

Научно-практическая конференция

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

НОВЫЕ КОНЦЕПЦИИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ»

19 мая 2017

Казань

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;

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.

Что же это такое,

СЕПСИС?





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**



• 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



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



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**

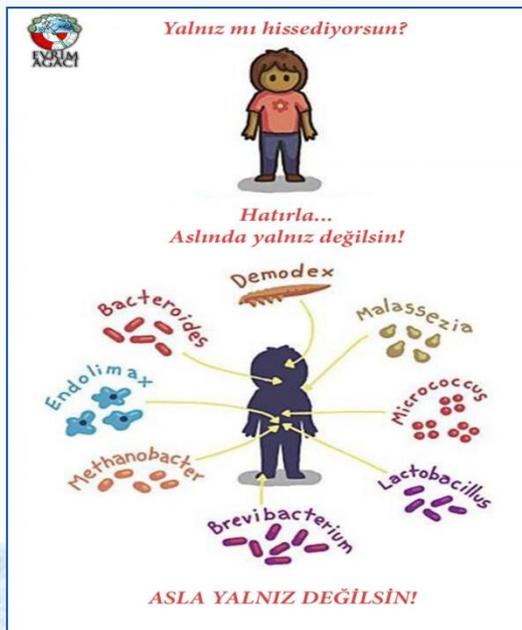


Инфекция

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

Вне макроорганизма, как и без микроорганизма - инфекция

НЕВОЗМОЖНА



В основе патогенеза сепсиса – системный ответ на локальный инфекционный процесс

Патогенез сепсиса



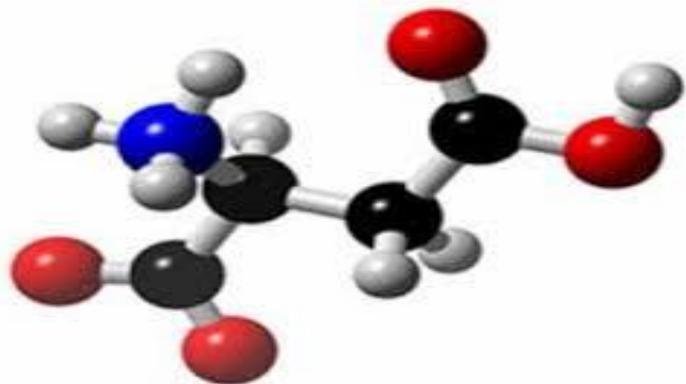
Сегодня :

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



• 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



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

НMG-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

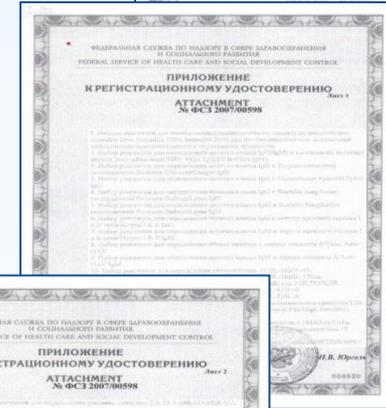
Эндокан

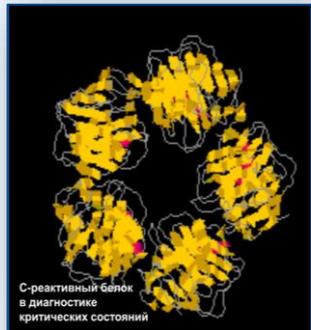
.... и т.д.



