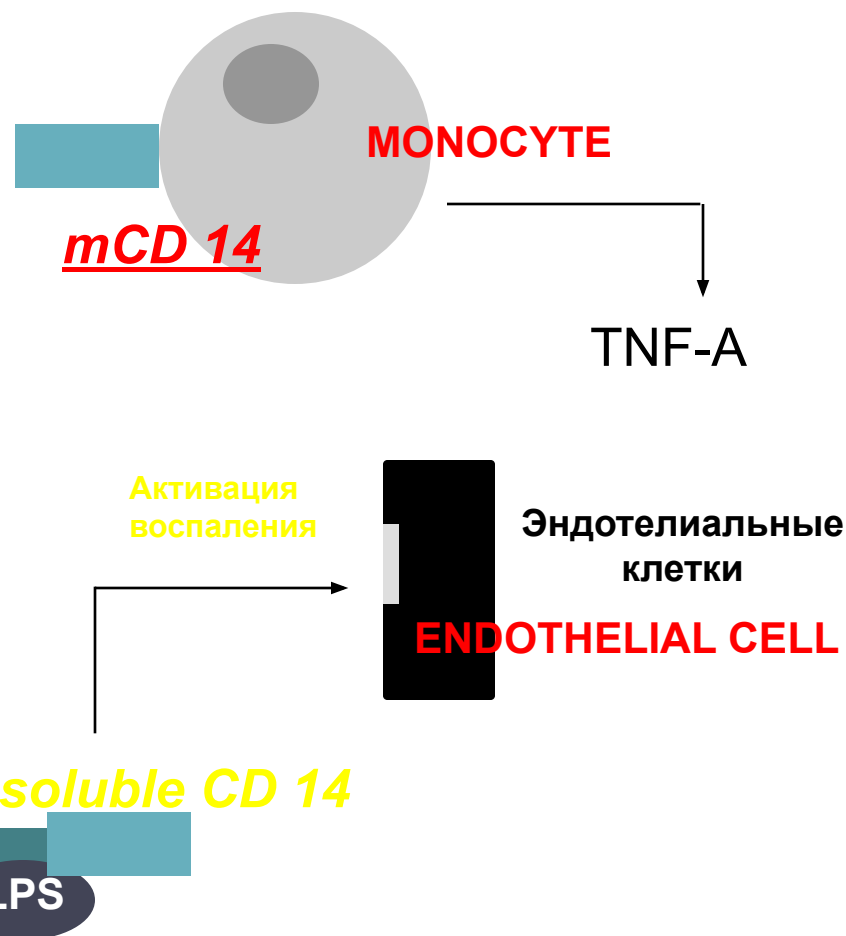
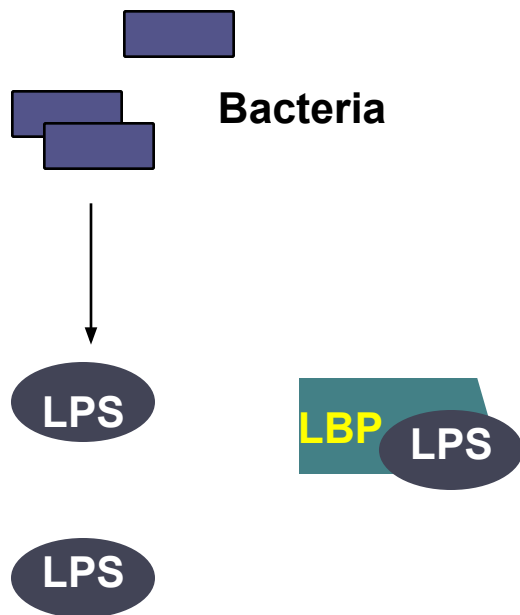
Как образуется пресепсин

После активации воспаления
mCD14 отсоединяется от мембраны,
становится растворимым **sCD14**
(**s** – **soluble**) и выходит в циркуляцию



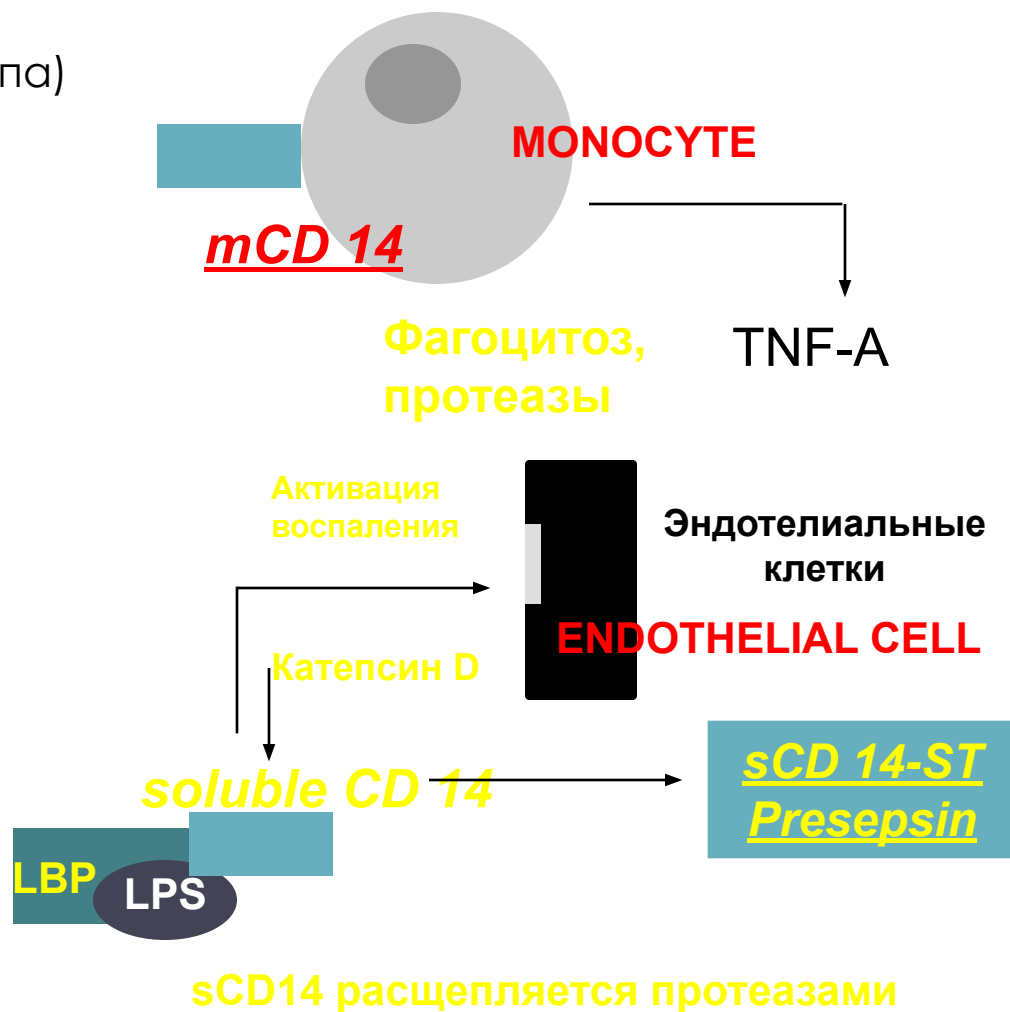
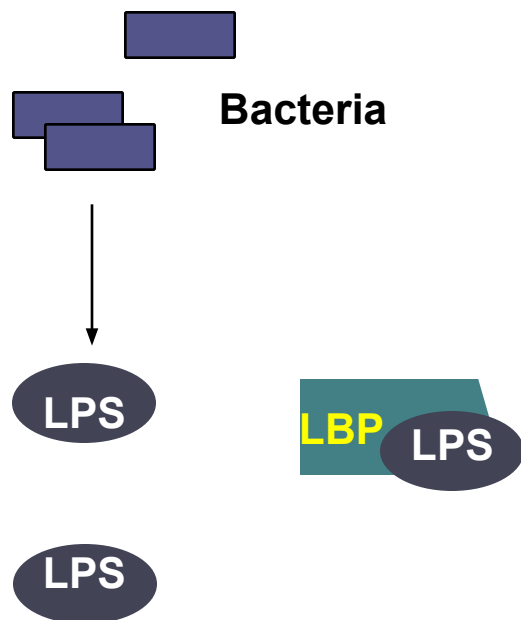
Как образуется пресепсин

sCD14 индуцирует воспаление
в эндотелиальных и др. клетках,
не имеющих mCD14
и не реагирующих на эндотоксины

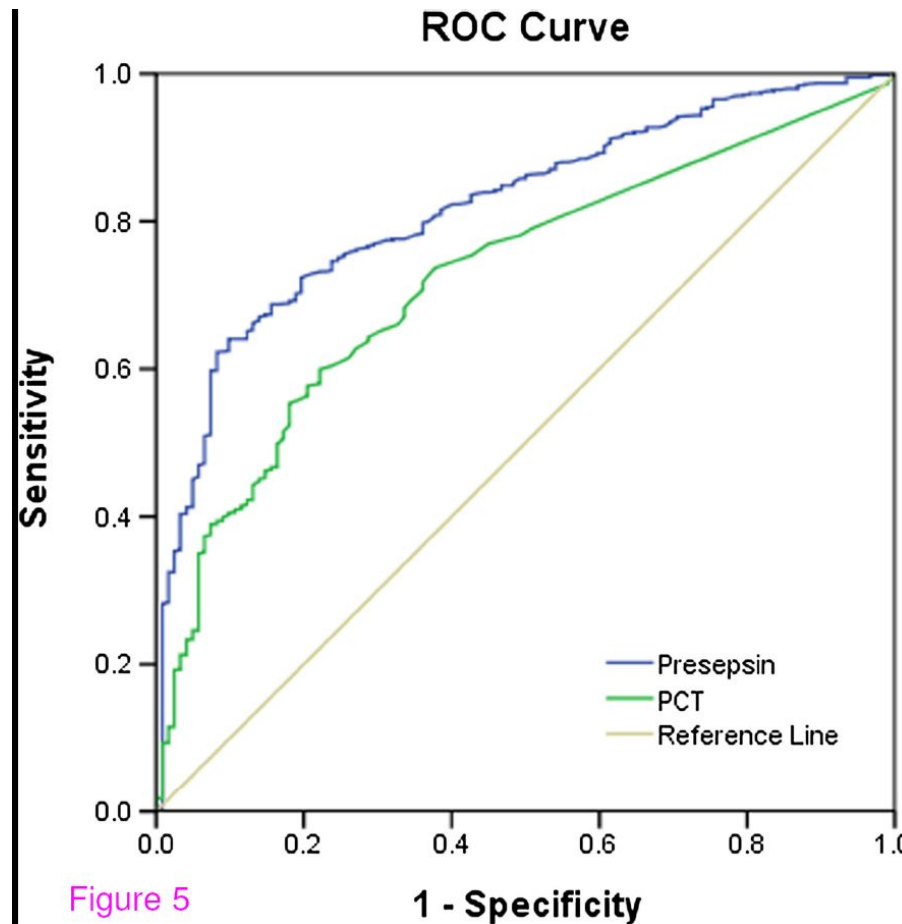


Как образуется пресепсин

После активации фагоцитоза
лизосомальные протеиназы
(катепсин D) расщепляют *sCD14*
с образованием фрагмента (субтипа)
sCD14-ST - ПРЕСЕПСИНА



