

Научно-практическая конференция

«СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-СЕПТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРАЛИЗАЦИИ ЛАБОРАТОРНОЙ СЛУЖБЫ»

14 апреля 2017

Белгород

Иммунологические маркеры сепсиса и септических состояний.

М.Г.Вершинина

Руководитель лабораторной службы ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ

Главный внештатный специалист по клинической лабораторной диагностике УД
Президента РФ

ФГБУ «ЦГМА» УД Президента РФ



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЗАКОН ОБ ОСНОВАХ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ ГРАЖДАН В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Глава 1. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Статья 2. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

- 7) диагностика - комплекс медицинских вмешательств, направленных на распознавание состояний или установление факта наличия либо отсутствия заболеваний, осуществляемых посредством сбора и анализа жалоб пациента, данных его анамнеза и осмотра, проведения лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях определения диагноза, выбора мероприятий по лечению пациента и (или) контроля за осуществлением этих мероприятий;

• 4. Формами оказания медицинской помощи являются:



Плановая медицинская помощь

медицинская помощь, оказываемая при заболеваниях и состояниях, не сопровождающихся угрозой жизни пациента, не требующих экстренной и неотложной медицинской помощи, отсрочка оказания которой на определённое время не повлечёт за собой ухудшение состояния пациента, угрозу его жизни и здоровью

Неотложная медицинская помощь

Медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний без явных признаков угрозы жизни пациента

Экстренная медицинская помощь

медицинская помощь, оказываемая при внезапных острых заболеваниях, состояниях, обострении хронических заболеваний, представляющих угрозу жизни пациента

Статья 37. Порядки оказания медицинской помощи и стандарты медицинской помощи

- Медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи, за исключением медицинской помощи, оказываемой в рамках клинической апробации.
- Порядок оказания медицинской помощи разрабатывается по отдельным ее видам, профилям, заболеваниям или состояниям (группам заболеваний или состояний) и включает в себя:
 - 1) этапы оказания медицинской помощи;
 - 2) правила организации деятельности медицинской организации (ее структурного подразделения, врача);
 - 3) стандарт оснащения медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - 4) рекомендуемые штатные нормативы медицинской организации, ее структурных подразделений;
 - 5) иные положения исходя из особенностей оказания медицинской помощи.

Актуальность

- Ежегодно за медицинской помощью в связи с развитием неотложных состояний обращается каждый третий житель нашей страны
- Каждый десятый госпитализируется по экстренным показаниям





Е.М Тареев

Правильность и быстрота постановки диагноза, контроль эффективности лечения зависит не только от опыта и суммы знаний клинициста, но и от степени эффективности работы лабораторной службы, без тесного контакта с которой трудно представить себе деятельность врача в любой отрасли медицины.



Что же это такое,

СЕПСИС?



Гиппократ применял диагноз «сепсис» 2 500 лет назад, говоря о болезни всего организма

В начале 21-го столетия сепсис по-прежнему
остаётся одной из самых актуальных проблем
современной медицины в силу неуклонной тенденции
к росту заболеваемости и стабильно высокой
летальности



Сепсис представляет собой серьезную проблему для всей медицинской науки

Теории:

- Бактериологическая теория (Давыдовский, 1928 г.)
- Токсическая теория (Савельев, 1976 г.)
- Аллергическая теория (Ройкс, 1983 г.)
- Цитокиновая теория (Эртел, 1991 г.)

Изменения в организме вследствие попадания микроорганизмов в кровь





Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения :

**Рост частоты возникновения сепсиса 18 – 20 миллионов случаев
за год - в мире**

**Высокий уровень смертности по сравнению с другими
заболеваниями:**

- **4,5 – 6,0 миллионов умерших в год от сепсиса**
- **1,8 миллионов умерших в год от СПИД**



Актуальность проблемы



Экономические потери



Необходимость использование
современных
антибактериальных препаратов



Удлинение сроков лечения пациентов и
увеличение продолжительности их
пребывания в клинике



Возрастающее количество заболеваний и высокий
уровень летальности



• Сепсис-1

1991 год Согласительная конференция (American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference - ACCP/SCCM CC)

**Сепсис: системный ответ организма на инфекцию
(инфекция + ССВО)**

• Сепсис-2

2001 год SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference



Знаем и не путаем

Сепсис 1
1991 *ACCP/SCCM*

Системная реакция организма на
инфекцию

Сепсис 2
2001 *ACCP/SCCM*

Системная реакция организма на
инфекцию (добавлены критерии *MOD*)



Сепсис – патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую)

Методические рекомендации обсуждены и приняты на Калужской согласительной конференции РАСХИ (июнь 2004г)



The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Актуальность:

Определение сепсиса было пересмотрено последний раз в 2001 г.

Цель:

Определить, если потребуется, внести изменения в определение сепсиса и септического шока

Основные выводы

Сепсис требует немедленной диагностики и лечения

Сепсис отличается от инфекции – необычным ответом организма на воспаление и развитием ССВО

ССВО может быть скрытым при сепсисе, и не выявленная бактериальная инфекция может стать причиной органной дисфункции

Февраль 2016



Теперь - Знаем и не путаем!