Маркеры для ранней диагностики инфекционного процесса в ЦКБ

- Прокальцитонин (PCT)
- ПроАдренomedуллин (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%

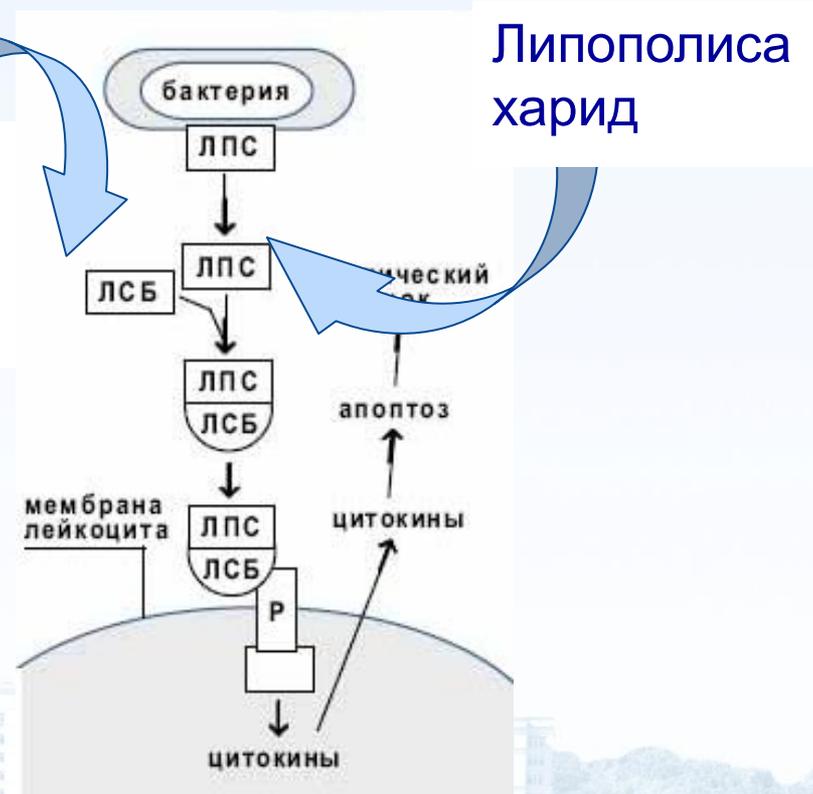
ЛипоПолисахаридСвязывающий белок

LBP – маркер инфекционного процесса, вырабатывается клетками печени в ответ на циркулирующие бактериальные эндотоксины или липополисахарид.

Референтный диапазон в сыворотке
5-10 мг/л.

ЛипоПолисахаридСв
язывающий белок

При попадании в макро организм
ГР (-)бактерий
содержащих в составе клеточной
стенки липополисахарид

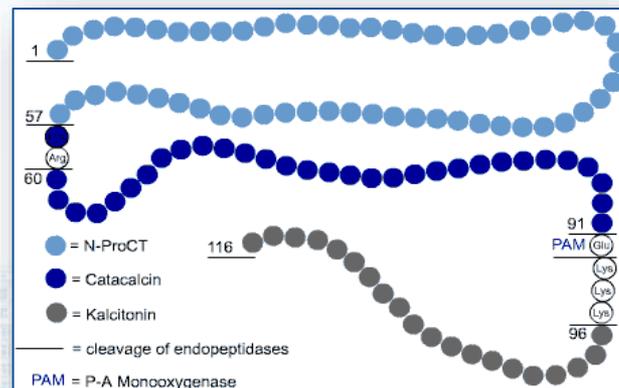


Прокальцитонин - предшественник гормона кальцитонина.

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).



Диагностическое значение РСТ 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*



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:

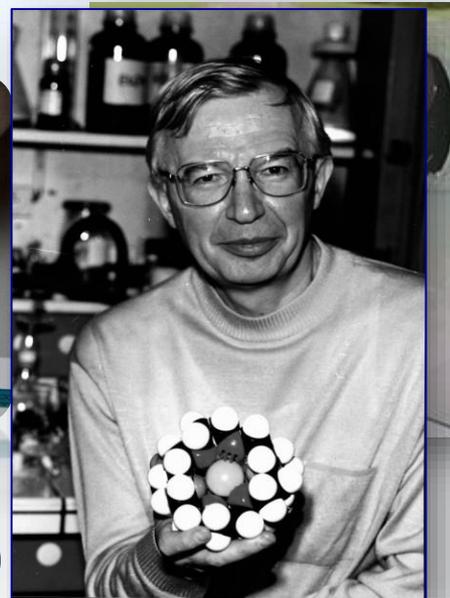
TRACE технология

Исключительная точность

Быстрота

достоинства экспресс-тестов

Эффективность и легкость исполнения



1. Диапазон

2,0; 2-10

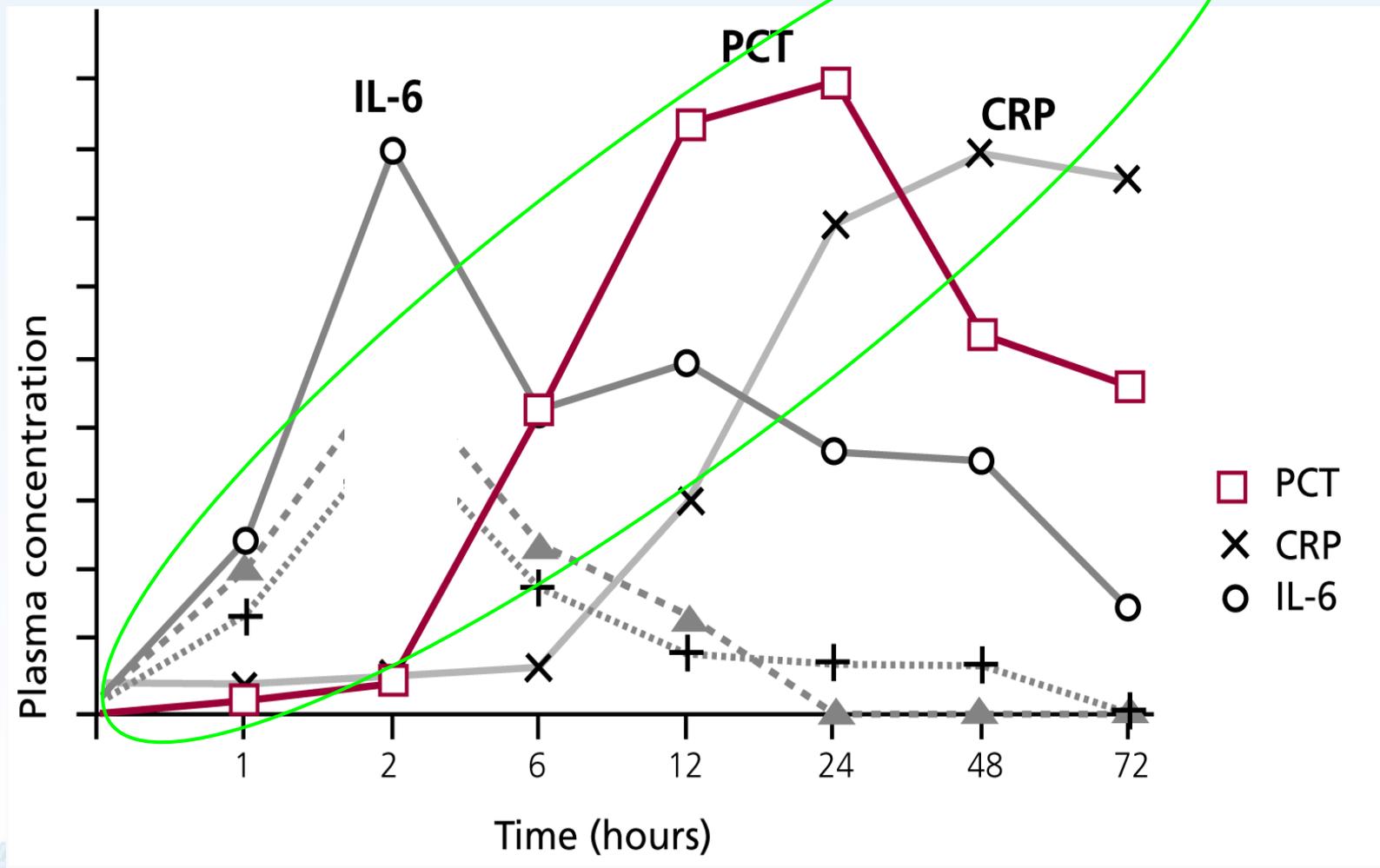
2. Локальная бактериальная инфекция – 0,25 – 1,0