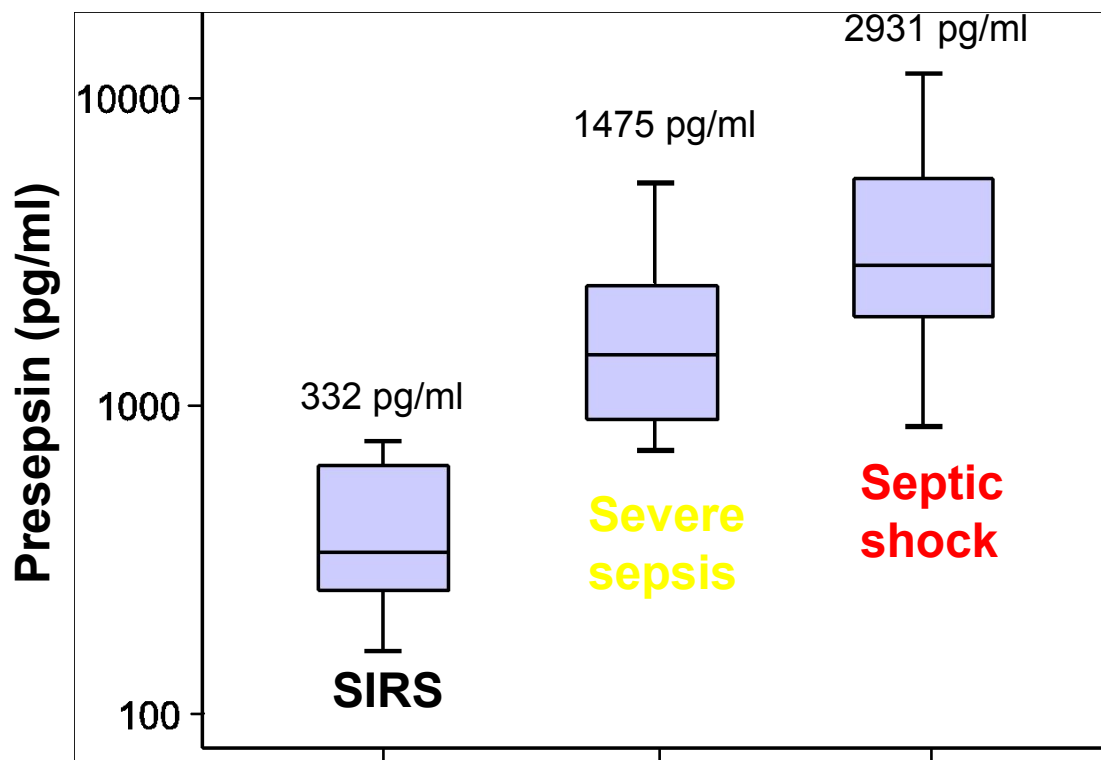
ПСП более чувствительный и специфический маркер сепсиса, чем ПКТ



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.

- Таким образом уровни ПСП возрастают до повышения концентрации провоспалительных цитокинов, ПКТ и СРБ
- ПСП повышается при грамположительных, грамотрицательных и грибковых инфекциях
- Повышение ПСП в большей степени чем ПКТ отражает степень тяжести сепсиса. Чем тяжелее сепсис, тем выше ПСП

ПСП в первый день поступления с подозрением на сепсис



- Пациенты с локальными инфекциями имели уровень ПСП достоверно повышенный по сравнению с пациентами без инфекций
- Рядом авторов был сделан вывод - пограничный уровень ПСП 600 пг/мл оптимальный для выявления системной инфекции

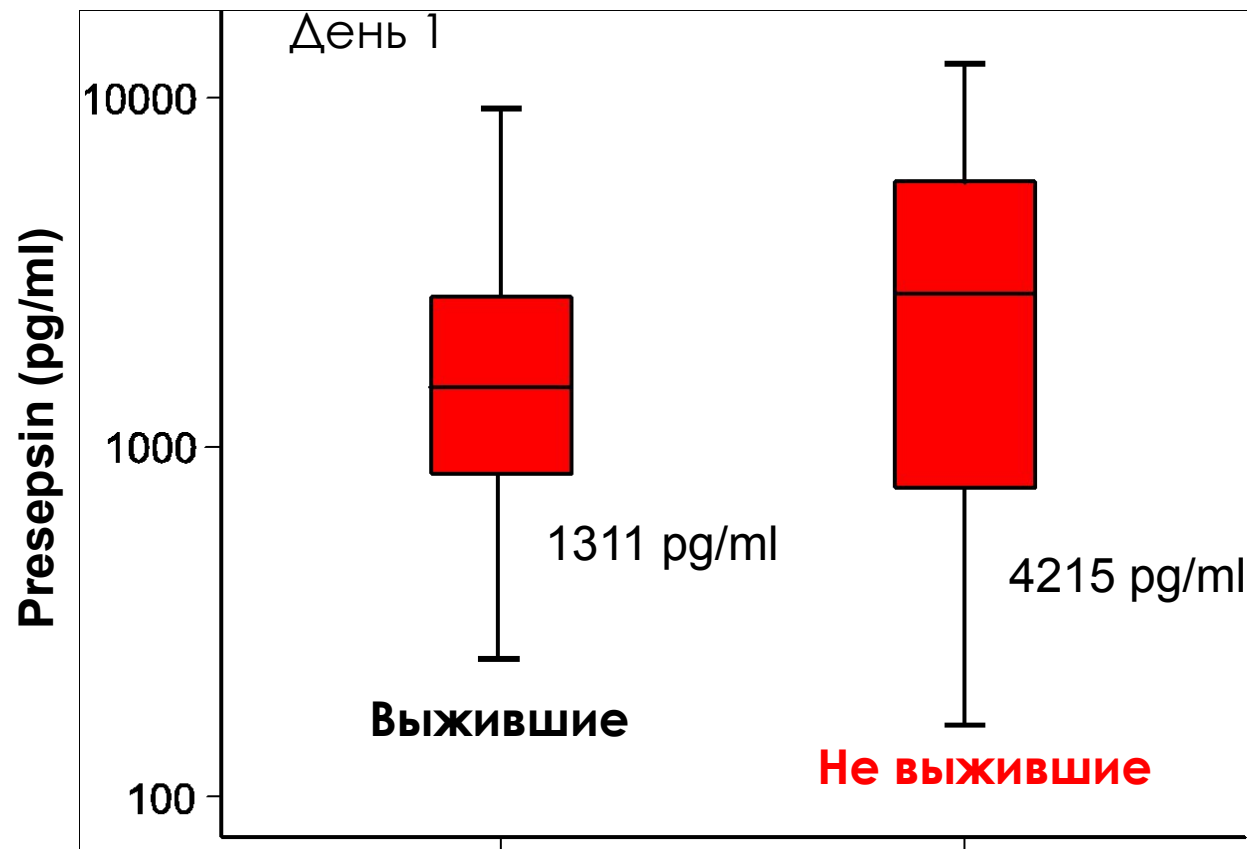
- Следующий вопрос: насколько надежно первое измерение ПСП при поступлении с подозрением на сепсис нужно ли ждать второго
- Для стратификации пациентов поступающих ОНТ были предложены следующие значения исходных уровней ПСП (пг/мл)
 - < 200 – очень низкий риск развития сепсиса
 - 200-300 низкий риск
 - 300-500 умеренный риск
 - 500-1000 сепсис
 - ≥1000 тяжелый сепсис, септический шок

- В многоцентровом исследовании было показано, что при поступлении в ОНТ пограничные уровни ПСП (пг/мл) и ПКТ (нг/мл) составляли
 - при острых симптомах ССВО: ПСП- 517, ПКТ -1,0
 - при сепсисе ПСП -875, ПКТ -9,0
 - при тяжелом сепсисе и шоке ПСП-1460, ПКТ -19
- У пациентов с установленным диагнозом инфекция уровень ПСП был максимальным при поступлении по сравнению с уровнем через 24 часа и 72 часа

Максимальный уровень ПКТ через 24 часа

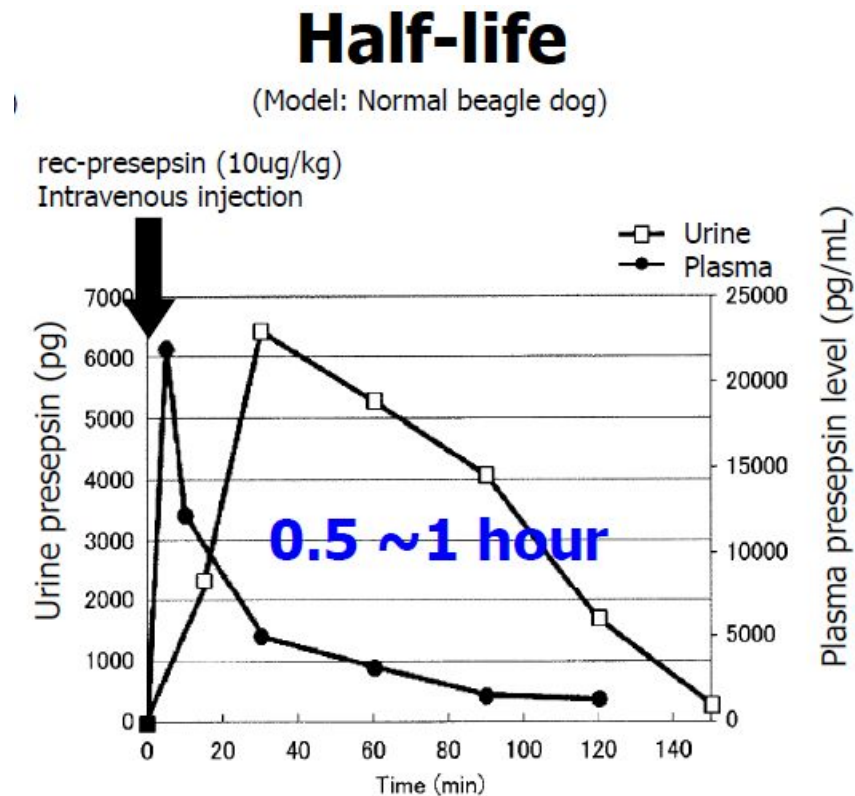
- В многоцентровом исследовании пациентов поступивших в ОНТ с признаками ССВО было показано, что повышенные при поступлении уровни ПСП достоверно прогнозировали 60-дневную выживаемость, уровни ПКТ такой прогностической способностью не обладали
- Уровни ПКТ выявленные в первый и на второй день диагностической ценностью не обладали

Уровни ПСП при поступлении у выживших и не выживших пациентов, тяжелый сепсис/септический шок, ОИТ



- Определяющее значение для оперативности мониторинга сепсиса определяет время полужизни маркера
-
- Если это время большое, концентрация маркера будет отражать не текущую тяжесть сепсиса, а ту, которая была в прошлом
- Время полужизни ПСП в циркуляции составляет до 30 минут до 1 часа, а время полужизни ПКТ 25-30 часов