Сепсис 1
1991 *ACCP/SCCM*

Системная реакция организма на инфекцию

Сепсис 2
2001 *ACCP/SCCM*

Системная реакция организма на инфекцию (добавлены критерии MOD)

Сепсис 3
2016 *SCCM/ESICM*

Инфекционный процесс, сопровождающийся органной дисфункцией

Февраль 2016



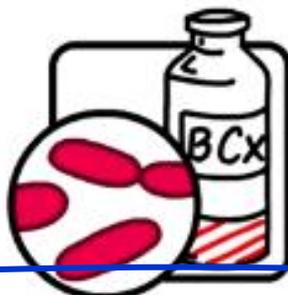
Новая концепция сепсиса 2016

SEPSIS DEFINITION

LIFE-THREATENING ORGAN DYSFUNCTION



CAUSED BY



DYSREGULATED HOST RESPONSE TO INFECTION

Инфекция, сепсис, ПОН



© Katherine Soreng, 2010



Сепсис следует рассматривать не только как прогрессирующее **системное воспаление** а в силу многогранности ответа — как жизнеугрожаемое нарушение регуляции реакции макроорганизма на **инфекцию** с остро **возникшей** **органный** **дисфункцией,** отражающей повреждение **собственных тканей**

Sepsis

Сепсис

Угроза жизни

Острая органная дисфункция

Дерегулирование ответа организма хозяина

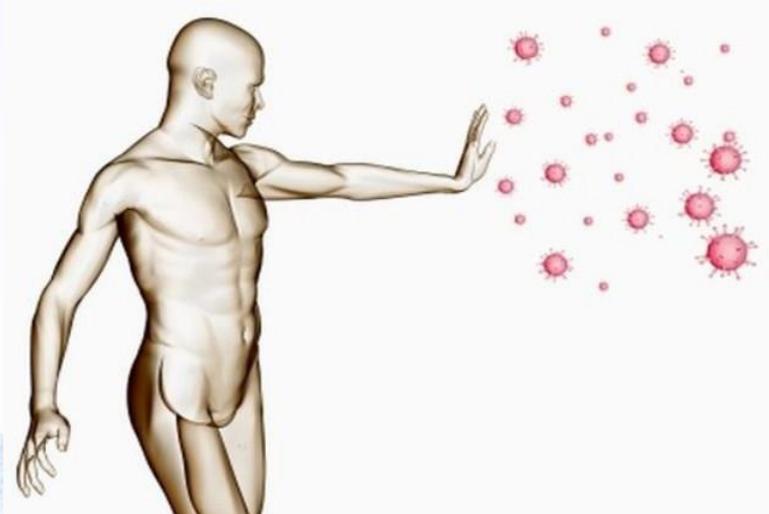
D.A.



Инфекция

От латинского «Infectio» — заражение, загрязнение — состояние зараженности, возникает в процессе взаимодействия патогенного микроорганизма и организма животного.

Вне макроорганизма, как и без микроорганизма - инфекция невозможна!



Синдром системной воспалительной реакции организма (англ. «systemic inflammatory response syndrome» (SIRS))

Термин введённый в 1991 году на конференции Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии в Чикаго для обозначения общей воспалительной реакции организма в ответ на тяжелое поражение, вне зависимости от локализации очага.





(А. П. Колесов)

“Прямое подтверждение сепсиса
обычно запаздывает, а решает
исход быстрое лечение, раннее его
начало. Поэтому диагноз должен
ставиться на основании косвенных
признаков сепсиса - клинических и
лабораторных “

Сегодня :

В клинической практике имеется дефицит объективных лабораторных показателей, позволяющих точно определять этиологию системного воспалительного ответа и проводить мониторинг патологических процессов в организме



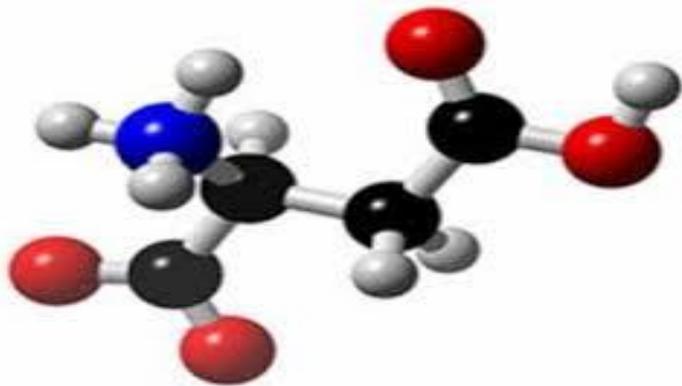
Необходимо и Важно:

Поиск дополнительных объективных лабораторных показателей, обеспечивающих раннюю диагностику развивающейся воспалительной реакции, отражающих степень тяжести данного процесса



• Биомаркеры

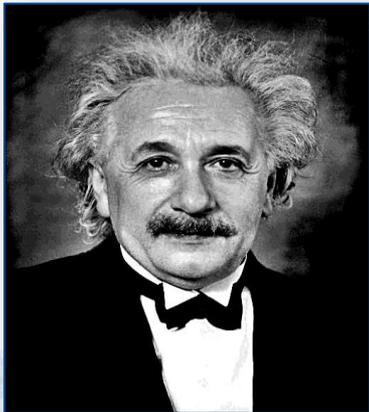
- **Термин** - используют для обозначения белков, определяемых в крови.
- **Биомаркеры** - это молекулярные, биохимические или клеточные модификации, которые можно определить в биологических средах, таких как ткани, клетки или жидкости человеческого тела. По концентрации данных белков можно судить о тяжести или наличии какого-либо заболевания



• Биомаркёры

(ответ организма, органная дисфункция)

Молекулярные субстанции или физиологические параметры , уровень которых отличается от нормального состояния, указывающие на развитие патологического процесса и его тяжесть