Жан-Мари Лен

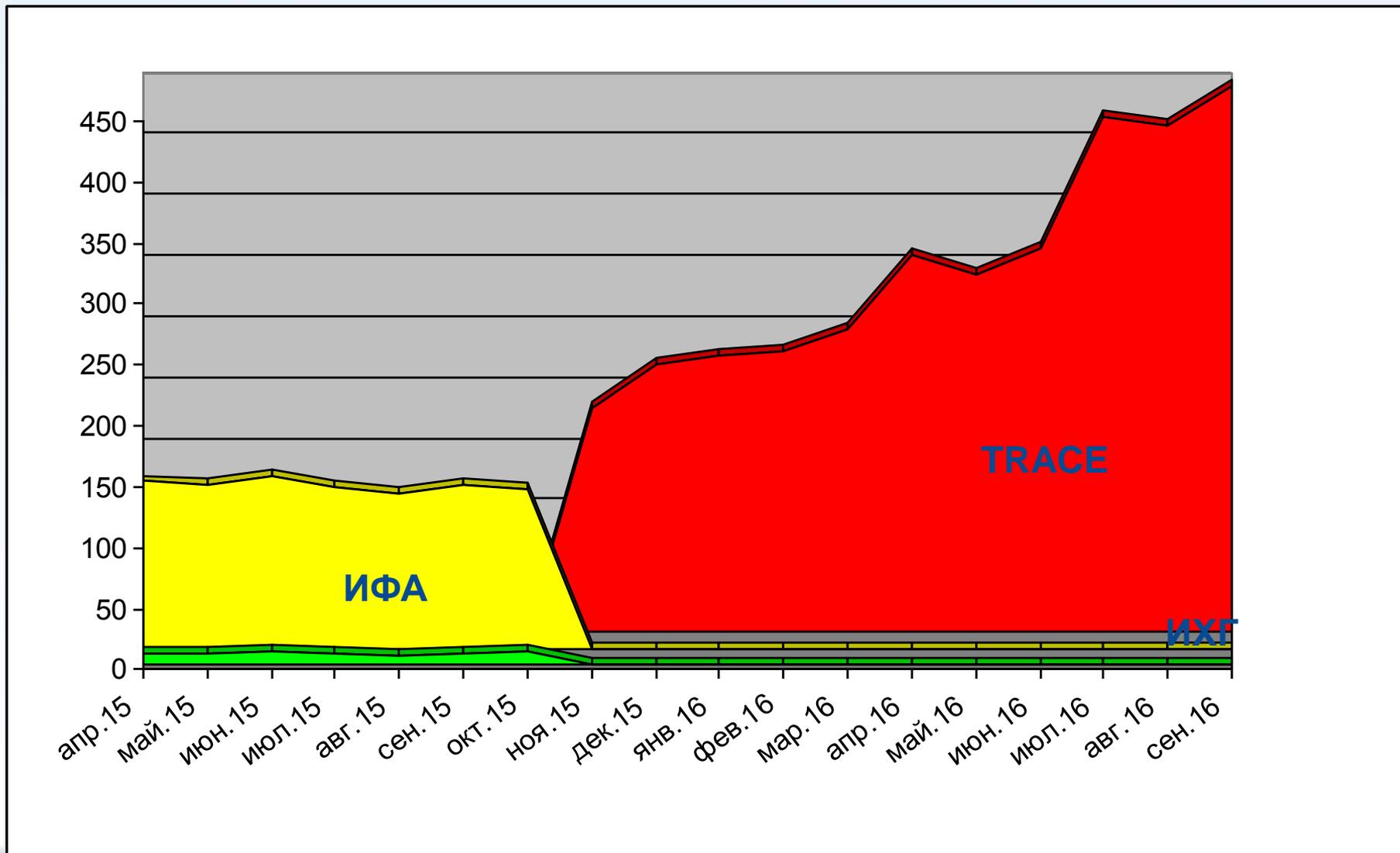
1987 Нобелевская премия



Динамика изменения концентрации маркеров при системном воспалении бактериальной этиологии



Лабораторные методы определения биомаркеров в ЦКБ



Что же это такое,



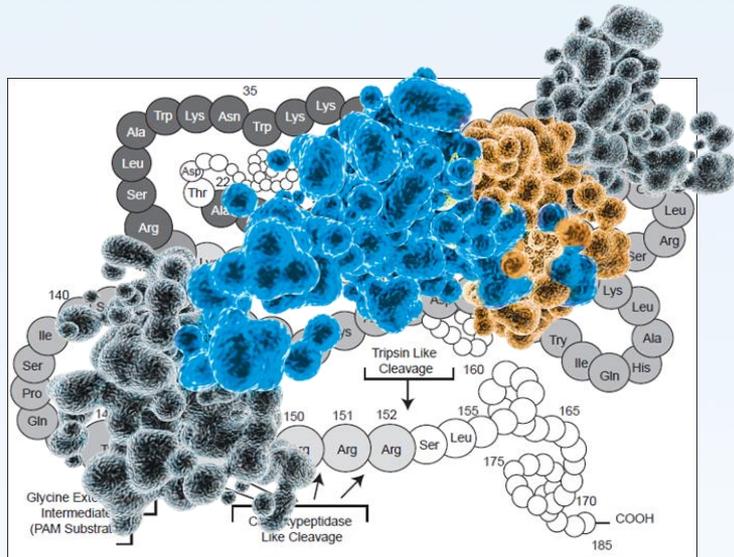
Проадреномедуллин ?

MR-proADM – при сепсисе

не заменяет, а дополняет работу врача !



Что такое MR-proADM - Проадреномедуллин?



Был выделен японскими учеными К. Kitamura и сотрудниками в 1993 г. из клеток феохромоцитомы человека



Его синтез, как и синтез прокальцитонина, опосредован через экспрессию генов семейства кальцитонина, которая происходит под действием провоспалительных цитокинов и липополисахаридов.