Время полу-жизни пресепсина: значение для мониторинга сепсиса

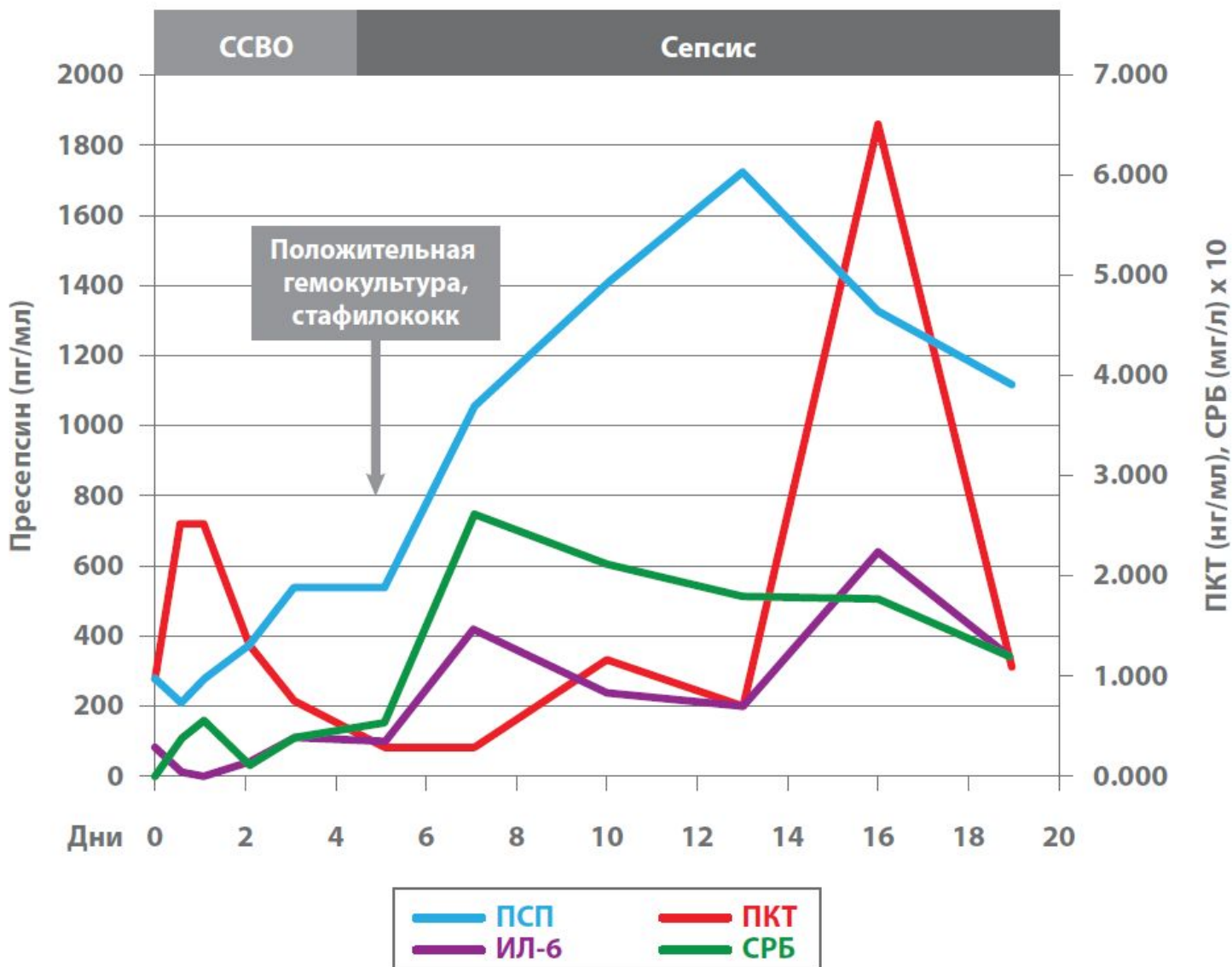


- Уровни ПСП, ПКТ, ИЛ-6, СРБ у пациентов с благоприятным прогнозом на 3-7 день понижались
- У пациентов с неблагоприятным прогнозом было понижение ПКТ, СРБ, ИЛ -6, но не ПСП
- Что свидетельствует о том, что ПСП может в большей степени отражать тяжесть инфекции, чем тяжесть воспалительного ответа

- У выживших пациентов ПСП снижался, у не выживших не снижался
- ПКТ снижался у тех и у других
- Таким образом смертность прогнозировали по уровню ПСП
- У пациентов, у которых был рецидив сепсиса, уровни ПСП оставались высокими (>1000), уровни ПКТ при ремиссии снижались, при рецидиве повышались

- Полагают, важность мониторинга сепсиса с помощью комбинации различных маркеров, чтобы получать надежный диагноз
- Максимальные уровни ПСП, могут подать клиницисту сигнал тревоги, чтобы он не отменял антибиотикотерапию и тщательно проводил мониторинг состояния септического пациента даже после исчезновения клинических симптомов и возвращения уровней ПКТ к норме

Динамика маркеров сепсиса при ожоге



Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония



Пресепсин –
новый маркер
сепсиса

Иммунохемилюминисцентный Экспресс – анализатор PATHFAST®

Точное количественное измерение
в цельной крови, сыворотке и плазме
за 15 минут

Так же возможно определять:

hsTnI – высокочувствительный тропонин,
диапазон 2,0 – 50 000 нг/л, CV< 10%,

hs CRP – высокочувствительный CRP,
ККМБ, Миоглобин, NTproBNP, Д-димер

ХГЧ – диагностика беременности в критических
состояниях

Один анализ – один картридж

Одновременное измерение – 6 картриджей

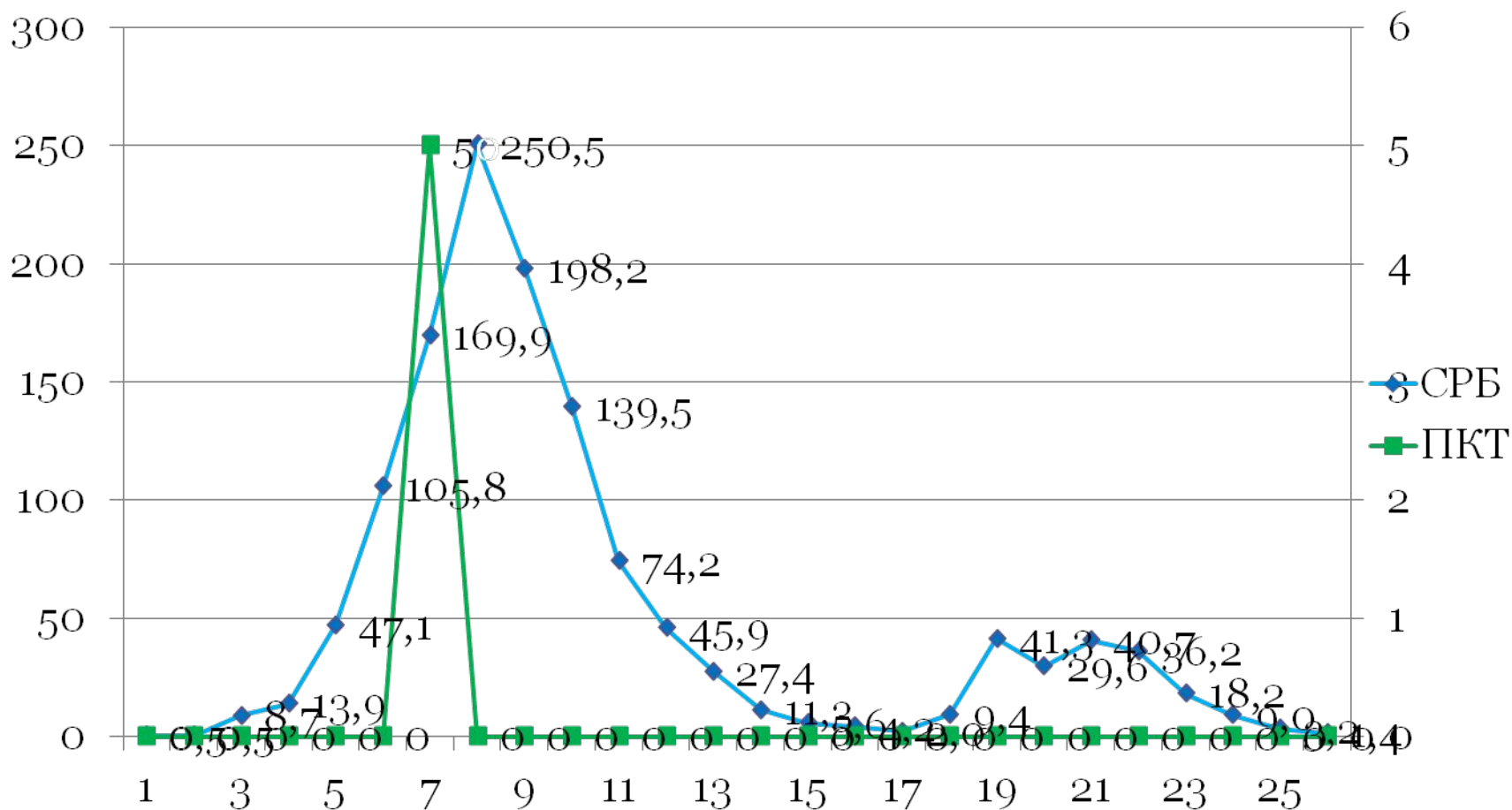
Заключение

- ПСП новый маркер бактериальных и грибковых инфекций
- ПСП со 100% надежностью подтверждаемой гемокультурами
 - а) диагностирует сепсис
 - б) прогнозирует благоприятные/ неблагоприятные исходы
- При мониторинге сепсиса
 - а) отражает реальную динамику тяжести
 - б) изменяется в зависимости от эффективности терапии
 - в) прогнозирует рецидивы сепсиса

- ПСП эффективный маркер ранней диагностики и мониторинга системных инфекций
- ПСП перспективный маркер инфекционных осложнений при заболеваниях различных этиологий

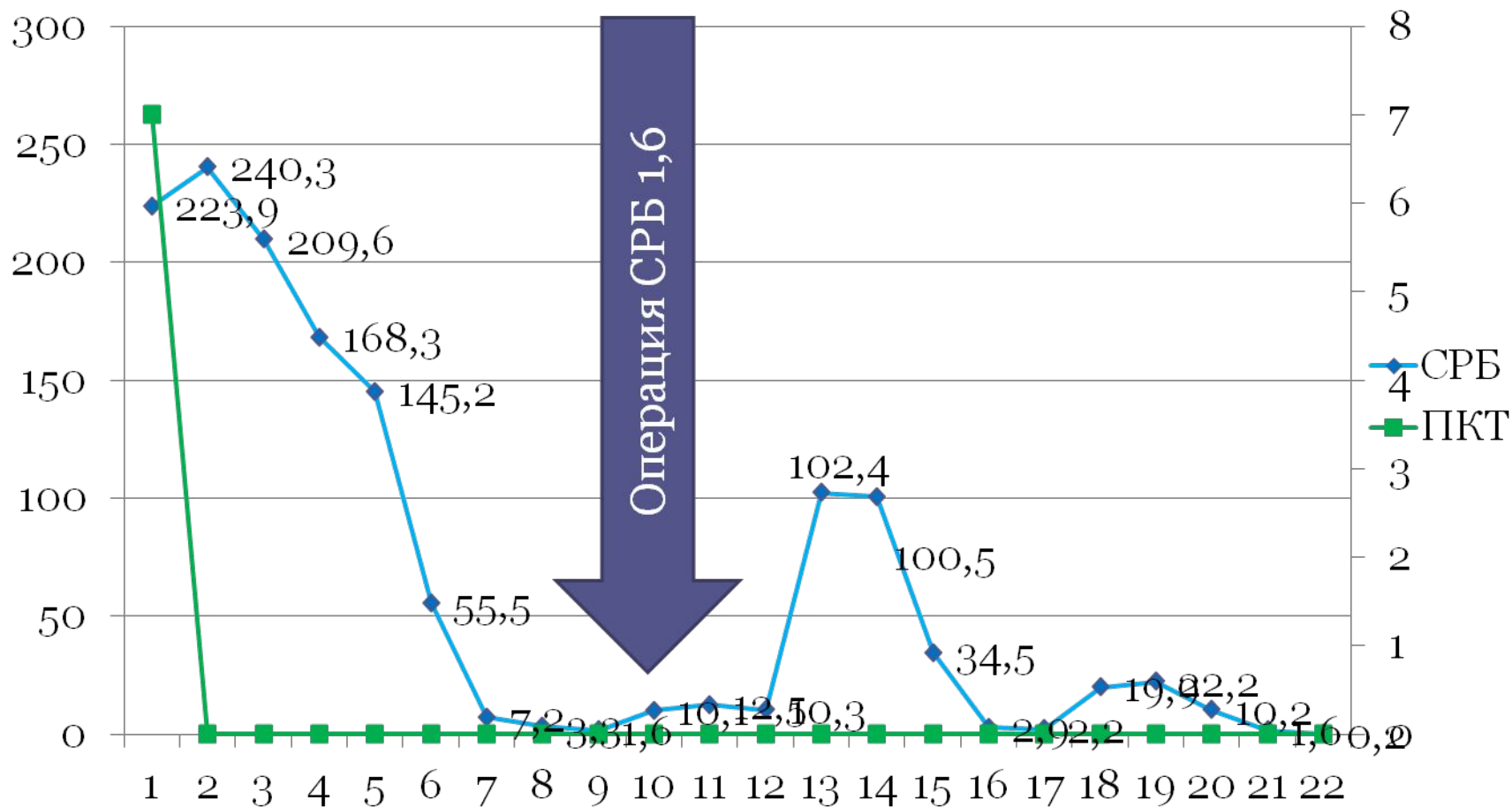
Динамика ПКТ и СРБ

(ОКБ, больной с панкреатитом)