Альберт Эйнштейн

*«Когда Вы можете что-то измерить,
Вы начинаете об этом что-то знать»*



Требования к биомаркёрам

- Высокая чувствительность и специфичность
- Доступность
- Быстрый результат
- Воспроизводимость
- Корреляция с тяжестью и исходом
- Совпадение с клиническим течением болезни



Маркеры воспаления

Лейкоцитоз

C – реактивный белок

Прокальцитонин

Проадренomedуллин

Интерлейкин-6

Эндотоксин

Неоптерин

Глюканы

Маннан

Бактериальная ДНК

Бактериальный липопротеин

Интерлейкин-1

Интерлейкин-1

Интерлейкин-8

Интерлейкин-12

Интерлейкин-10

Интерлейкин-18

Фактор некроза опухолей

Лептины

Макрофагальный интерстициальный фактор

НМГ-1

Альфа 1-антитрипсин

Преальбумин

Фибриноген

Оксид азота

Церамид

Эластаза

Миелопероксидаза

Лактоферрин

Тропонин I

Жирные кислоты

Пероксид водорода

Конъюгированные диены

Продукты деградации фибриногена

Фактор фон Виллебранда

Д-димеры

Тромбомодулин

Фибринопептид А

Ингибитор тканевого плазменогена-1

TAT Комплекс

Протеин С

Кортизол

sTREM-1

Эндокан

.... и т.д.

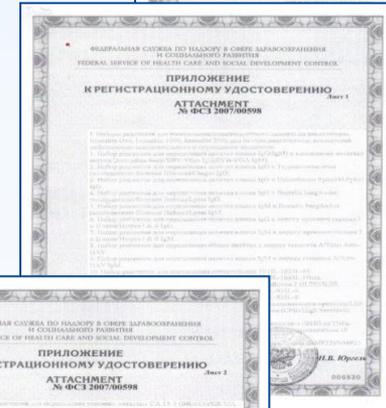


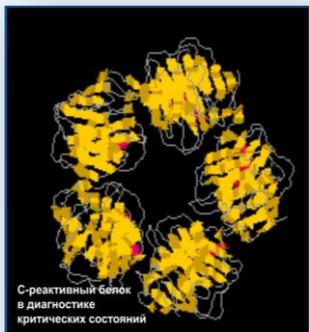
Биомаркёры сепсиса

Группа	Биомаркёр
Микробные продукты	Эндотоксин, бактериальные ДНК, антиген <i>Candida</i>
Физиологические параметры	Температура, ЧСС, Частота дыхания, артериальное давление, диурез
Растворимые рецепторы	SCD25(IL-2R), sE-selectin, sELAM, sTNF-RI, sCD14
Цитокины	IL-1, TNF, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, MIP-1, HMG-1, Leptin
Белки острой фазы	СРБ, ЛПСБ, фибриноген, 1-антитрипсин
CD-рецепторы моноцитов	CD64, HLA-DR, CD11b, CD40, CD63
Медиаторы коагуляции	Антитромбин-III, активированный протеин С, Д-димеры, тромбомодулин, комплекс тромбин\антитромбин
Смешанная	Прокальцитонин, Проадреномедуллин

Маркеры для ранней диагностики инфекционного процесса в ЦКБ

- Прокальцитонин (PCT)
- ПроАдреномедуллин (proADM)
- CD64+ гранулоциты
- С-реактивный белок (CRP)
- Интерлейкин-6 (ИЛ-6)
- ЛПС- связывающий белок (LBP)
- Пресепсин
- Лактат





С-реактивный белок в диагностике критических состояний

1. Главная роль - «опознать чужеродный агент» и привлечь средства для его уничтожения

Взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления

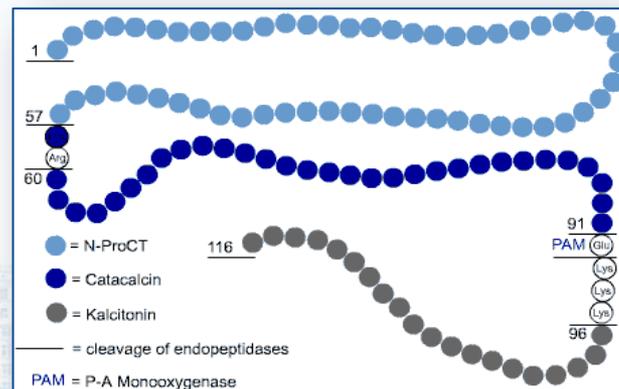
- Чувствительность-71,8%
- Специфичность – 66,6%

Прокальцитонин - предшественник гормона кальцитонина.

В норме :

Синтез в С-клетках щитовидной железы.

При этом весь образующийся PCT переходит в кальцитонин и практически не поступает в кровоток, в связи с чем в плазме крови у здоровых людей определяются следовые концентрации PCT (менее 0,1 нг/мл).



История...

**Procalcitonin: how a hormone
became a marker and mediator of sepsis**

Beat Müller^a, Kenneth L. Becker^b



Диагностическое значение PCT у пациентов при подозрением на Сепсис

При диагностическом уровне прокальцитонина

в 1,1нг/мл

в процессе дифференциальной диагностики сепсиса

- **Чувствительность составляла 97%,**
- **Специфичность –78%**

*S.Harbarth and the Geneva Sepsis Network Am J Respir Crit Care Med
2001;164:396-402*



Повышение концентрации РСТ происходит при системном воспалении бактериальной этиологии, в частности, при тяжелых бактериальных инфекциях и сепсисе.

