


Информативность различных биомаркеров для диагностики и оценки эффективности лечения тяжелых форм сепсиса

А. П. Колесниченко

11 апреля 2015, Красноярск

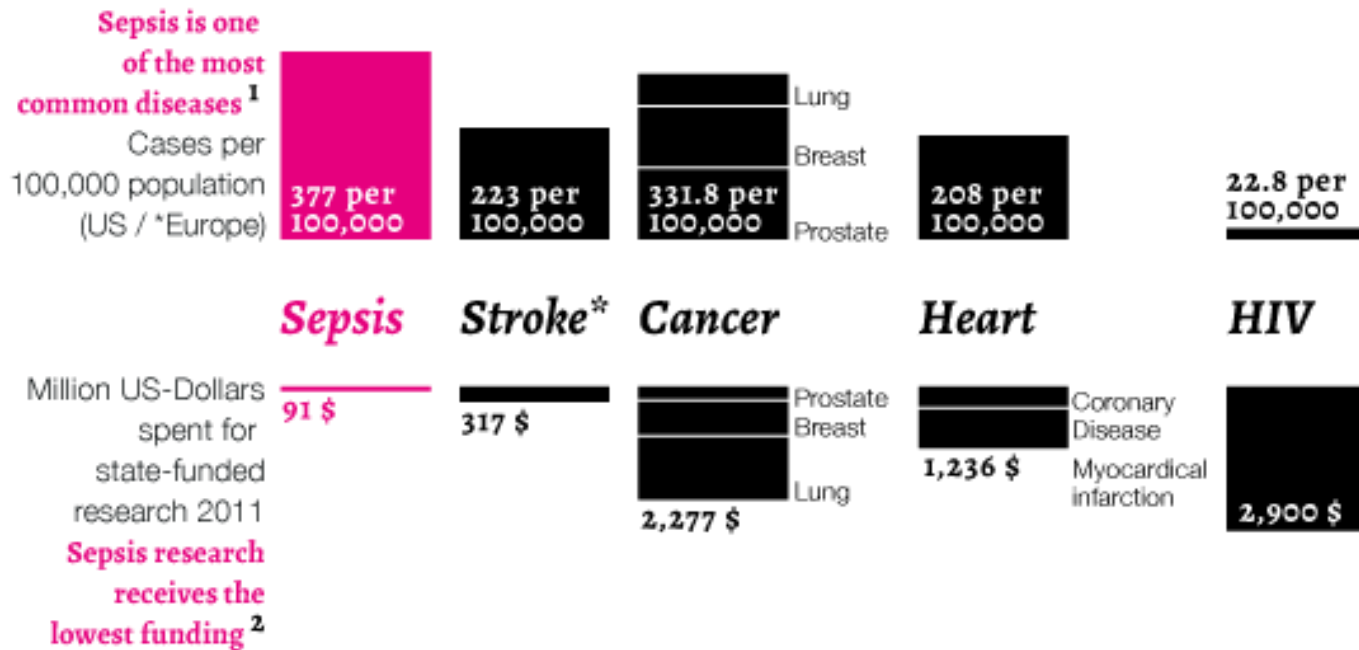


An hourglass is centered in the background of a dark rectangular box. The text is overlaid on the hourglass, positioned in the upper bulb. The text is white and reads: "Around every 3rd heartbeat someone dies of sepsis".

Around every
3rd heartbeat
someone
dies of sepsis

СЕПСИС – одна из важнейших причин смертности от инфекционных заболеваний, несмотря на достижения в области вакцинации, антибиотиков и интенсивной терапии.

СЕПСИС одна из основных причин смертности в ОРИТ.



СЕПСИС вызывает больше смертей, чем рак простаты, молочной железы и ВИЧ/СПИД вместе взятые. По оценочным данным ежегодно случается около 18 миллионов случаев СЕПСИСА ежегодно.

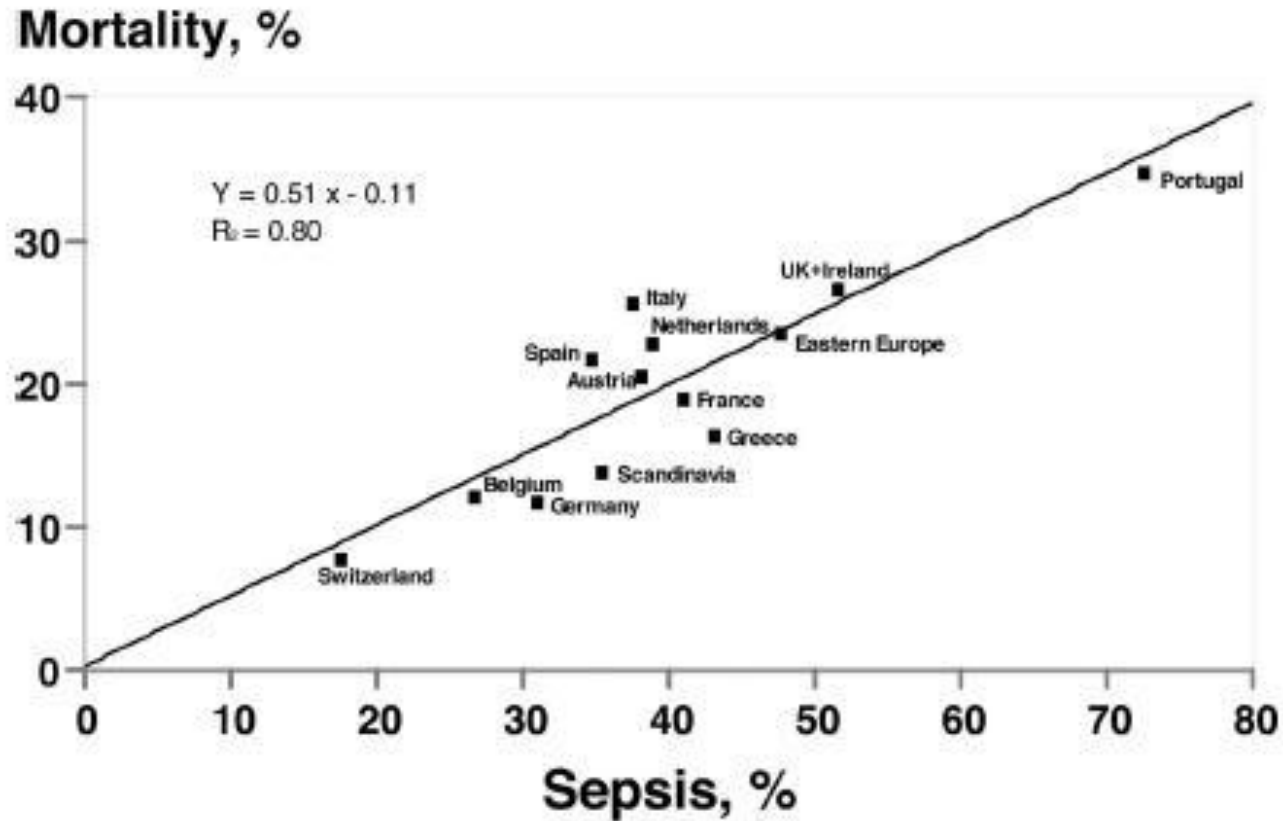
Эксперты считают, что СЕПСИС является причиной большинства смертей у людей с ВИЧ/СПИД, малярией, пневмонией и другими инфекциями или травмой.