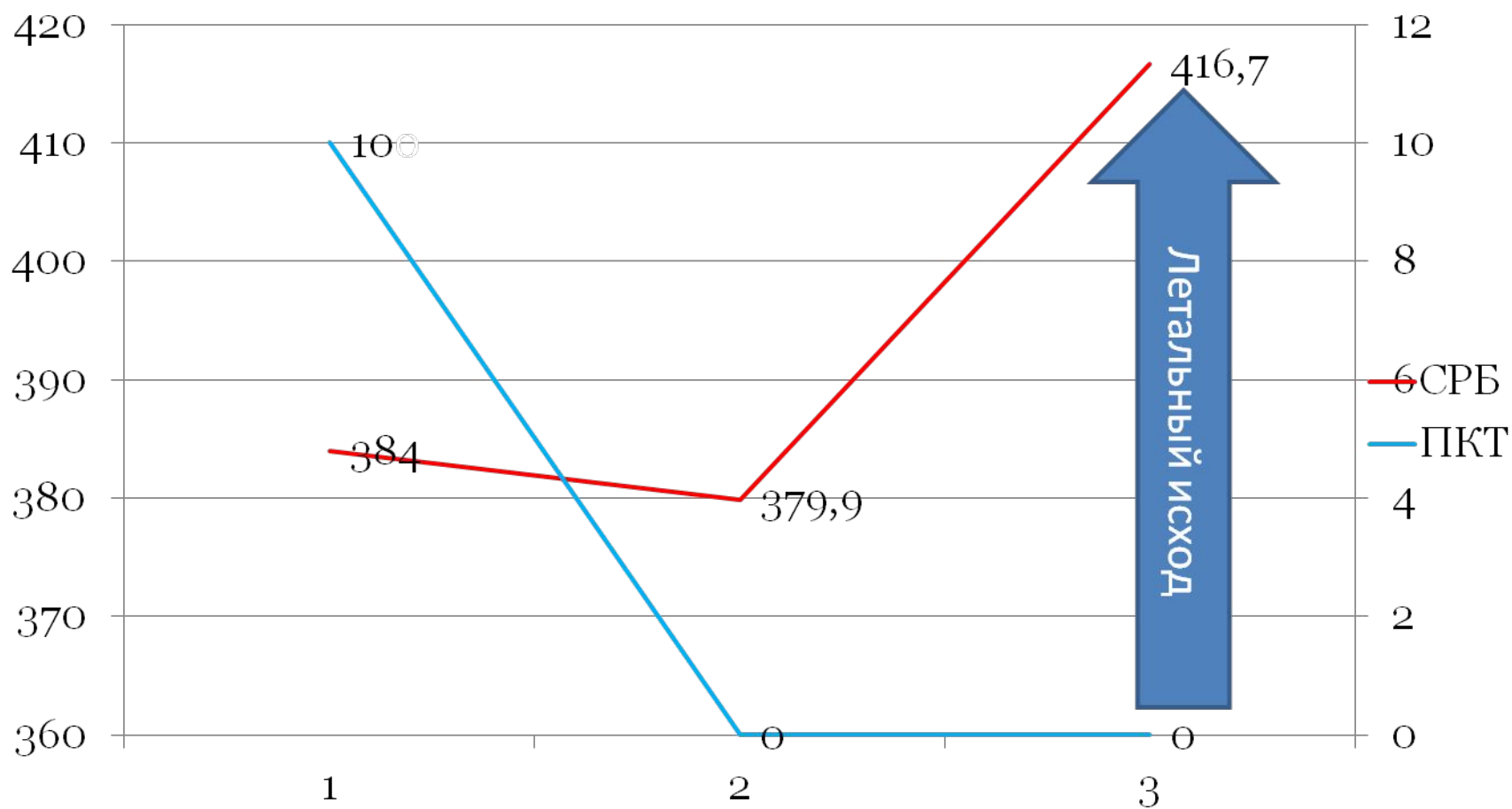


Динамика ПКТ и СРБ

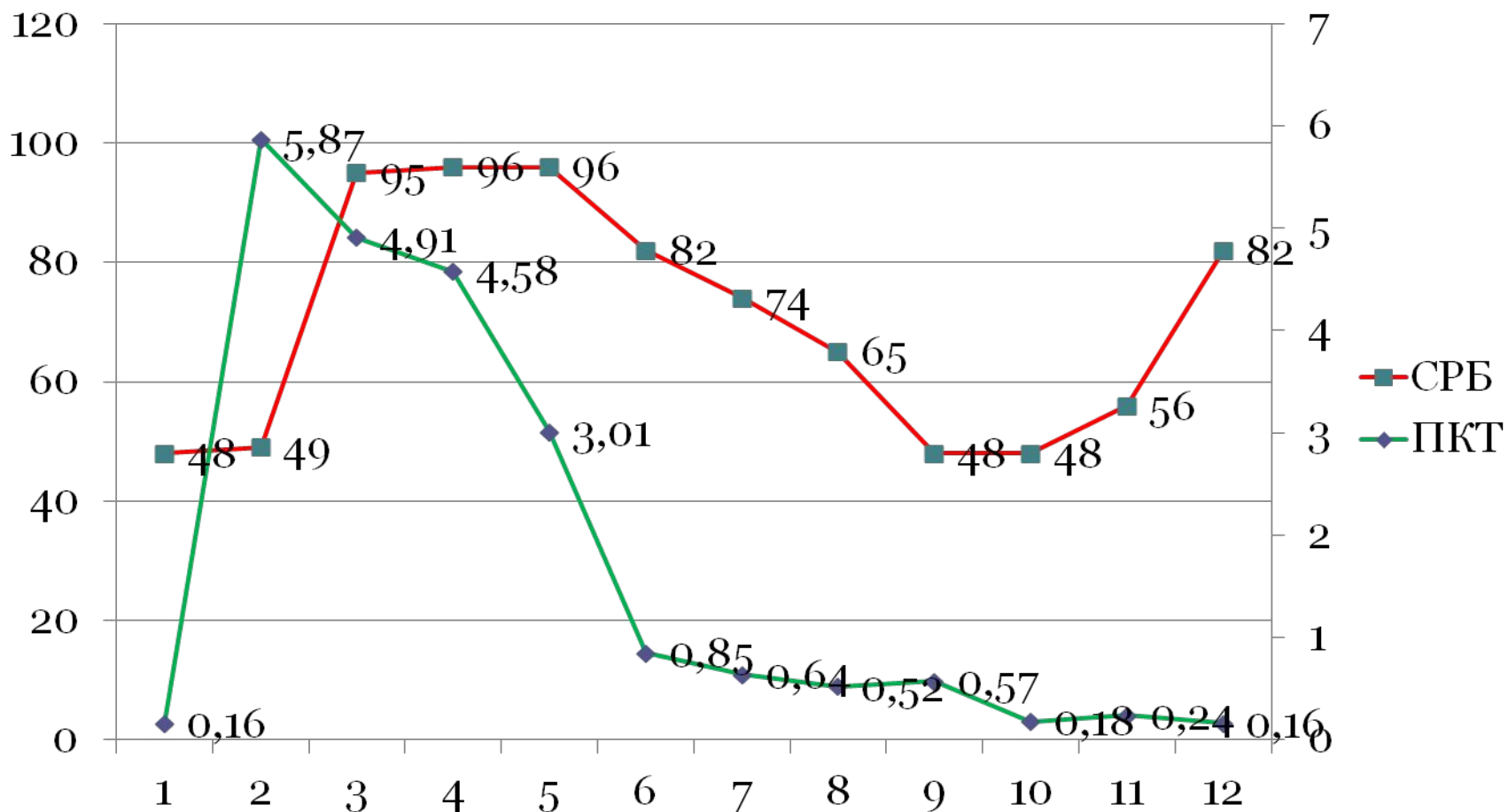
(ОКБ, отделение детской реанимации)



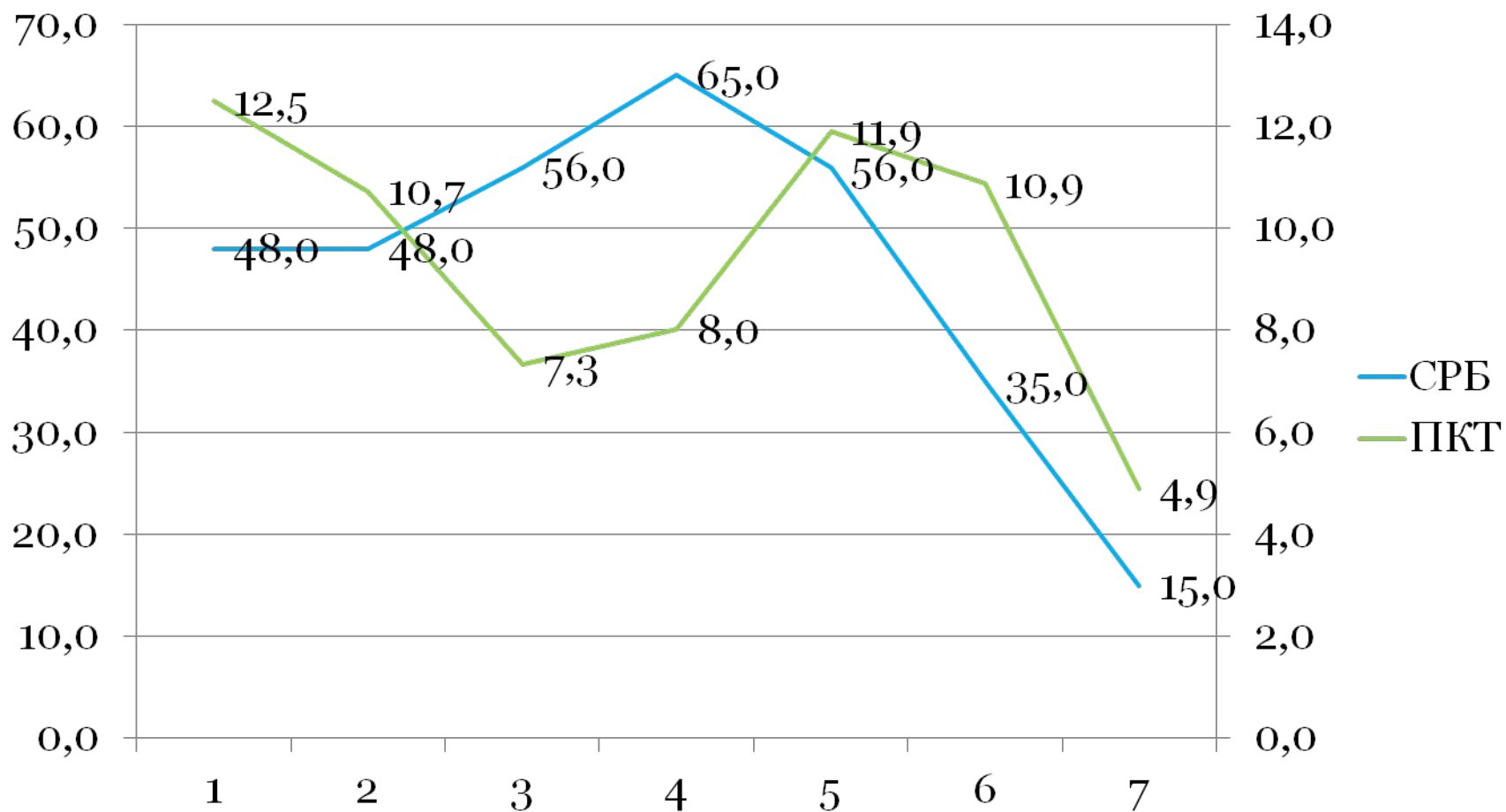
Динамика ПКТ и СРБ (ОКБ)