➤ Коррелирует с тяжестью заболевания



Концентрация РСТ в плазме крови повышается пропорционально тяжести инфекционного процесса

Прокальцитонин (PCT)

- Как маркер бактериальной инфекции
(*sensitive PCT* > 0,25 нг/мл)
- Как маркер сепсиса
(*PCT* > 2 нг/мл)
- Как предиктор инфекционных осложнений
уже в 1-е сутки после операции
- Как показатель адекватности антибиотикотерапии
(при снижении в динамике в 2 и более раз)



РСТ дополняет (а не заменяет) работу врача !

Ложноположительные и ложноотрицательные
результаты ($\approx 10\%$)

Ложно (+):

«цитокиновый выброс», малярия, новорожденные...

Ложно (-):

иммунокомпromетированные, грибковые

«Разовое» измерение РСТ имеет ограниченное значение

Течение и прогноз заболевания?

РСТ не может идентифицировать возбудителя



Лабораторные методы определения биомаркеров

сепсиса

Иммунохимия нового поколения:

TRACE технология

Исключительная точность

Быстрота

Достатки экспресс-тестов

Эффективность и легкость исполнения

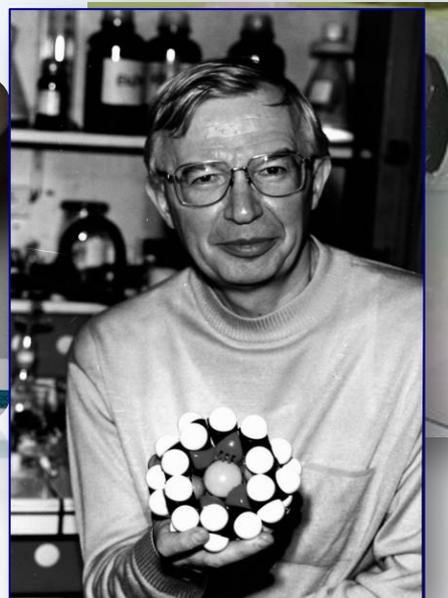


1. Диапазон