Почему MR-proADM?

ADM обладает коротким периодом полураспада (22 минуты) в циркулирующей крови, быстро разрушается протеазами и формирует комплексы с циркулирующим фактором комплемента

ProADM отщепляется от предшественника молекулы ADM

- Соотношение ProADM и ADM составляет 1:1
- В отличие от адреномедуллина, проадреномедуллин не подвергается значительному разрушению протеазами и связыванию в тканях и циркулирующей крови.

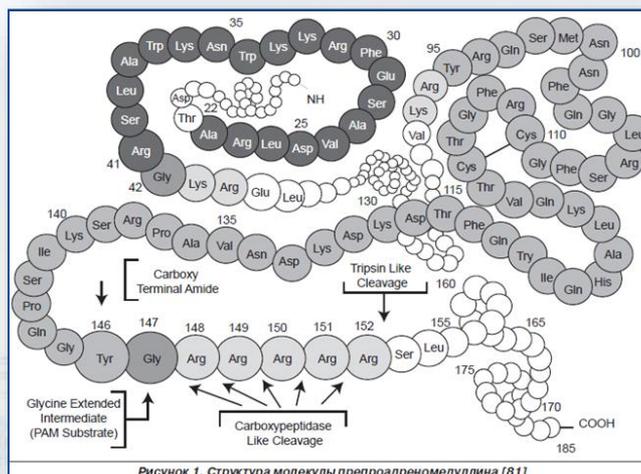


Рисунок 1. Структура молекулы проадреномедуллина [81]