Изменение в показателях пациента Р. с диагнозом панкреонекроз в период с 16.02.18 по 15.03.18 (БСП №2)

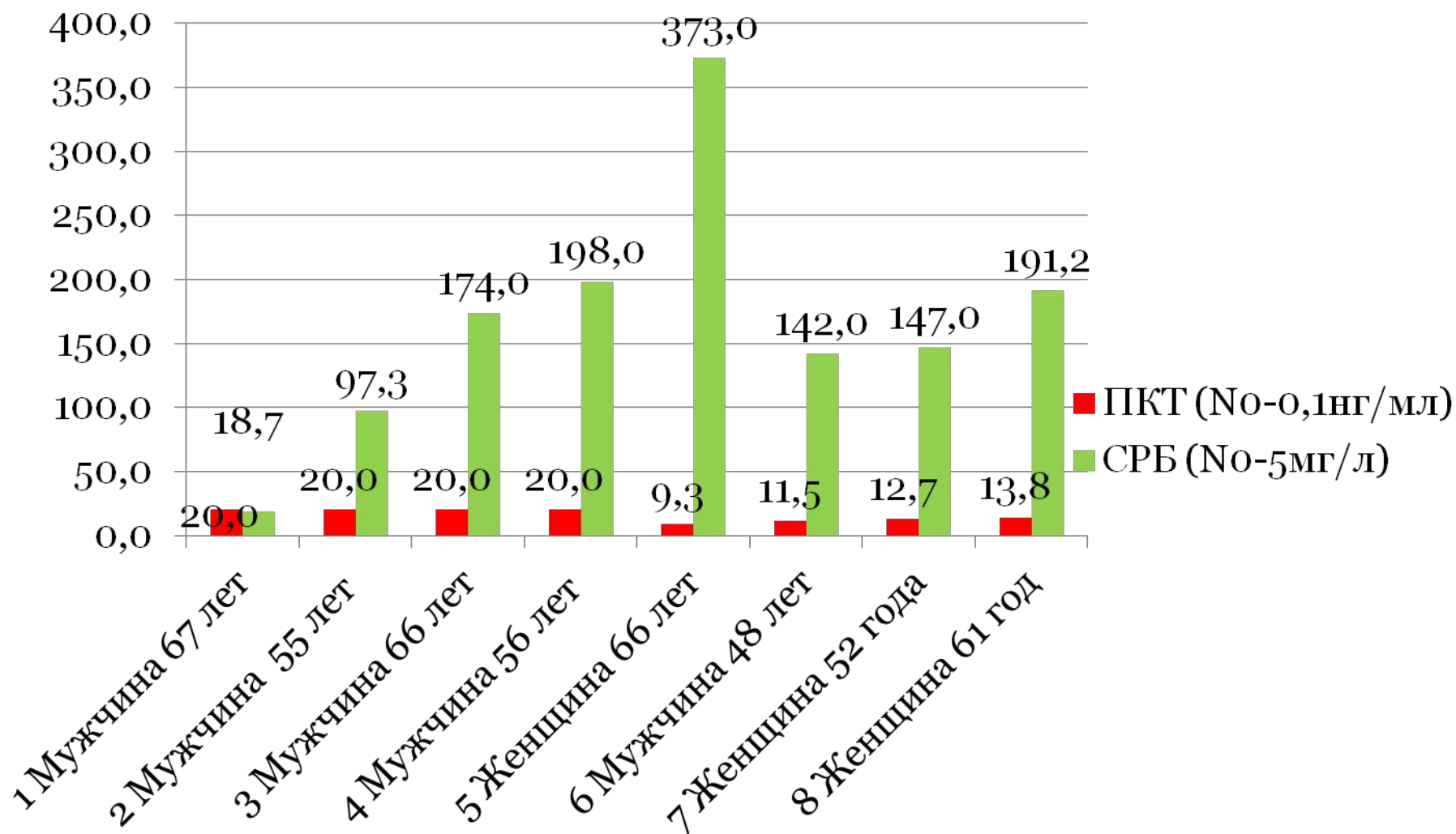


Изменение в показателях пациента П. с диагнозом панкреонекроз в период с 28.02.18 по 15.03.18 (БСП №2)



Сравнение уровней ПКТ и СРБ

(Инфекционная больница)



Клинический случай

Пациент А. поступил 5.06.2017 г. в ГКБ №1 с диагнозом геморрагический инсульт.

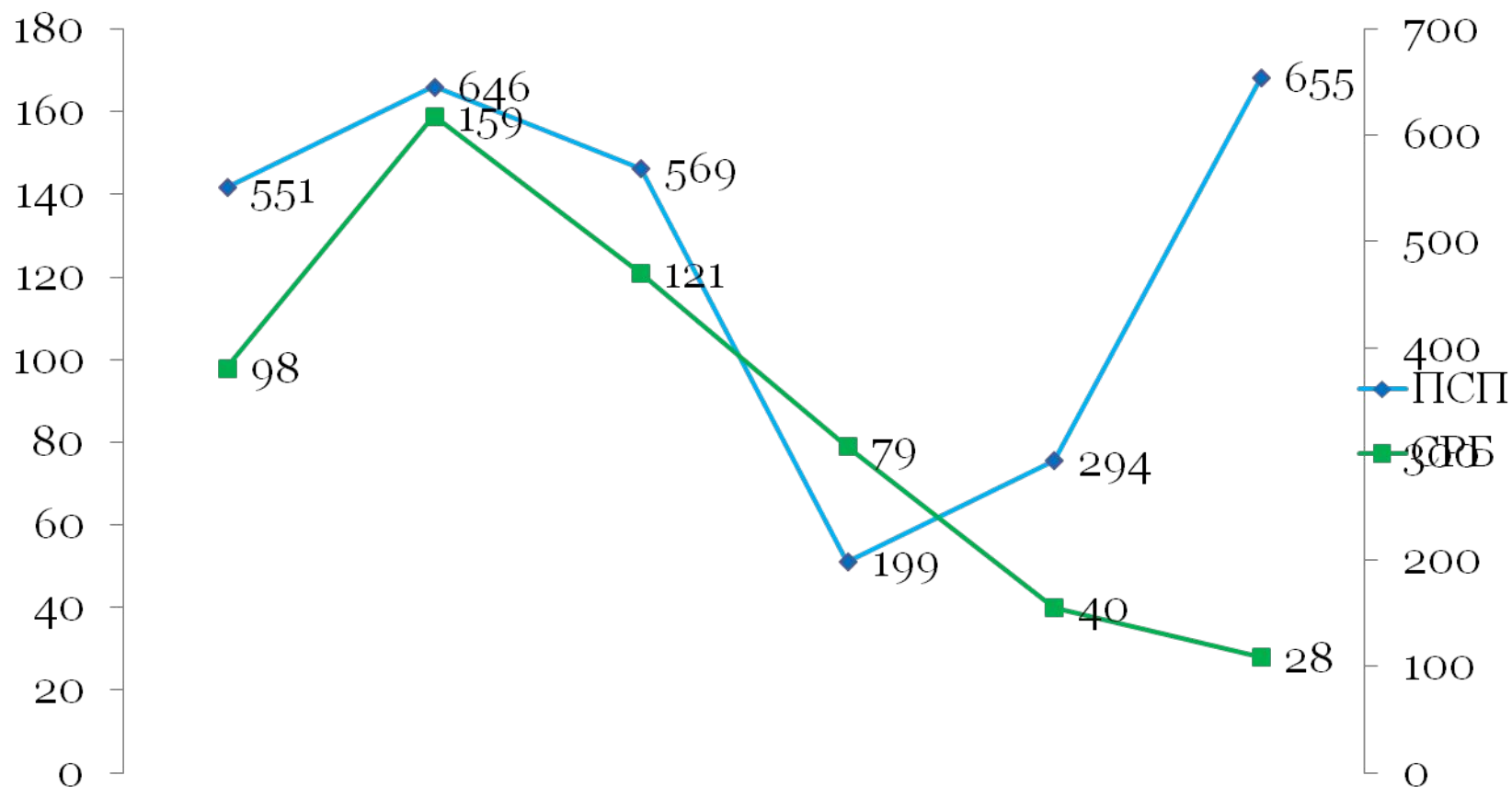
При поступлении СРБ 98мг/л, лейкоцитоз $17 \cdot 10^9/\text{л}$

- 7.06.2018 выявлена среднедолевая пневмония СРБ 263мг/л, лейкоцитоз $28 \cdot 10^9/\text{л}$, пресепсин 1797нг/мг
- Бактериологическое исследование выявило в мокроте *St.aureus* и *C.albicans*. Назначена специфическая терапия
- На 3 день лечения: СРБ 129мг/л, лейкоцитоз $24 \cdot 10^9/\text{л}$, пресепсин 1248нг/мг
- На 7 день лечения: СРБ 110мг/л, лейкоцитоз $16 \cdot 10^9/\text{л}$, пресепсин 504 нг/мг.

На фоне терапии прогнозируется благоприятный исход выздоровления.