2. Локальная бактериальная инфекция – 0,25 – 1,0



2,0; 2-10

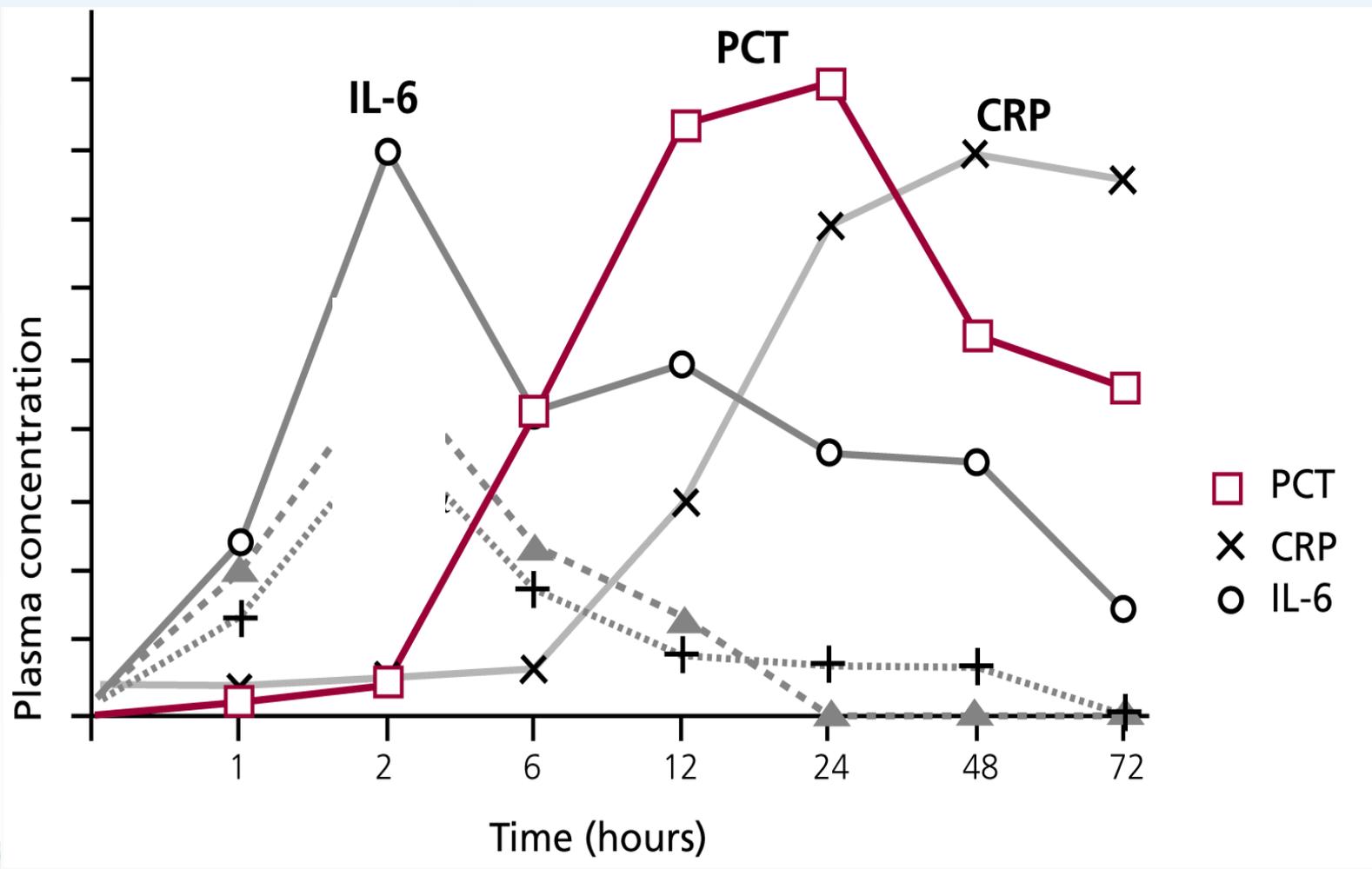


Жан-Мари Лен

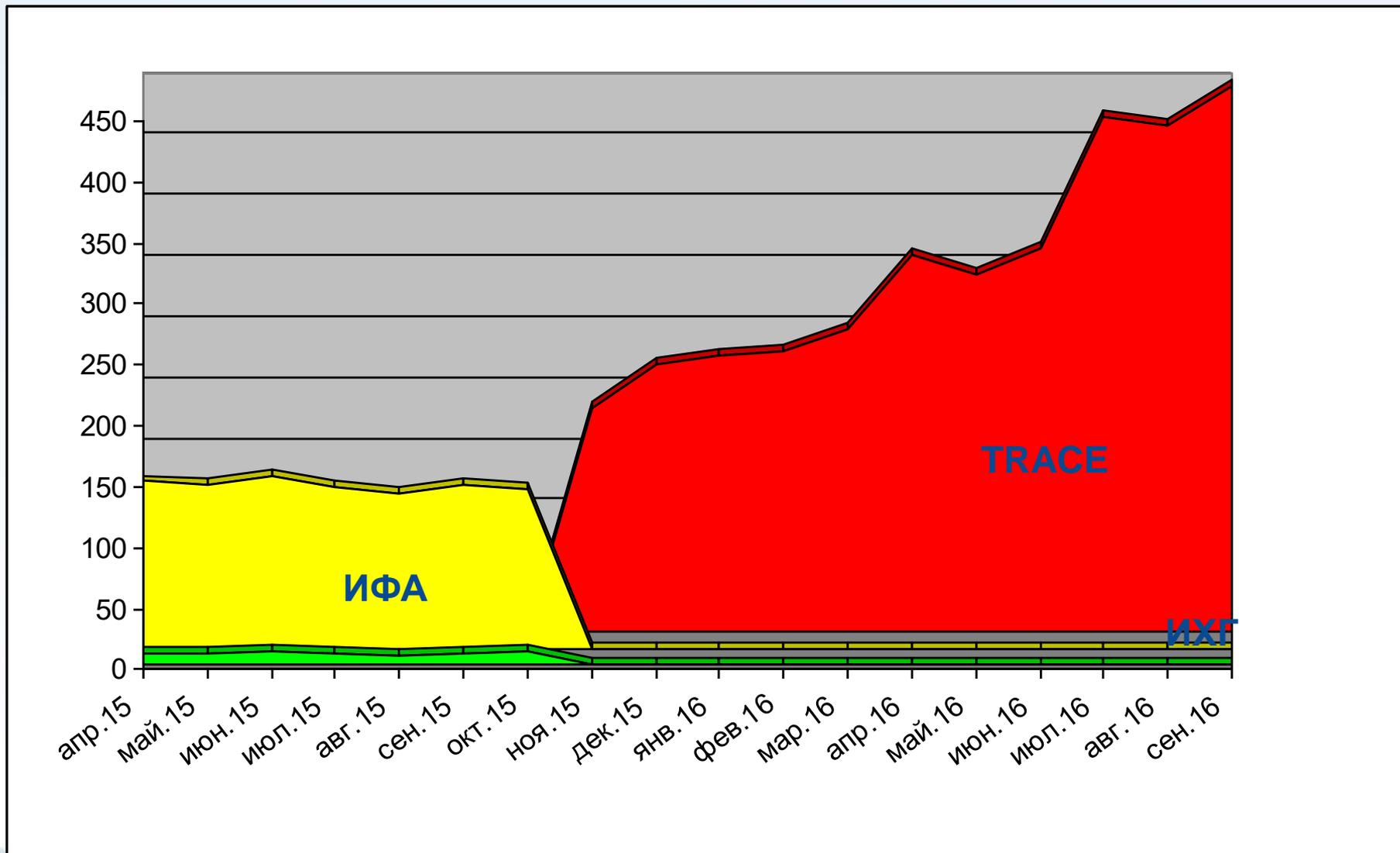
1987 Нобелевская премия



Динамика изменения концентрации маркеров при системном воспалении бактериальной этиологии



Лабораторные методы определения биомаркеров в ЦКБ





Что же это такое,

Проадреномедуллин ?

MR-proADM – при сепсисе

не заменяет, а дополняет работу врача !



MR-proADM - проадреномедуллин

- Отмечается повышение содержания в крови по мере нарастания тяжести инфекционного процесса
- В отличие от ПКТ зарегистрирована достоверная разница исходного уровня у умерших и выживших пациентов

Проадреномедуллин – прогноз тяжести критических состояний и органной недостаточности



ПКТ и MR-proADM: точная стратификация риска пациента с сепсисом



Прокальцитонин:

Для постановки диагноза и мониторинга антибиотикотерапии у пациентов (с сепсисом)

MR-proADM:

Для оценки риска инфекционных и неинфекционных осложнений, принятия решения о переводе пациента в ОРИТ

Сравнение биомаркеров сепсиса:

Маркер	-	+
PCT		<ul style="list-style-type: none"> Корреляция с тяжестью процесса Прогноз исхода событий Получение результата через 29 мин
Pro ADM	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо наличие специального оборудования 	<ul style="list-style-type: none"> Корреляция с тяжестью процесса Прогноз исхода событий Не подвергается разрушению протеазами и связыванию в циркулирующей крови Получение результата через 29 мин
CD 64	<ul style="list-style-type: none"> Необходимо использовать в сочетании с другими показателями Необходимо наличие дорогостоящего оборудования 	<ul style="list-style-type: none"> На экспрессию CD64 не влияет терапия препаратами Получение результата через 3 ч
CRP	<ul style="list-style-type: none"> Неспецифичен Нельзя прогнозировать исход 	<ul style="list-style-type: none"> Доступность

Сравнение биомаркеров сепсиса:

Маркер	-	+
ИЛ-6	<ul style="list-style-type: none">▪ Быстрое изменение концентрации	<ul style="list-style-type: none">▪ Корреляция с тяжестью процесса▪ Прогноз исхода событий на высоких концентрациях▪ Получение результата через 1 ч
LBP	<ul style="list-style-type: none">▪ Должен использоваться в сочетании с другими показателями▪ Зависимость от возбудителя	<ul style="list-style-type: none">▪ Получение результата через 1 ч
Пресепсин	<ul style="list-style-type: none">▪ Должен использоваться в сочетании с другими показателями▪ Требуется наличие специального оборудования	<ul style="list-style-type: none">▪ Получение результата через 15 мин



**При использовании любого биомаркёра,
важнейший критерий
- Клинические проявления болезни**



Клинический пример:

Пациент П.А.А., 1937 г.р.

Поступил в ЦКБ 09.09.2016 г с диагнозом:

ХОБЛ, обострение. ДН 2Б. ХПН.

В общем анализе крови следующие изменения:

Параметр	Референс. знач-е	Результат 10.09.2016 г	Результат 13.09.2016 г	Результат 17.09.2016 г	Изменение
Лейкоциты	4-8,8×10 ⁹ /л	*15,5	*17	*18	↑
Нейтрофилы	48-78 %	*94	*95	*94	↑
Гемоглобин	120-150 г/л	*84	*86	*84	↓
Эритроциты	3,7-4,7×10 ¹² /л	*3,6	*3,6	*3,6	↓



Клинический пример:

Пациент П.А.А., 1937 г.р.

Поступил в ЦКБ 09.09.2016

Параметр	Референс. знач-е	Результат 10.09.2016 г	Результат 13.09.2016 г	Результат 17.09.2016 г	Изменение
Лейкоциты	4-8,8×10 ⁹ /л	*15,5	*17	*18	↑
Нейтрофилы	48-78 %	*94	*95	*94	↑
Креатинин	40-130 мкмоль/л	*452	*321	*335	↑
СРБ	0-1 мг/л	*178	*136	*68,8	↑
Прокальцитонин	0-0,5 нг/мл	*1,8	*2,2	*3,5	↑
Про-адренomedуллин	0-0,05 нмоль/л	*1,60	*4,59	*10,36	↑

Летальный исход 01.10.2016 г.



Клинический пример:

Пациентка З.М.С., 1984 г.р.

Поступила в ЦКБ 29.07.2016 г с диагнозом:

Лихорадка неясного генеза. Склеродермия. Синдром Рейно.

В общем анализе крови следующие изменения:

Параметр	Референс. знач-е	Результат 30.07.2016 г	Результат 03.08.2016 г	Изменение
Лейкоциты	$4-8,8 \times 10^9/\text{л}$	7,5	6,3	N
Нейтрофилы	48-78 %	*85	60	↑ N
Гемоглобин	120-150 г/л	*92	*93	↓
Эритроциты	$3,7-4,7 \times 10^{12}/\text{л}$	*3,1	*3,5	↓



Клинический пример:

Пациентка З.М.С., 1984 г.р.

Поступила в ЦКБ 29.07.2016 г

Параметр	Референс. знач-е	Результат 30.07.2016 г	Результат 03.08.2016 г	Изменение
Лейкоциты	4-8,8×10 ⁹ /л	7,5	6,3	N
Нейтрофилы	48-78 %	*85	60	N
Креатинин	40-130 мкмоль/л	108	46	N
СРБ	0-1 мг/л	*46	*5	↑
Прокальцитонин	0-0,5 нг/мл	*10,8	0,4	↑ ↓
Про-адреномедуллин	0-0,05 нмоль/л	*2,37	*1,10	↑

Выписана домой 31.08.2016 г.



Наша работа

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ
Лаборатория экспресс-диагностики

Биохимическое исследование крови №

Венозная кровь Взятие:

ФИО: _____ И/б: _____
 Г/р: _____ Пол: _____
 Учр: _____ Отд: _____

Анализ	Результат	Реф.знач.	Ед.изм.
Копептин	* 21,3	2 – 15,5	пкмоль/л
Миоглобин	* 86	2 - 73	нг/мл

Врач _____

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ
Лаборатория клинической иммунологии

Иммунологическое исследование №### от 22.03.2017

ФИО: ### И/б: ##
 Г/р:### Пол:###
 Учр: Кор: Отд: Пал:

Анализ	Результат	Референтные величины	Ед.изм.
Исследования белков острой фазы			
BNP	<10	0 - 150	пг/мл
Цистатин С	0.53	0.53 - 0.95	мг/л

Иммунологические исследования выполняются на реактивах фирм: Вектор-Бест(Россия), Abbott Murex, Innogenetics(Бельгия), Allergopharma, Becton Dickinson, Bio-Rad(США), Binding Site, Can-Ag, Siemens, Fujirebio, Hycor, Hitachi Chemical Diagnostics Inc., Ipteco, Euroimmun(Германия), Beckman Coulter(США)

Используются международные программы контроля качества Bio-Rad и Becton Dickinson

Врач _____ Дмитриева С.Л.