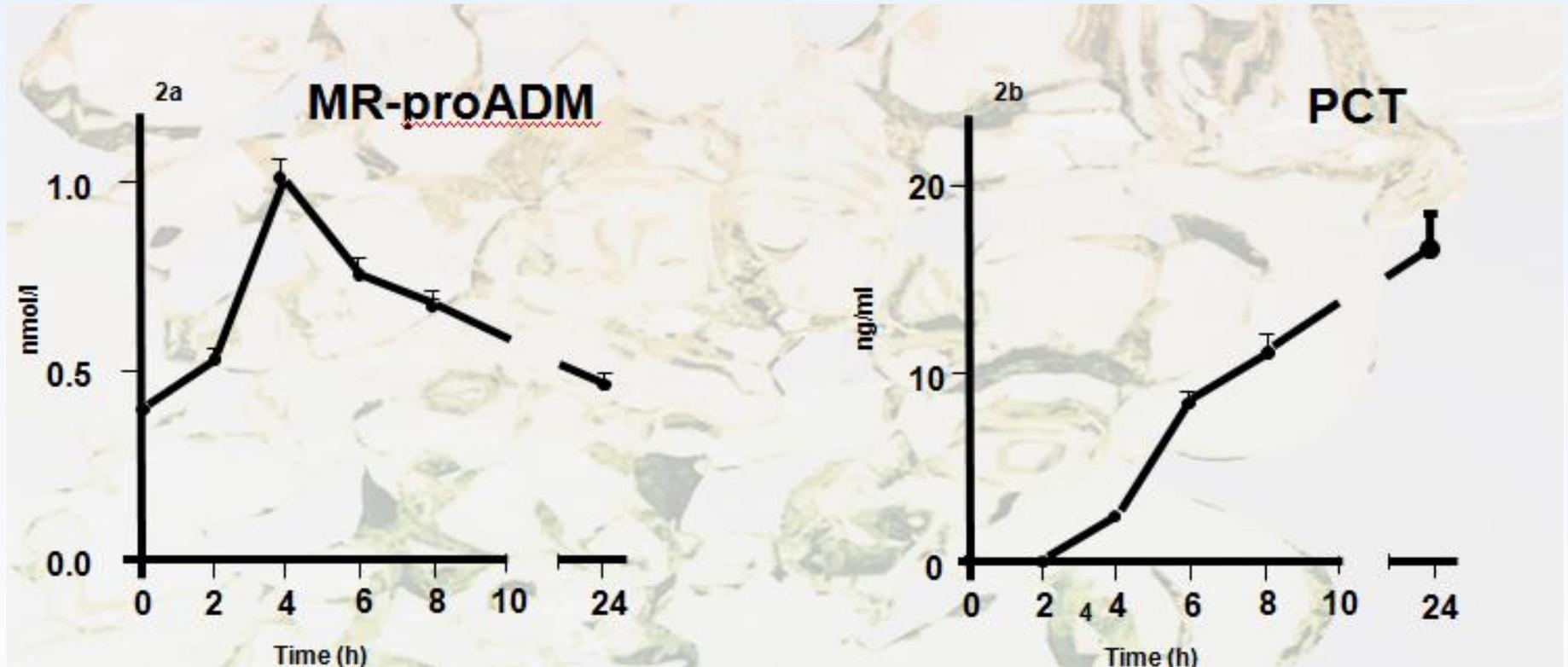
MR-proADM - проадреномедуллин

- 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



MR-proADM: Быстрый ответ на бактериальную инфекцию



MR-proADM:
Значительное повышение
через 2 часа

PCT: Значительное
повышение через 4 часа

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



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

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., Imxco, 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
Альбумин	* 53	35 - 50	г/л
Глобулин	29.2	15 - 35	г/л
Мочевина	6.3	1.7 - 8.3	ммоль/л
Креатинин крови	94.5	40 - 130	мкмоль/л
Мочевая кислота	236	140 - 416	мкмоль/л
Калий	4.0	3.6 - 5.3	ммоль/л
Натрий	142	135 - 152	ммоль/л
Кальций	2.65	2.1 - 2.65	ммоль/л
Кальций ионизированный	1.16	1.1 - 1.35	ммоль/л
Хлориды	104.6	98 - 110	ммоль/л
Железо легкоотщепляемое	22.5	6.6 - 28.3	мкмоль/л
Фосфор неорганический	1.27	0.7 - 1.62	ммоль/л
Магний	0.75	0.7 - 1	ммоль/л
Билирубин общий	11.7	5 - 21	мкмоль/л
Билирубин прямой	2.2	0 - 5.1	мкмоль/л
Билирубин непрямой	9.5	0 - 17	мкмоль/л
Креатинфосфокиназа	73.7	1 - 195	МЕ/л
Изофермент МБ-КФК	8.2	0.1 - 25	МЕ/л