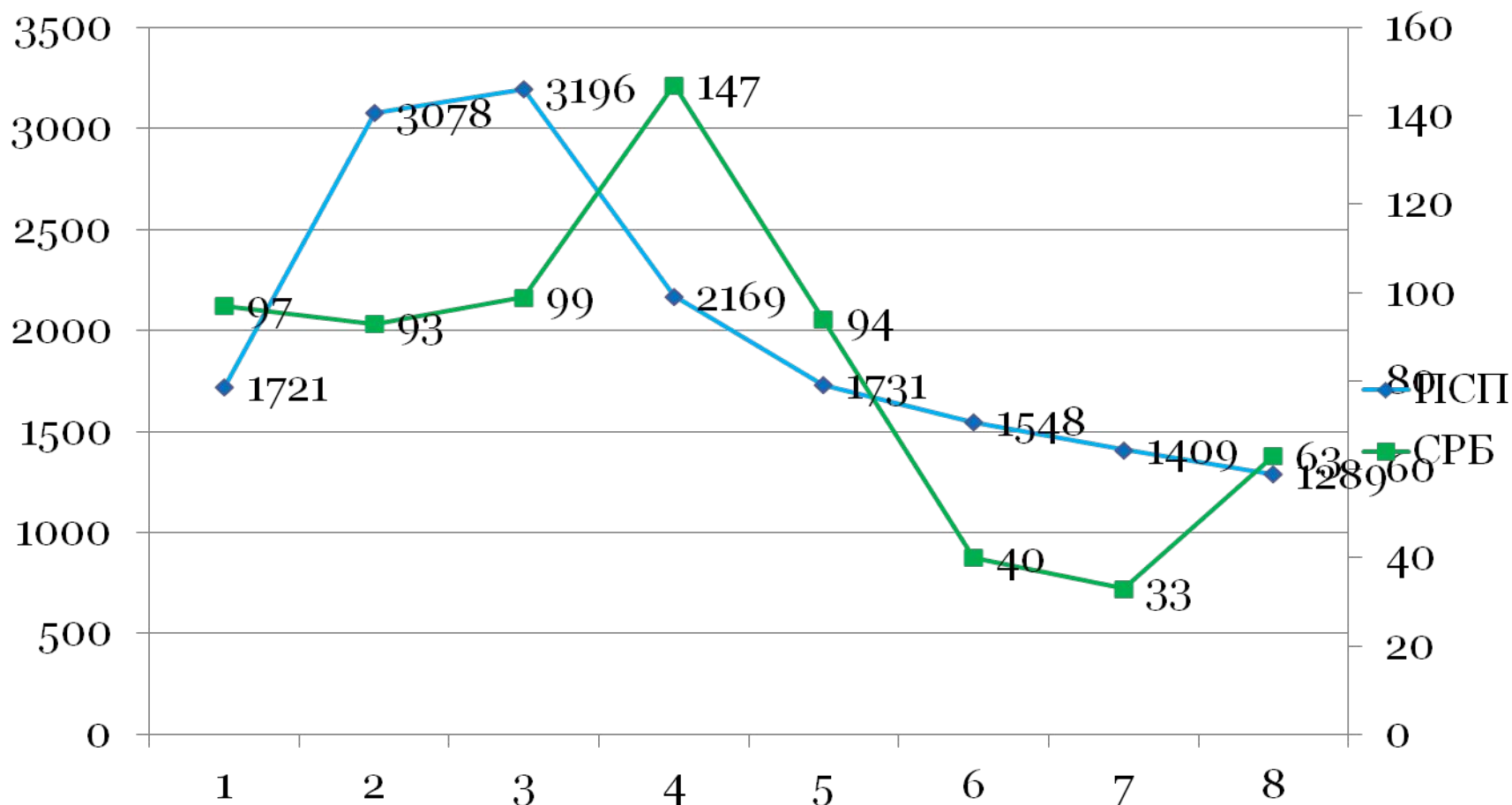
ПСП и СРБ в динамике

(больной Ш. ГKB №1)



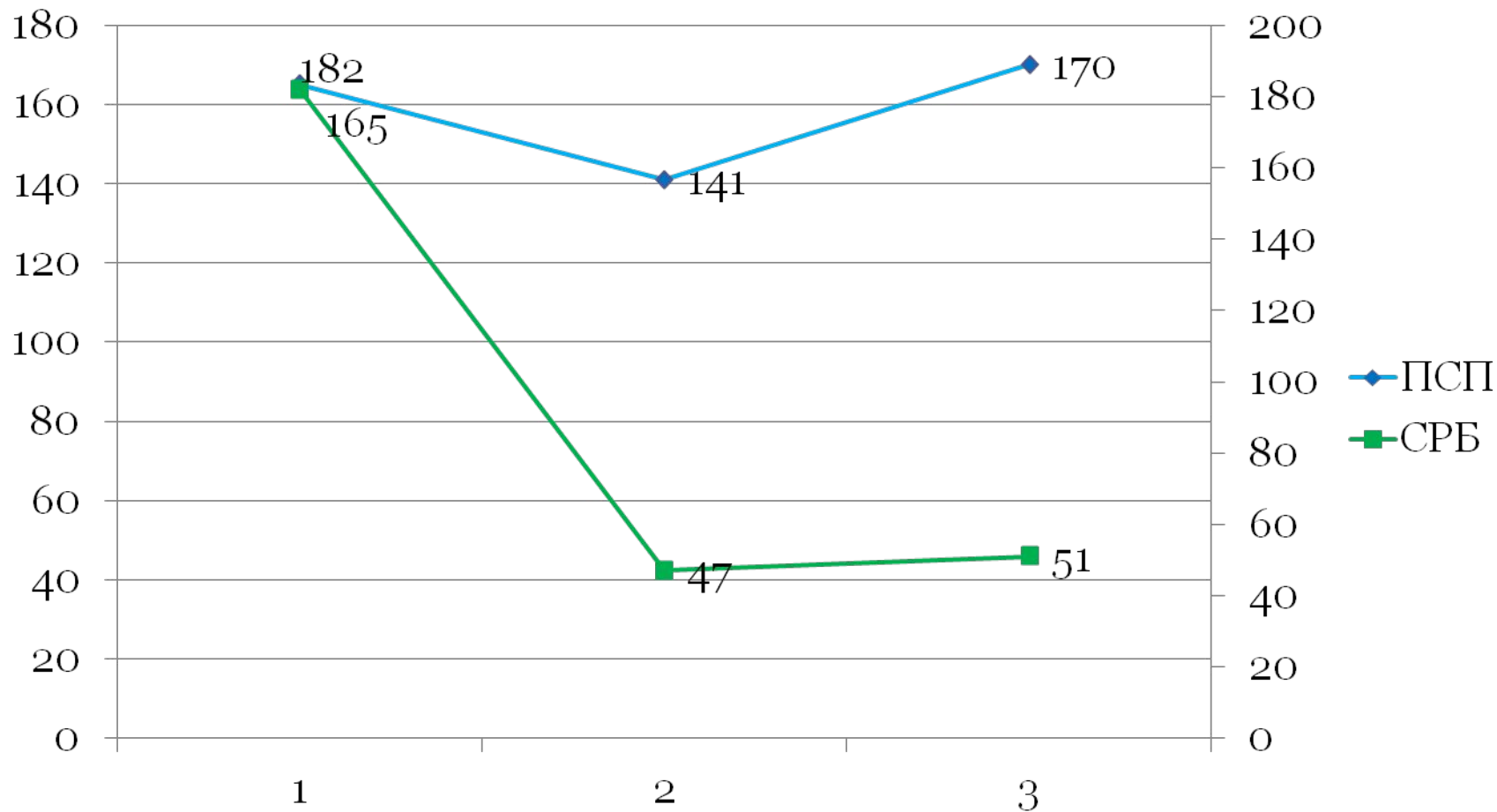
ПСП и СРБ в динамике

(больной С. ГКБ №1)



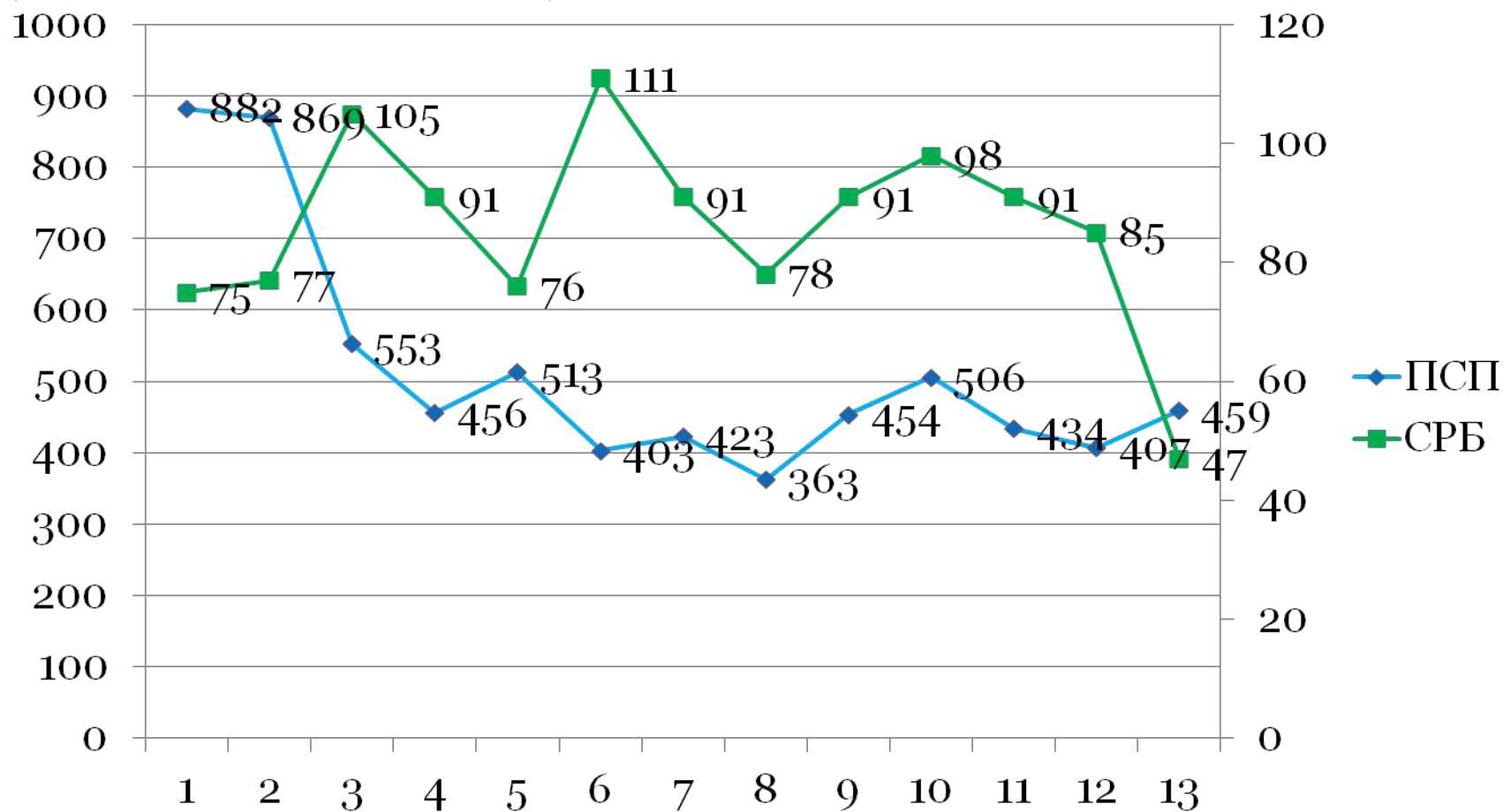
ПСП и СРБ в динамике

(больной Ф. ГKB №1)