После перенесенного СЕПСИСА качество жизни снижается за счет проблем с физическим, эмоциональным и психическим здоровьем.

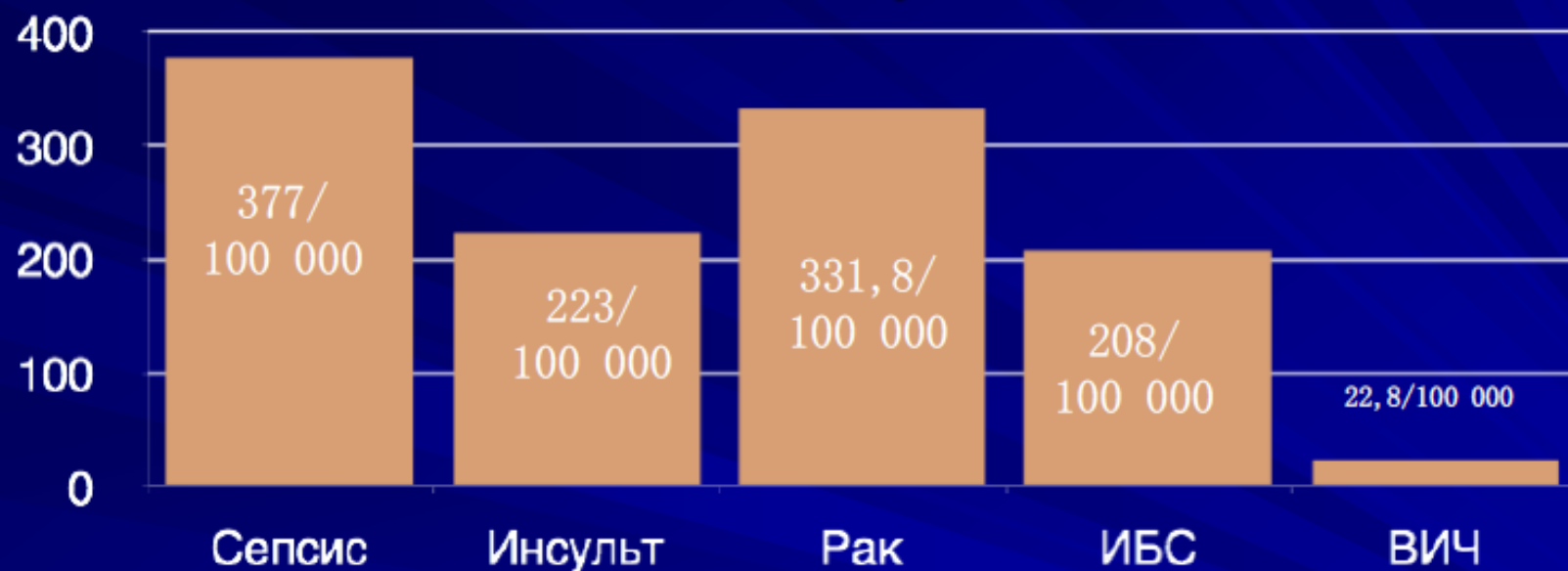
Риск смерти в течение 5 лет после перенесенного СЕПСИСА удваивается.

Prof. Conrad Reinhard

Летальность при СЕПСИСЕ



Сепсис – одно из наиболее частых критических состояний в США/Европе



Всего в мире ежегодно 18 млн. больных
(2012 г.)

Surviving Sepsis Campaign

68 международных
экспертов

30 международных
организаций

Анализ

• 25 000 пациентов



SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN (2012)

- Необходимость в надежной информации о клинической эффективности лечебно-диагностических подходов у пациентов с сепсисом привела к созданию клинических рекомендаций, основанных на принципах доказательной медицины (SSC 4, SSC 8). В феврале 2013 была опубликована последняя редакция (SSC12).
- Разработка этих протоколов спонсировалась 30 авторитетными международными медицинскими обществами и ассоциациями с участием 68 экспертов по проблеме сепсиса, в том числе 9 специалистов педиатрического профиля.