Лактатдегидрогеназа общая	194.6	110 - 248	МЕ/л
Трансаминаза аспарагиновая	26.5	1.6 - 37	МЕ/л
Трансаминаза аланиновая	34.2	1.6 - 40	МЕ/л
Щелочная фосфатаза общая	66.5	30 - 120	МЕ/л
Гамма-глутамат трансфераза	* 45.7	1.6 - 42	МЕ/л



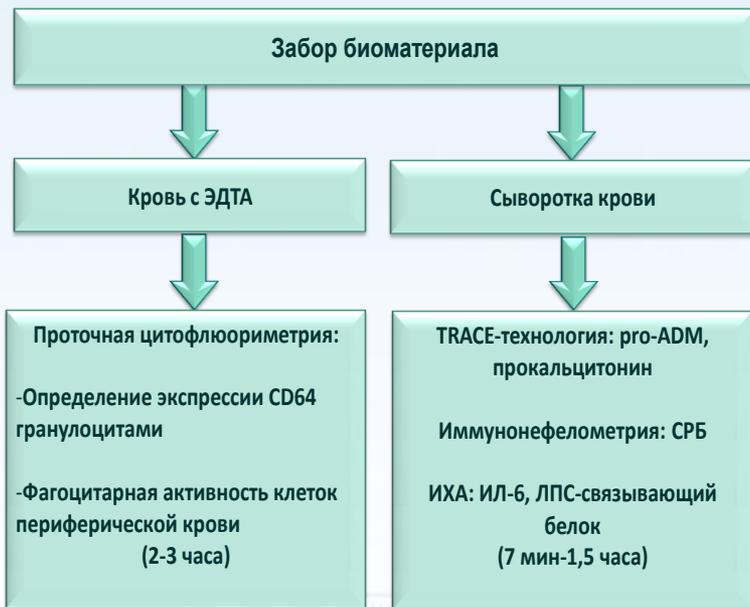
- **Биомаркёры** (ответ организма, органная дисфункция)
- **Микробиологическое исследование - поиск инфекционного агента** (гемокультура, ДНК инфек.агента)
- **Алгоритмы диагностики**



Наш лабораторный алгоритм

Забор биоматериала

Алгоритм иммунологического исследования



Алгоритм микробиологического исследования



Оповещение клинического отделения

Спасибо за внимание!

Лабораторная служба ЦКБ

+ 7(495)530-09-45

Lab.centri.ckb@gmail.com

www.cchp.ru





РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС
ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

11-13 ОКТЯБРЯ
2017

МОСКВА | ВДНХ | ПАВИЛЬОН 75

12 октября

III РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ ПЛОЩАДКА
ДЛЯ ОБЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО
СООБЩЕСТВА



ОРГАНИЗАТОРЫ:



ОПОРА РОССИИ



День СЕПСИСА



ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