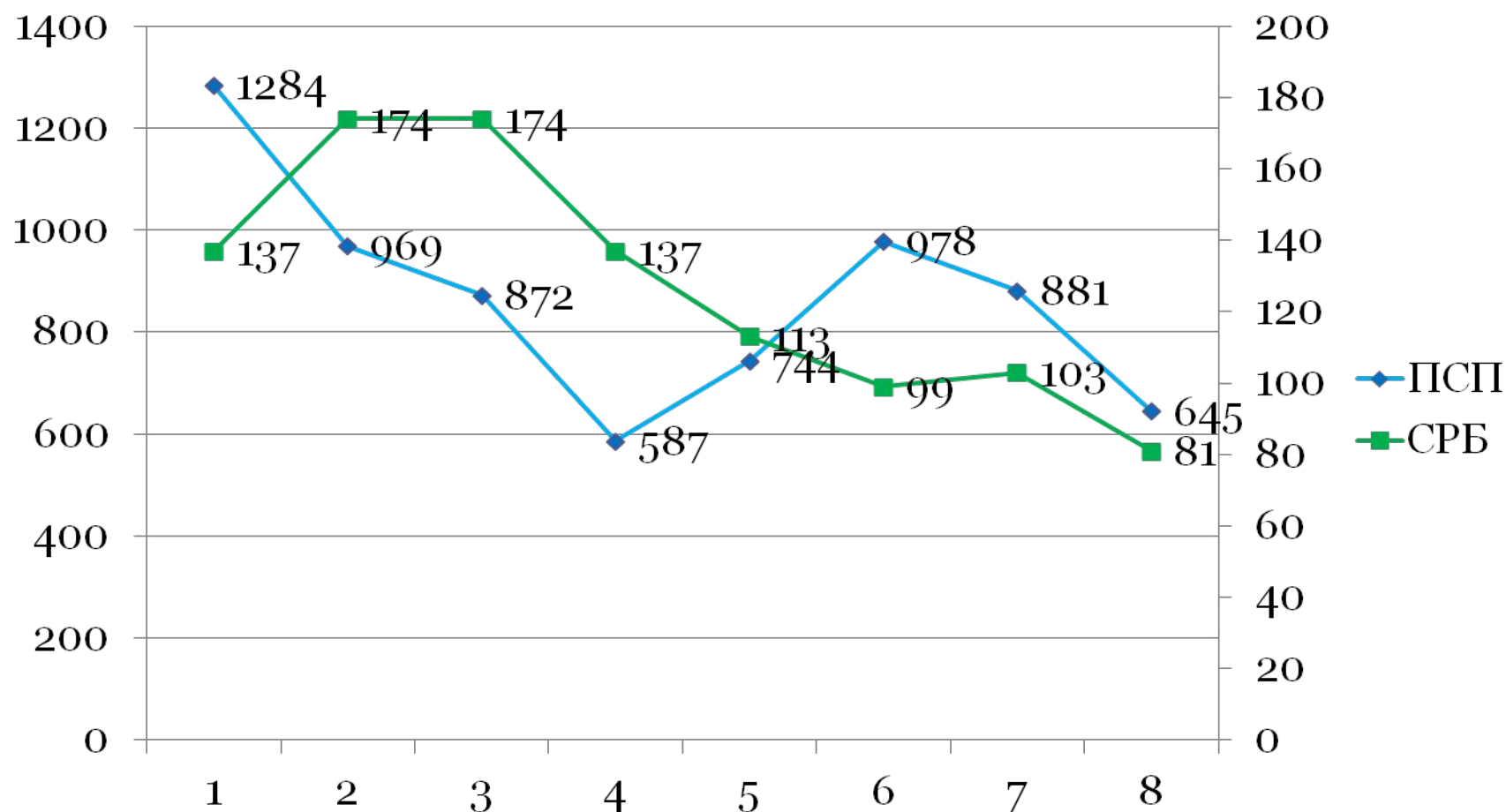
ПСП и СРБ в динамике

(больной М. ГКБ №1)

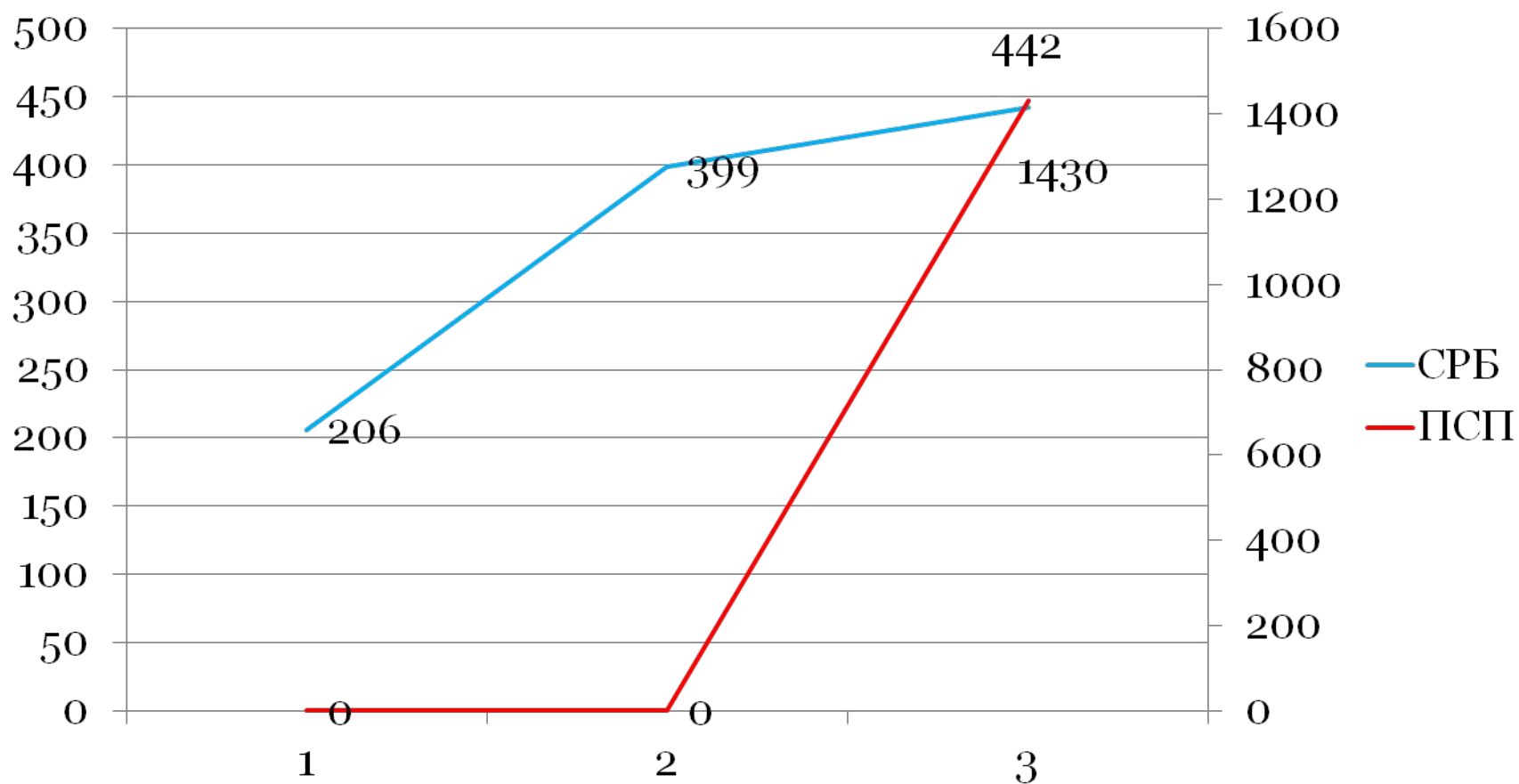


ПСП и СРБ в динамике

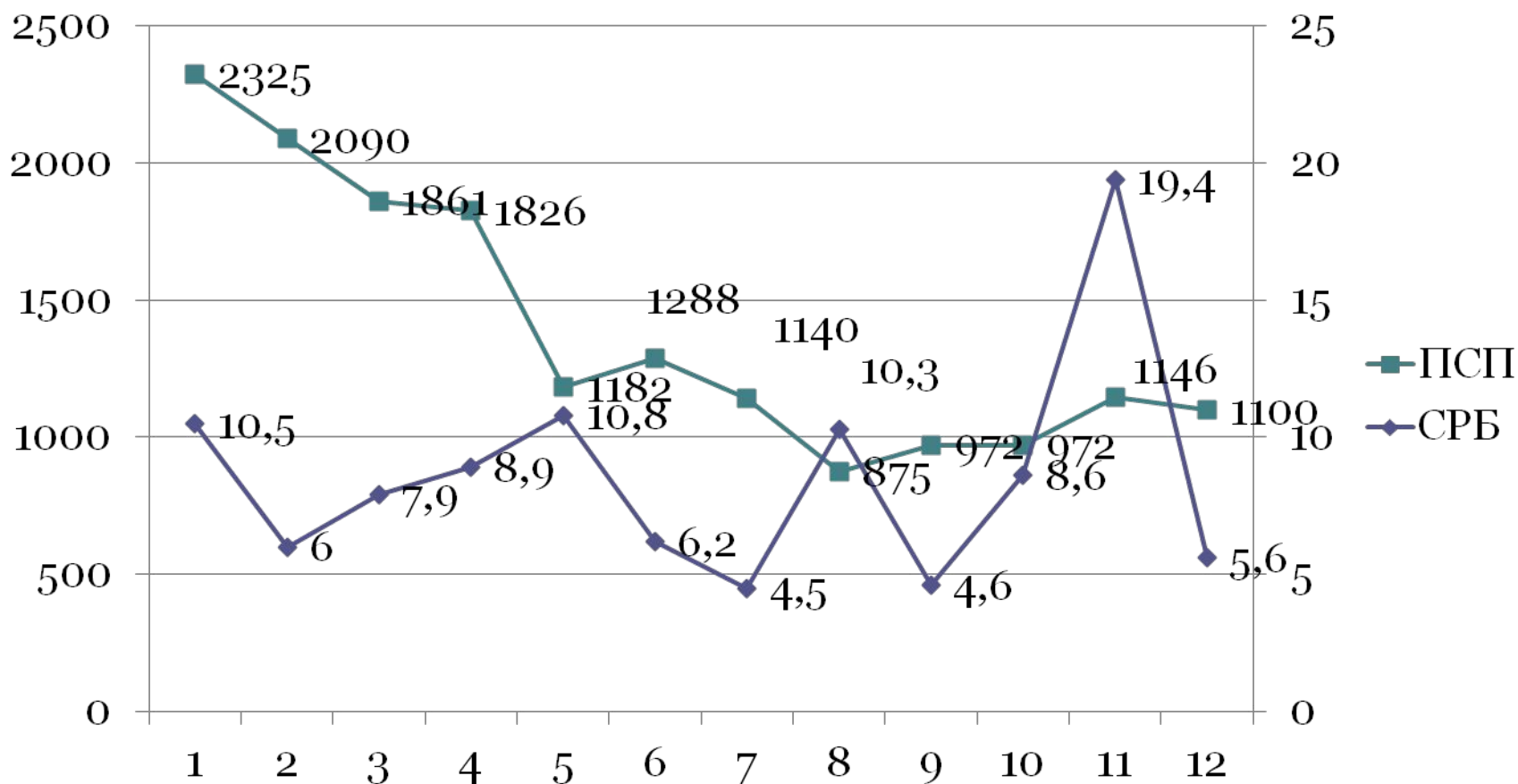
(больной С. ГКБ №1)



Больной Т. (тромбоз мезентериальных сосудов ГКБ №1)



Больная П. (ГКБ№1 роддом)



При панкреатитах, особенно бактериальных, ранее выявление инфекционного процесса и контроля лечения наиболее распространенными маркерами являются СРБ и ПКТ .