GSA
GLOBAL SEPSIS ALLIANCE



[GSA Home](#) [About the GSA](#) [GSA Members](#) [GSA Funding](#) [GSA News and Info](#) [Contact](#)

Contact

Please direct all inquiries to GSA's Chairman of the Board:

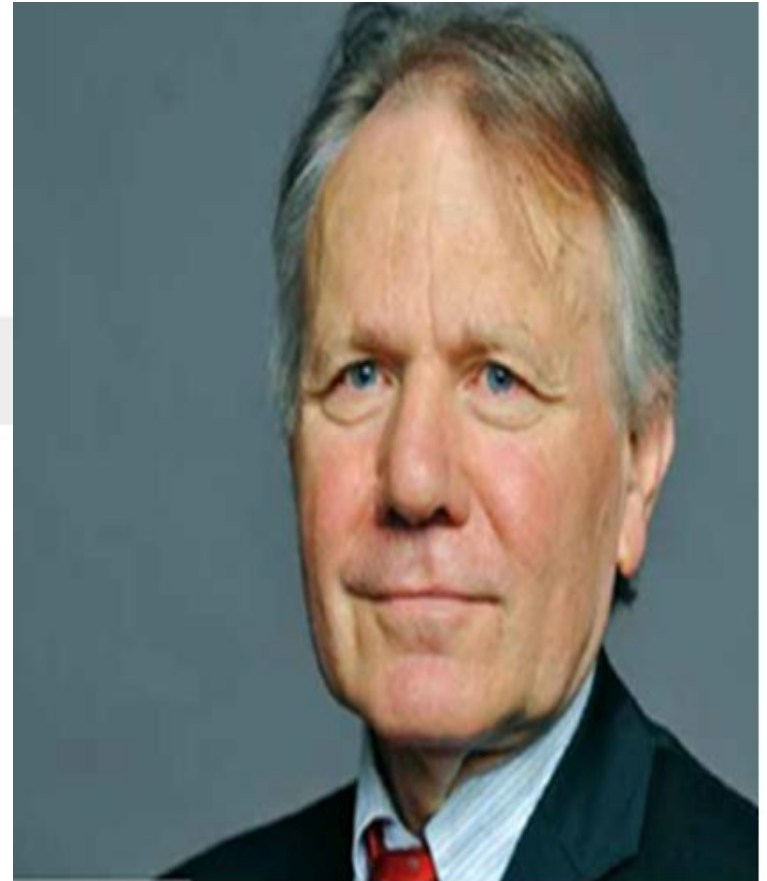
Prof. Dr. Konrad Reinhart

Director Clinic for Anaesthesiology and Intensive Care

Erlanger Allee 101

07747 Jena

Germany





'Stop Sepsis, Save Lives'

A Global issue requires a world-wide effort...