ФГБУ Центральная клиническая больница с поликлиникой УДП РФ
Лаборатория клинической биохимии

Биохимический анализ крови № 351 (351) от 05.04.2017

ФИО: _____ И/б: _____
 Г/р:1964 Пол:Жен
 Учр: Поликлиника ЦКБ Кор:
 Отд: Пал:

Исследования выполняются на анализаторе "Olympus AU680" Beckman Coulter, Inc. США

Анализ	Результат	Норма	Ед.изм.
Биохимия			
Глюкоза	* 6.86	3.9 - 6.1	ммоль/л
Холестерин общий	* 6.6	3.9 - 5.2	ммоль/л
Триглицериды	0.78	0.4 - 1.94	ммоль/л
Альфа-холестерин (ЛПВП)	1.94	0.9 - 2.5	ммоль/л
Бета-холестерин (ЛПНП)	4.3	1.5 - 4.9	ммоль/л
Хол.общ./Альфа-холестерин	3.4	3.1 - 5.9	
Белок общий	82.2	65 - 85	г/л
Бумин	* 53	35 - 50	г/л
Буллин	29.2	15 - 35	г/л
евина	6.3	1.7 - 8.3	ммоль/л
атинин крови	94.5	40 - 130	мкмоль/л
евая кислота	236	140 - 416	мкмоль/л
ий	4.0	3.6 - 5.3	ммоль/л
ий	142	135 - 152	ммоль/л
ьций	2.65	2.1 - 2.65	ммоль/л
ьций ионизированный	1.16	1.1 - 1.35	ммоль/л
риды	104.6	98 - 110	ммоль/л
езо легкоотщепляемое	22.5	6.6 - 28.3	мкмоль/л
фор неорганический	1.27	0.7 - 1.62	ммоль/л
ий	0.75	0.7 - 1	ммоль/л
ирубин общий	11.7	5 - 21	мкмоль/л
ирубин прямой	2.2	0 - 5.1	мкмоль/л
ирубин непрямой	9.5	0 - 17	мкмоль/л
атинфосфокиназа	73.7	1 - 195	МЕ/л
фермент МБ-КФК	8.2	0.1 - 25	МЕ/л
атдегидрогеназа общая	194.6	110 - 248	МЕ/л
нсаминаза аспарагиновая	26.5	1.6 - 37	МЕ/л
нсаминаза аланиновая	34.2	1.6 - 40	МЕ/л
ючная фосфатаза общая	66.5	30 - 120	МЕ/л
ма-глутамат трансфераза	* 45.7	1.6 - 42	МЕ/л



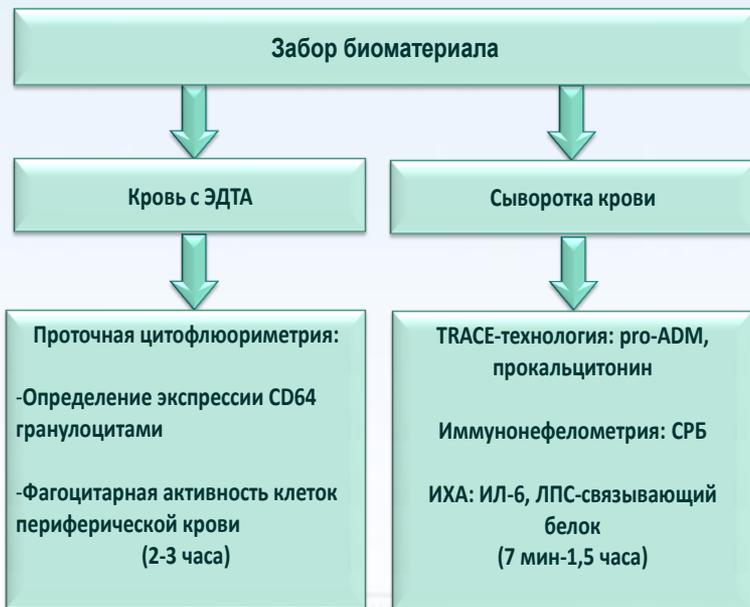
- **Биомаркёры** (ответ организма, органная дисфункция)
- **Микробиологическое исследование - поиск инфекционного агента** (гемокультура, ДНК инфек.агента)
- **Алгоритмы диагностики**