Наиболее современным маркером рассматривают пресепсин, уровень, которого повышается при Гр-, Гр+, грибковых инфекциях, не повышается при вирусных инфекциях

При хирургических вмешательствах не сопровождающихся присоединением инфекции- пресепсин не повышается

Пресепсин – маркер 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

Исходные уровни ПСП определяют тяжесть полиорганной недостаточности и прогноз

Уровни ПСП пг/мл, тертили	<597	597-1397	>1397
Положительные гемокультуры, (%)	22,5	30,3	42,3
SOFA , баллы	4,0-7,0	5,0-9,0	7,0-11,0
Шок , (%)	47,2	59,7	62,3
Внутрибольничная смертность, (%)	13,1	33,4	43,1
90-дневная смертность, (%)	24,8	33,9	58,4
ИВЛ, (%)	75,3	80,9	81,8
Иммунодефицитность, (%)	8,1	15,3	15,4
Креатинин сыворотки, мг/дл	1,23 ± 0,87	1,82 ± 1,45	2,88 ± 1,91
Выход мочи, мл/ч	88,1 ± 70,8	83,1 ± 74,1	56,1 ± 60,8
Гемоглобин, г/дл	11,4 ± 2,1	10,9 ± 1,9	10,5 ± 1,8
Лактат, ммоль/л	2,5 ± 2,1	3,3 ± 2,9	3,8 ± 3,0
Билирубин сыворотки, (мг/дл)	0,96 ± 0,87	1,18 ± 1,07	2,00 ± 3,03
Количество тромбоцитов, (10 ⁹ /л)	215,7 ± 131,5	181,4 ± 117,9	167,0 ± 135,6

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

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.

ПСП, ПКТ и СРБ: прогнозирование летальности при поступлении

Параметр	Измерение		
	При поступлении	24-48 ч	7 дней
ПСП пг/мл	689	770	1010
AUC ROC	0.933	0.881	0.993
ПКТ, нг/мл	0,31	0.73	1.05
AUC ROC	0.63	0.650	0.909
СРБ, мг/л	33.8	86.8	75.6
AUC ROC	0.523	0.539	0.670

Matera G et al. Soluble CD14 subtype, a new biomarker in predicting outcome of critically ill septic patients: an observational prospective study. Am J Med Sci. 2017;353(6):543-551. Через

40-50% случаев тяжелого сепсиса имеют отрицательные гемокультуры

Сепсис с отрицательными гемокультурами

США - 28 %

Kumar A et al. Crit. Care Med. 2006, 34: 1589-1596.

Испания - 35 %

Blanco et al. Crit. Care. 2008; 12 (6): R158.

Франция - 38 %

Brun-Buisson C et al. Intensive Care Med. 2004, 30: 580-588.

Канада - 48 %

Martin CM et al. Crit. Care Med.. 2009, 37: 81-88.

Европа (ЕС) - 40 %

Vincent JL et al. Crit. Care Med. 2006, 34: 344-353.

Сепсис с отрицательными гемокультурами

6 843 279 поступлений с тяжелым сепсисом (США) из них:

47,1% - сепсис с отрицательными гемокультурами (СОГ)

52,9% - сепсис с положительными гемокультурами (СПГ)

СОГ - в 2000 г – 33,9%, в 2010 г – 43,5%

СОГ

СПГ

Коморбидность

28,2%

26,5%

Острая полиорганная дисфункция

27,0%

23,1%

Острая респираторная недостаточность

52,1%

46,7%;

Септический шок

41,1%

35,5%

Внутрибольничная смертность

34,6%

22,7%;

Изменение моды: ССВО уходит, qSOFA (Сепсис 2) приходит

Клинические критерии сепсиса

Подозреваемая инфекция

плюс ≥ 2 признаков из:

- нарушение сознания (ЦНС)
по шкале Glasgow Coma Scale
 < 15
- систолическое давление
 ≤ 100 мм рт.ст.,
- частота дыхания
 ≥ 22 /мин

Шкала qSOFA для ОРИТ менее надёжна, чем шкала SOFA, но имеет ряд достоинств:

- не нужны лабораторные тесты; простота применения;
- возможность оценки состояния при динамическом наблюдении.



Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al.,
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

Оценка органной недостаточности,
связанной с сепсисом

Сепсис – 3
SOFA

Sepsis-related Organ
Failure Assessment

Оцениваемый показатель		Баллы				
		0	1	2	3	4
Оксигенация	PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 с респираторной поддержкой	≤ 100 с респираторной поддержкой
Коагуляция	Уровень тромбоцитов, 10 ⁹ /л	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Печень	Билирубин, мкмоль/л	< 20	20–32	33–101	102–204	> 204
Сердечно-сосудистая система	Гипотензия или степень инотропной поддержки	Нет гипотензии	АД среднее < 70 мм рт. ст.	Допамин ≤ 5 или любая доза добутамина*	Допамин > 5, или адреналин ≤ 0,1, или норадреналин ≤ 0,1*	Допамин > 15, или адреналин > 0,1, или норадреналин > 0,1
Центральная нервная система	Показатель по шкале комы Глазго, баллы	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Почки	Креатинин, мкмоль/л или диурез	< 110	110–170	171–299	300–440 или < 500 мл мочи/сут	> 440 или < 200 мл мочи/сут

* Введение препаратов не менее одного часа в дозировке мкг/кг/мин; оценку по шкале комы Глазго см. выше.

qSOFA: АД сист <100 мм.рт.ст. + ЧДД > 22 в мин + нарушения ментального статуса

Только сепсис и септический шок.

Тяжелый сепсис больше не считается.

Severe sepsis is no more. Sepsis" and "septic shock" only

Поскольку согласно критериям СЕПСИС-3 «Сепсис» - это жизнеугрожающая органный дисфункция, вызванная нарушением регуляции реакции организма на инфекцию» критерий «тяжелый сепсис» является излишним.

Клинические критерии септического шока:

- потребность в вазопрессорах для поддержки среднего артериального давления 65 мм рт. ст. или выше;
- сывороточный лактат выше 2 ммоль/л (>18 мг/дл) при отсутствии гиповолемии.

Лактат, наряду с наличием рефрактерной гипотензии, является частью критериев септического шока.

Наличие гипотензии, рефрактерной к коррекции волемических нарушений и лактат > 2 ммоль/л, являются лучшими предикторами летальных исходов, чем любой из этих маркеров по отдельности.

Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al.,
The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).
JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10.

qSOFA: высокая специфичность, низкая чувствительность

7,637 пациентов, поступивших в ОНТ с подозрением на сепсис. Общая смертность – 4,4%.

Прогноз:

Общей смертности согласно критериям:

qSOFA (Сепсис-3) - 14,2%; чувствительность 52% (95% CI 46%- 57%),
специфичность - 86% (95% CI 85%- 87%)

ССВО (Сепсис-2) - 6.8%; чувствительность 83% (95% CI 79%- 87%),
специфичность 50% (95% CI 49% - 51%).

Смертности от септического шока

qSOFA (Сепсис-3)

Смертность от септического шока - 23%.

чувствительность - 12% (95% CI 11% -13%)
специфичность - 98.4% (95% CI 98.1%- 98.7%).

Сепсис-2 (ССВО)

Смертность от септического шока - 22% (95% CI 17% - 27%)

Чувствительность - 23% (95% CI 18% - 28%),
Специфичность - 6.6% (95% CI 96.2%- 97.0%).

Сепсис-3 имеет повышенную специфичность за счет сниженной чувствительности

Henning DJ et al. An Emergency Department Validation of the SEP-3 Sepsis and Septic Shock Definitions and Comparison With 1992 Consensus Definitions. Ann Emerg Med. 2017;:-1-9.]

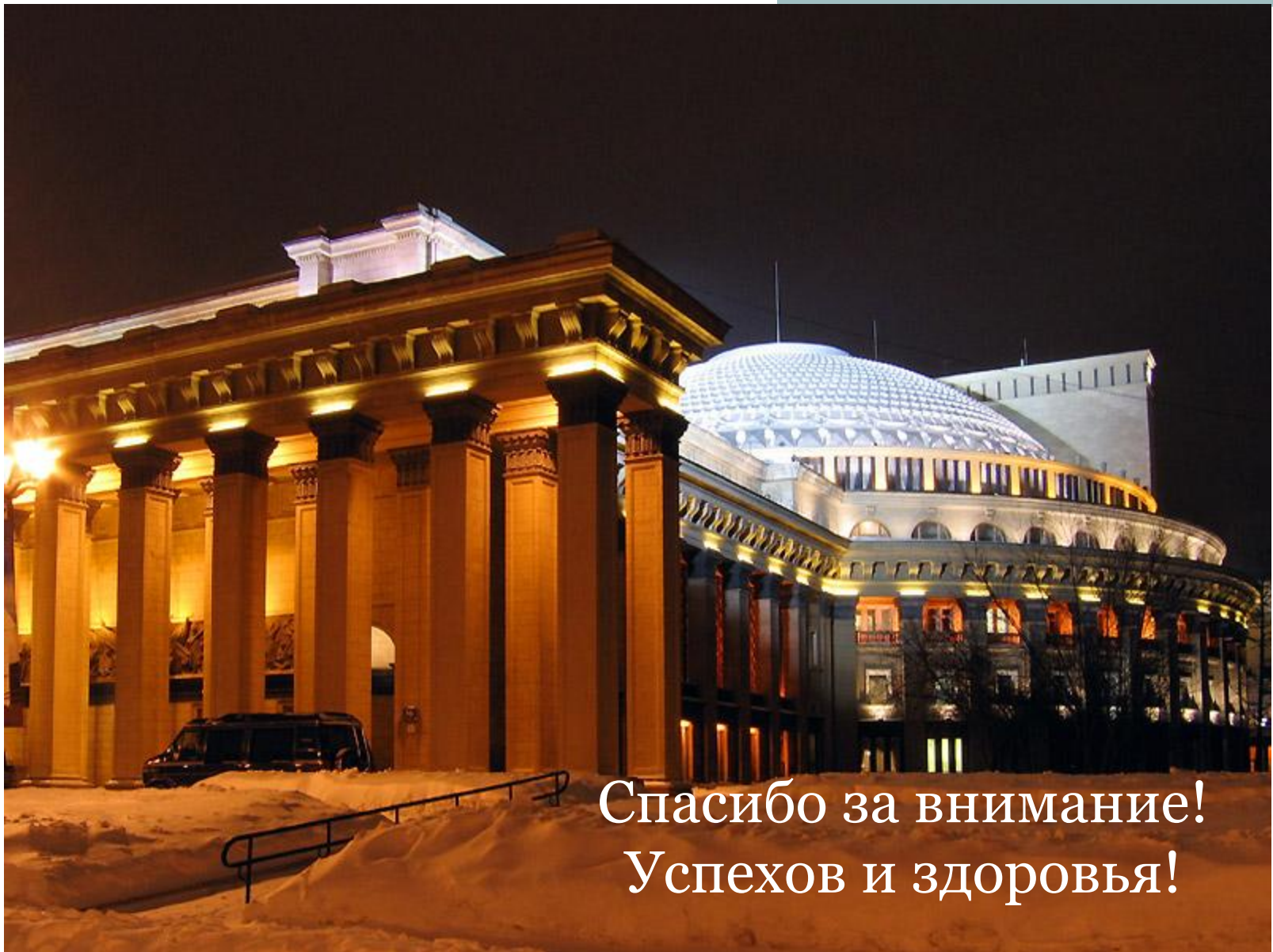
Сепсис 3: высокая специфичность, низкая чувствительность

Резюме редакции журнала

«По отношению к прогнозированию смертности критерии Сепсис-3 менее чувствительны, но более специфичны, чем критерии Сепсис-2.

Что это значит для клинической практики? С точки зрения перспективности для неотложной медицины, выявление лиц, которые получают пользу от ранней терапии в большей степени является целью ключевого скрининга, чем выявление лиц, которые умрут.

Исходя из этого, эти результаты могут определять выбор критериев сепсиса: большая чувствительность старых критериев воспалительного ответа может быть предпочтительной как указание на целесообразность раннего клинического скрининга»



Спасибо за внимание!
Успехов и здоровья!