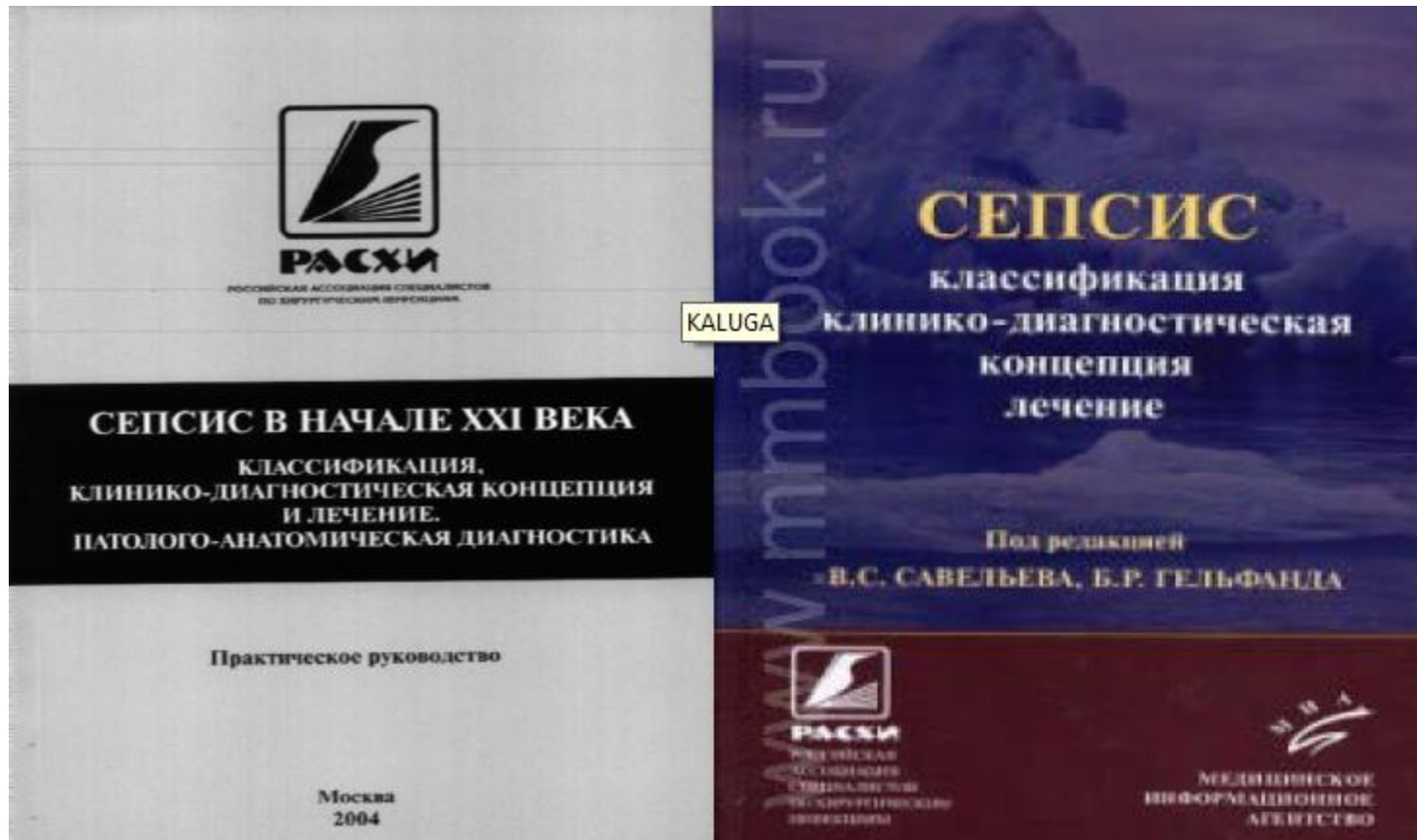
First World Sepsis Day to be launched

- *Killer claims 10,000 lives worldwide every single day*
- *Sepsis is on the increase: 8-13% annual increase in the developed world*
- *One of the most pressing healthcare challenges faced by the world today*

***International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine, Brussels, 13:00,
20th March 2012:***

Sepsis is a global medical emergency, killing over 10,000 people worldwide every single day: a figure World Sepsis Day on September 13th 2012 aims to tackle.

РАСХИ



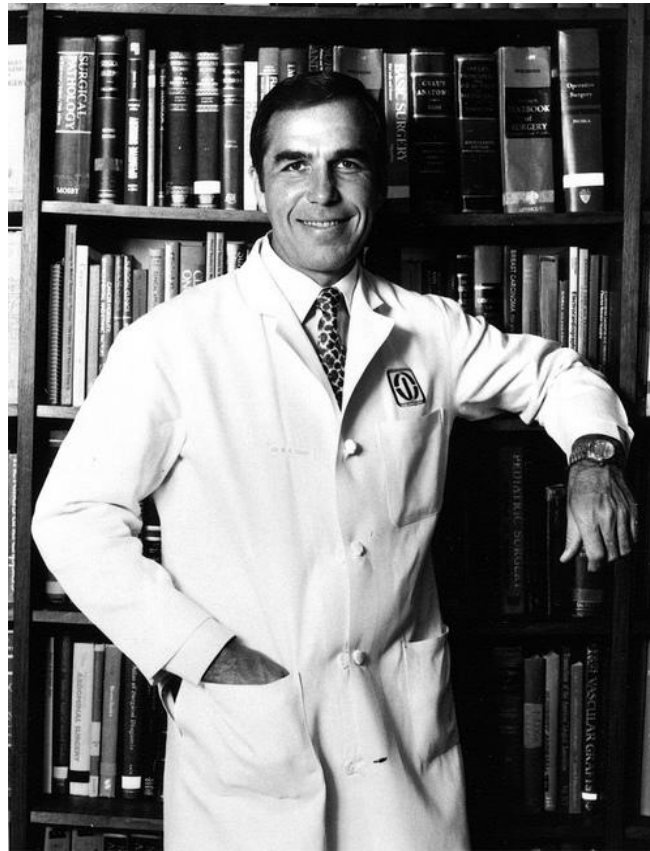
KALUGA

Междисциплинарная консолидация специалистов





Роджер К. Боун (Roger C. Bone, 1941-1997)



ССВО (SIRS)

- Системный воспалительный ответ отличается тяжелым клиническим течением, характеризуется двумя или более следующими признаками: температура $> 38^{\circ}\text{C}$ или $< 36^{\circ}\text{C}$, ЧСС > 90 в минуту, частота дыхания > 20 в минуту или $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mm Hg}$, лейкоциты $< 4000 \text{ кл/мл}^3$, $> 12000 \text{ кл/мл}^3$ или незрелые формы $> 10\%$

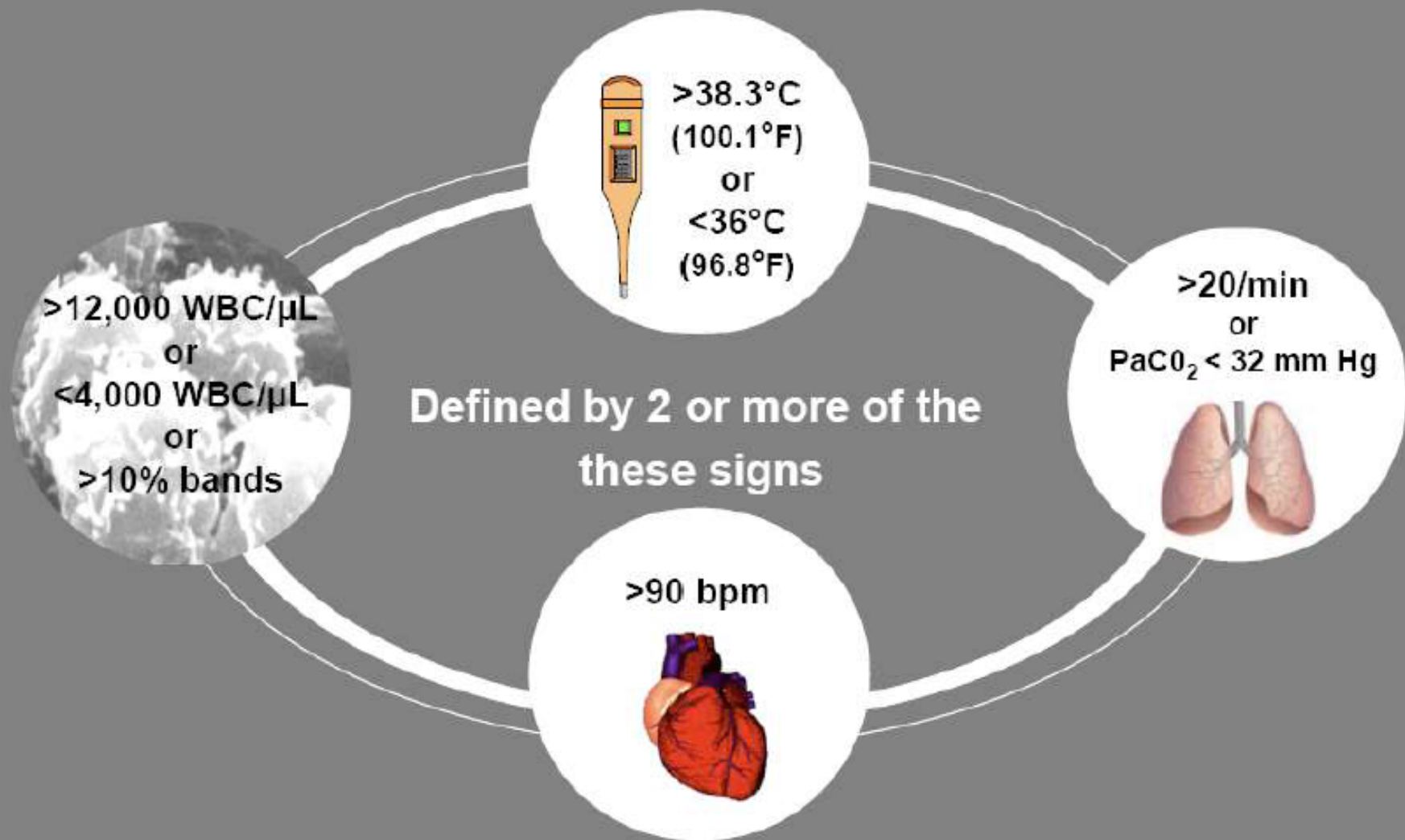
Стадии ССВО (S I R S)