Наш лабораторный алгоритм

Забор биоматериала

Алгоритм иммунологического исследования

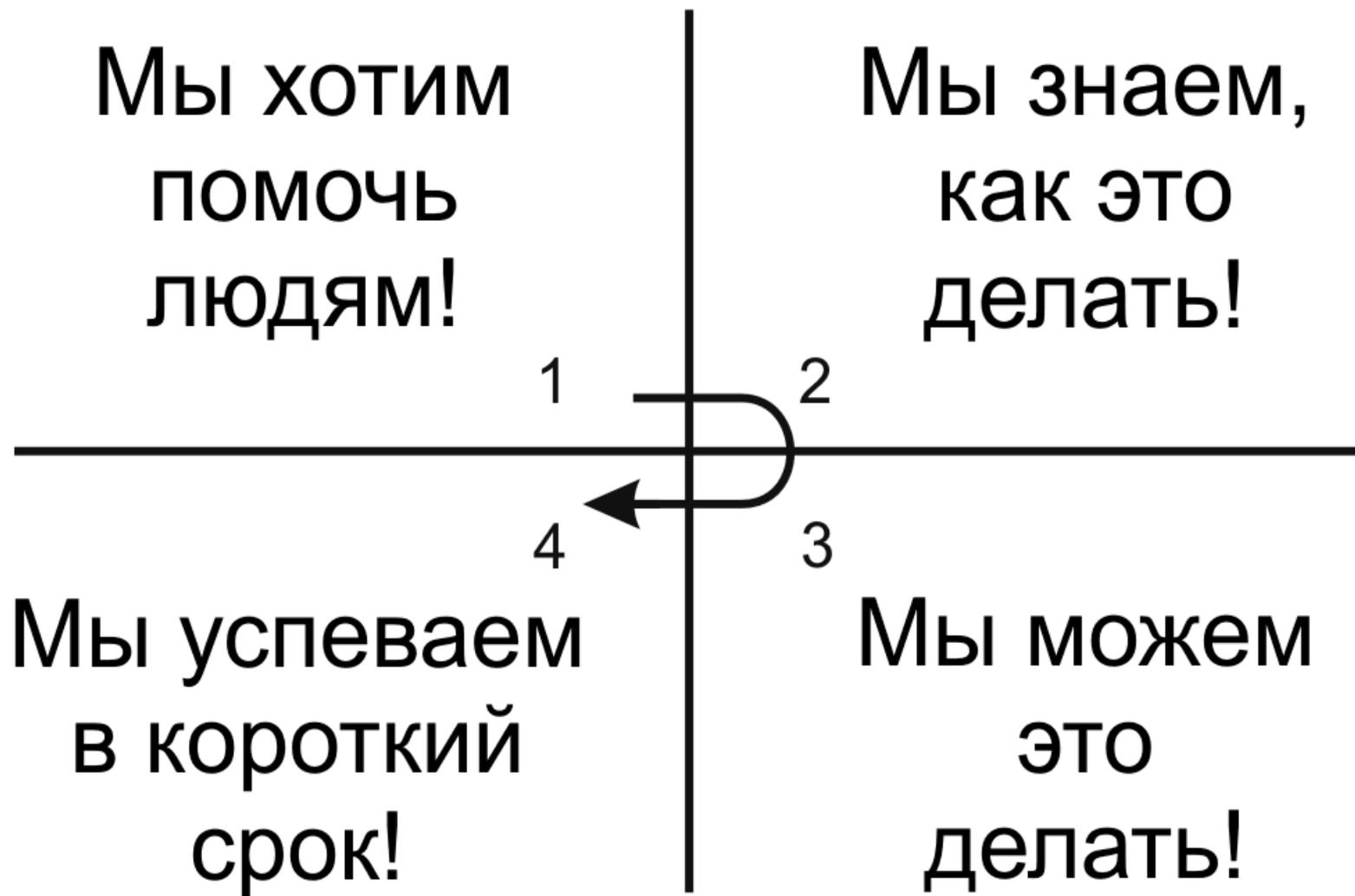


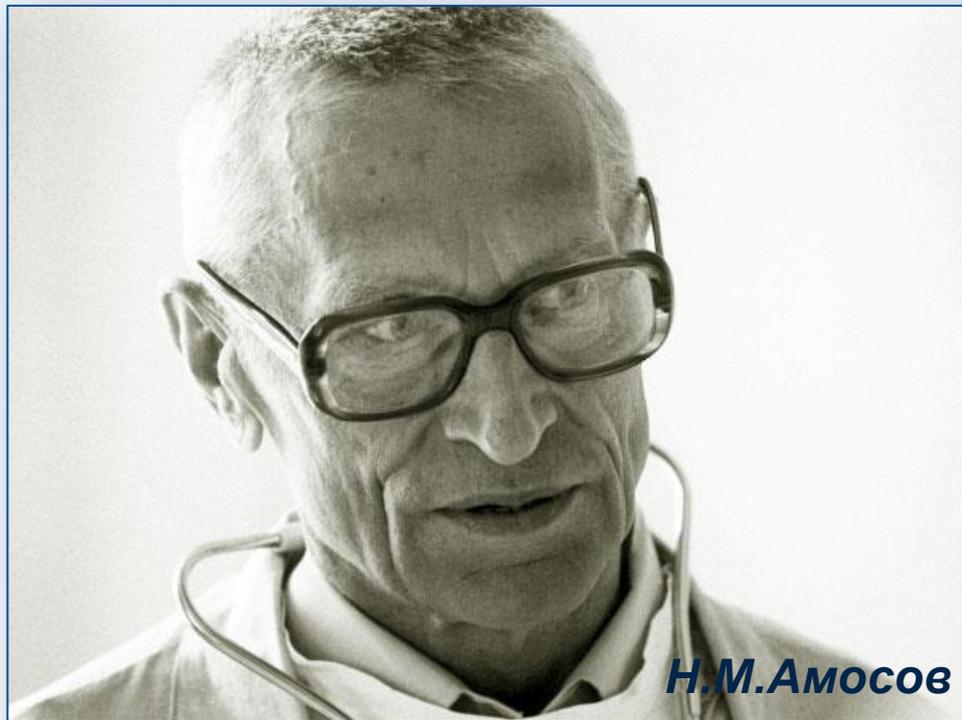
Алгоритм микробиологического исследования



Оповещение клинического отделения

АЛГОРИТМ





Что требуется от медицины?

**Совсем «немного» — правильной диагностики
и хорошего лечения.**



Спасибо за внимание!

Лабораторная служба ЦКБ

+ 7(495)530-09-45

Labckb@Gmail.com

www.cchp.ru