Стадия 1. Локальная продукция цитокинов в ответ на травму или инфекцию.

Стадия 2. Выброс малого количества цитокинов в системный кровоток.

Стадия 3. Генерализация воспалительной реакции.

Синдром системного воспалительного ответа



Severe anti-inflammatory response: harmful

Moderate anti-inflammatory response: beneficial

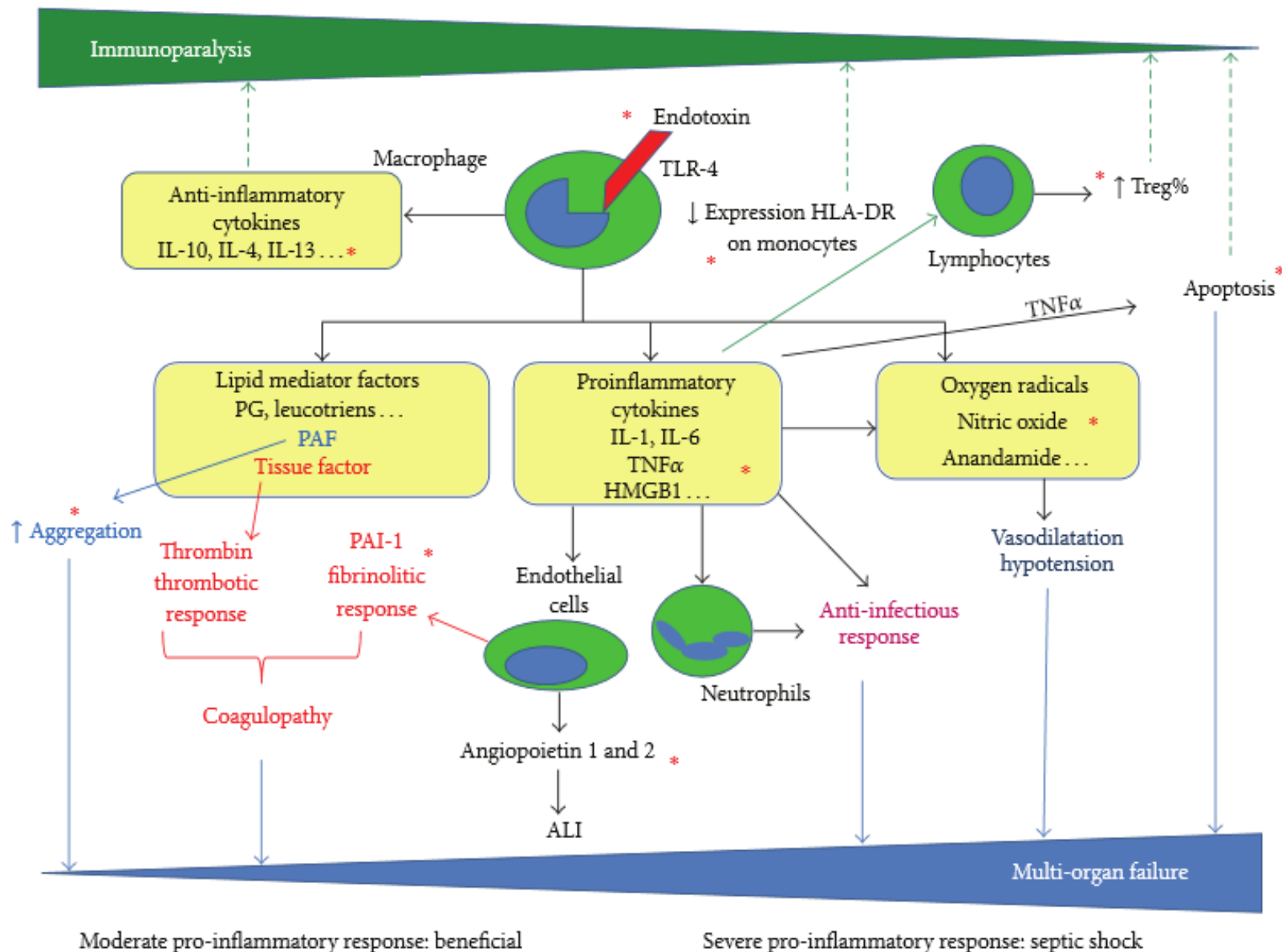
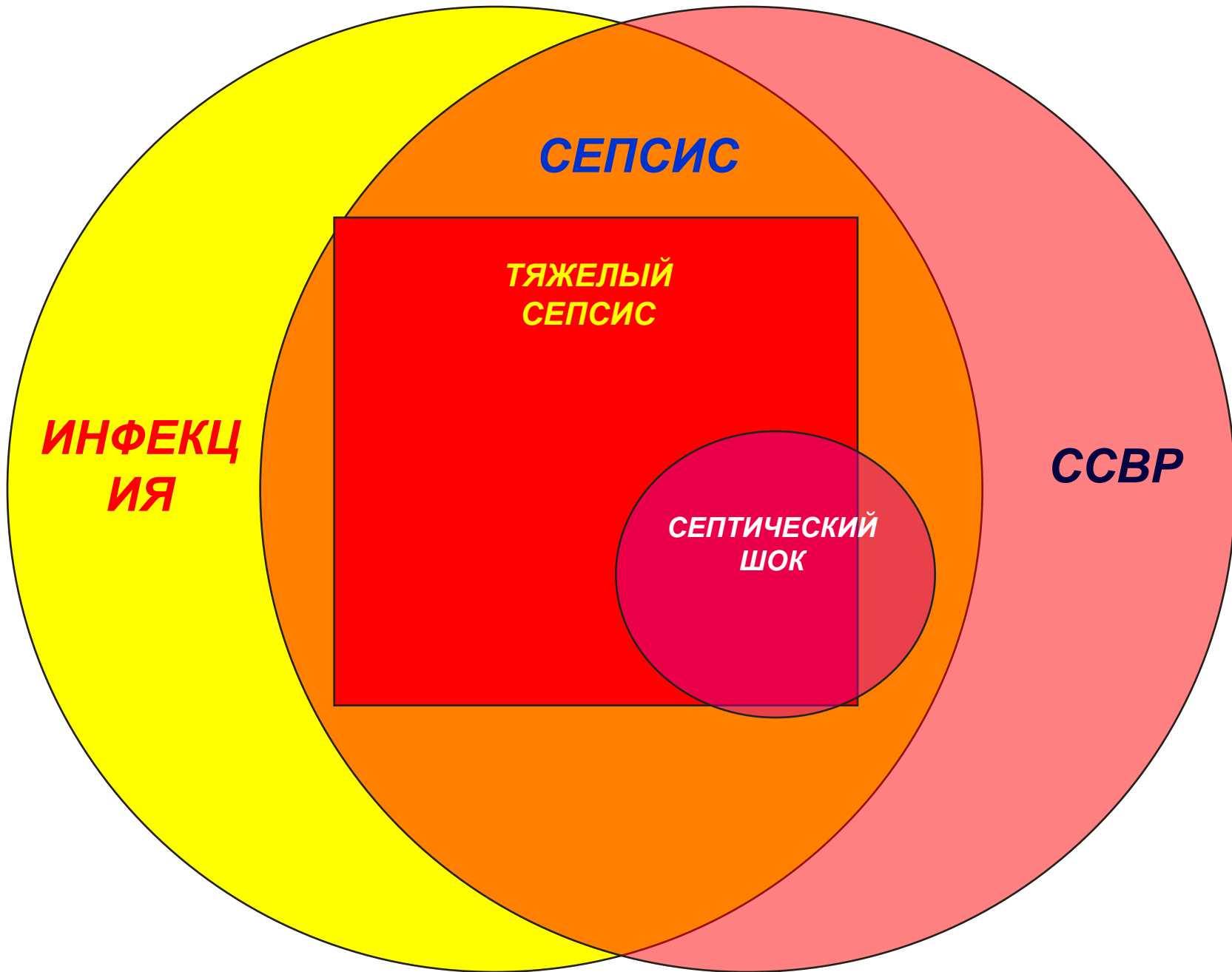
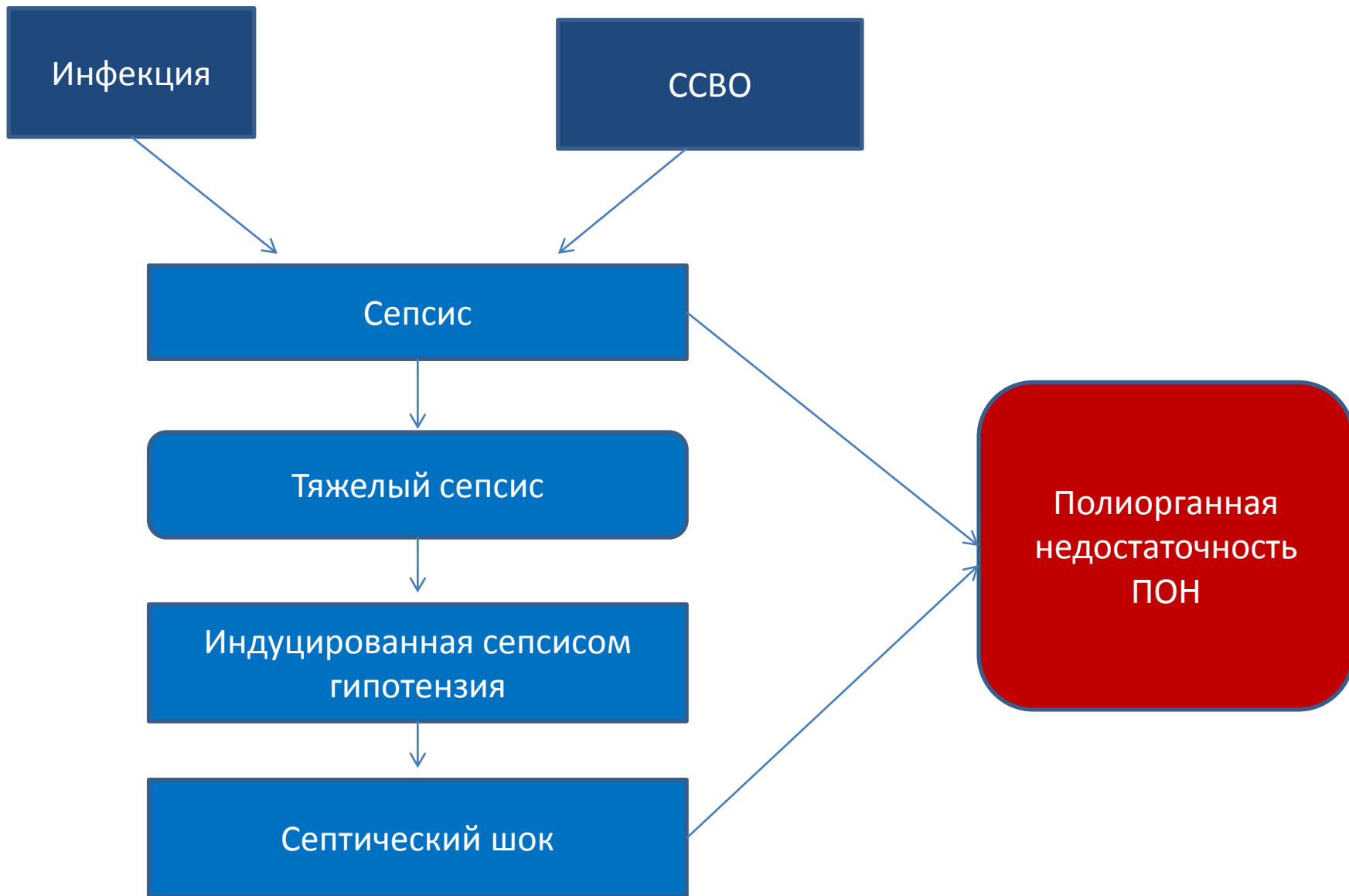


FIGURE 1: Proinflammatory and anti-inflammatory responses to endotoxin. Red asterisk: immunological mechanisms described for Polymyxin-B hemoperfusion in this review; TLR: toll-like receptor; IL: interleukin; T_{reg} : T regulatory lymphocytes; TNF α : tumor necrosis factor alpha; HMGB1: high mobility group box protein 1; PAF: platelet activator factors; PAI: plasminogen activator inhibitor; ALI: acute lung injury.





Биомаркеры сепсиса, будущие маркеры эффективности?

Table 10 Biomarkers that have been assessed for use in the diagnosis of sepsis

Sepsis biomarker	Clinical study	Type of measurement	Outcome
1 aPTT** [15]	C	C	High negative pre
2 CD11b*** [33]	B	S	Higher values in n
3 CD25 [67]	A	S	Distinguished betw
4 CD64*** [22,67]	C	S	Low sensitivity an
5 Complement (C3, C4, C5a) [219]	B	S	Distinguished betw
6 EA complex [233]	C	S	Diagnosis of sepsi
7 ELAM-1 (cellular and soluble) [128]	C(S)	C	Increased in traum
8 Endocan [127]	B	S	Distinguished betw
9 E-selectin (cellular and soluble) [130]	B	S	Distinguished betw
10 Fibrin degradation products [20]	B	S	High negative pre
11 Gase [240]	B	S	Higher values in p
12 IC-CSP [217]	C	S	Distinguished betw
13 Gelatin [248]	(K)	C	Higher in septic pa
14 IL-1 receptor antagonist [55]	C	S	Early diagnosis of
15 IL-8* [61]	C	S	Higher in septic p
16 IL-10 [95]	A	S	Higher in septic st
17 IL-12*** [38]	C	S	Diagnosis of sepsi
18 IL-18 [71]	(K)	C	Distinguished betw
19 IP-10*** [31]	C	S	Early diagnosis of
20 Laminin [58]	A	S	Distinguished betw
21 LBP [204]	C	S	Distinguished betw
22 MCP-1 [61]	C	S	Distinguished betw
23 NO, nitrate, nitrite [161]	B	S	Higher in septic shock
24 Osteopontin [75]	B	S	Distinguished between
25 PAI-1 [138]	B	S	Higher in patients with
26 Pentaxin 3 [207]	C	S	Distinguished between
27 Penthylglycine [262]	(S)	C	Higher in postoperative
28 pFN [270]	B	S	Distinguished between
29 PIA2II (soluble)*** [31]	B	S	Distinguished between
30 Serum lysozyme (enzyme activity) [258]	B	S	Distinguished between
31 ST2 (soluble) [108]	A	S	Higher in septic patients
32 Surfactant protein (A, B, C, D) [112]	B	S	Early diagnosis of
33 TREM-1 (soluble) [88,289]	C	S	Distinguished between
34 Troponin [133]	B	S	Diagnosis of myocardial

Table 8 Acute phase protein biomarkers identified in the literature search (with some selected references)

Sepsis Marker	Evaluated in experimental studies	Evaluated in clinical studies	Evaluated as a prognostic factor	Comment
Serum amyloid A (SAA) [194,195]	✓	B(S)	✓	Correlated with CRP in patients with septic shock
Ceruloplasmin [196,197]		A	✓	Predicted liver dysfunction in patients with sepsis
C-reactive protein (CRP) [11,198,199]		C	✓*	Predicted response to therapy
Ferritin [200]		B(m)	✓	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with SOFA score
Alpha1-acid glycoprotein [201,202]	✓	B	✓	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with SOFA score
Hepcidin [203]		B		Increased in sepsis compared with healthy controls and patients with chronic renal failure
Lipopolysaccharide binding protein (LBP) [39,204]	✓	C(S)	✓	Higher in sepsis compared with no sepsis, no prognostic value
Procalcitonin [21,134,205]	✓	C	✓*	Increased in infected compared with non-infected patients
Pentaxin 3 [206,207]		C	✓	Distinguished between survivors and non-survivors at 28 days, correlated with APACHE II score

*sensitivity and specificity of less than 90%; A, Clinical study with less than 20 patients; B, Clinical study with 20 to 50 patients; C, Clinical study with more than 50 patients; (s), surgical patients only; (m), medical patients only.

APACHE acute physiology and chronic health evaluation; SOFA: sequential organ failure assessment.

3370-исследований

178 биомаркеров

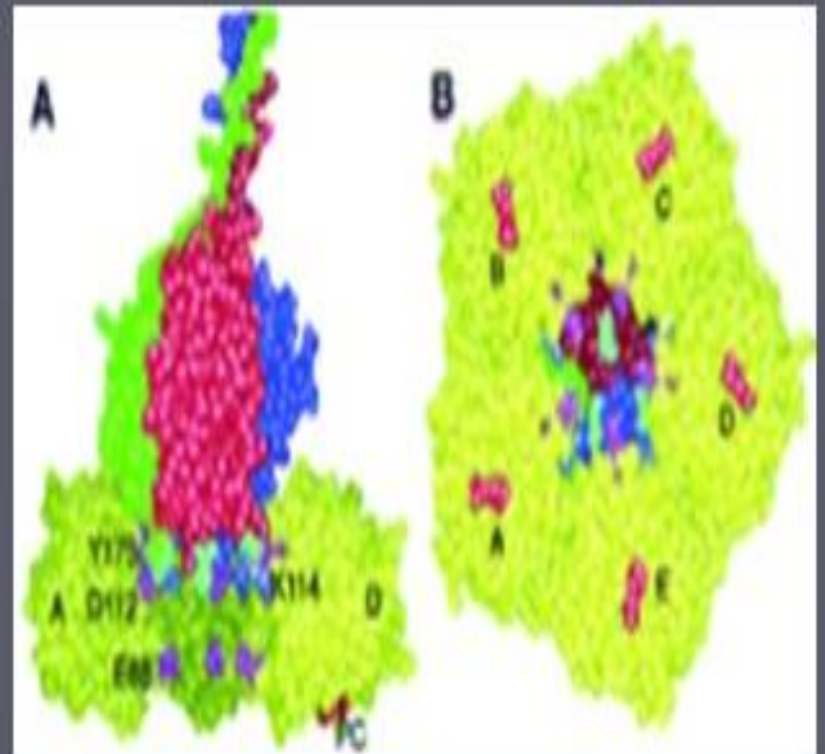
Маркеры сепсиса. История открытия.

- Клинические признаки ССВО: 1991, R.C.Bone
 - температура тела более 38°C или менее 36°C
 - ЧСС > 90'
 - ЧДД > 20' или PaCO₂ < 32 мм.рт.ст.
 - лейкоциты > 12x10⁹/л или менее 4,0x10⁹/л или незрелые формы более 10%
- СРБ – 1930 г.
- ПКТ – 1984 г. Цитокины. Бактериологические исследования.
- LAL тест – 1985 г.
- ЕАА -1988 г.

- Цитокины: ФНО-α, ИЛ-1, -2, -4, -8, -10, -12, -18 и HMGB1
- Рецепторы: RAGE, TLR4, sTREM и suPAR
- Система свертывания крови: фактор Виллебранда, активированное частичное тромбопластиновое время, уровень антитромбина, протеина С и тромбомодулина.
- Белков острой фазы: CRP, pentraxin 3 и PCT
- Маркеры клеточной поверхности: CD14, CD40, CD64 и mHLA-DR
- Маркер Апоптоза: Gas6
- Эндотелиальные маркеры: E-селектина, L-селектина, VCAM-1, VEGF и endocan
- Разное: Coreptin, ANP, HSP, lactoferin, resistin и gelsolin
- Расширенные критерии диагностики сепсиса – Вашингтон, 2001.

Достоверные критерии сепсиса

1. Клинические проявления инфекции и (или) выделение возбудителя (вена, 2 пробы по 10 мл через 30 мин);
2. Наличие ССВР
3. Лабораторные маркеры системного воспаления
4. Увеличение:
 - а) С- реактивного протеина,
 - б) Прокальцитонина,
 - в) интерлейкинов 1,6,8,10,
 - г) фактора некроза опухоли
 - д) эндотоксина(LaL- тест)
 - е) активности эндотоксина (ЕАА-т)
 - ж) пресепсина



C-реактивный белок

C-реактивный белок

В 1930 г. в крови больных с инфекцией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, был обнаружен белок, способный вызывать преципитацию полисахарида "С" клеточной стенки пневмококков. За эту способность его назвали **C-реактивным белком (СРБ)**.

СРБ - филогенетически очень консервативный по аминокислотной последовательности белок, гомологи которого встречаются у позвоночных и беспозвоночных и участвуют в развитии системной воспалительной реакции.

Концентрация **СРБ** белка в плазме крови, не превышающая у здоровых взрослых людей 3-5 мг/л, резко возрастает при появлении в организме очага воспаления (в 1000 раз и более) в результате синтеза этого белка клетками печени.

Состояния, сопровождающиеся увеличением **СРБ** в плазме крови:

- воспаление
- бактериальная инфекция
- некроз ткани
- опухолевый рост
- хирургическое вмешательство
- ожоги
- другие причины

**Можно ли диагностировать сепсис
с помощью С-реактивного белка
и других белков острой фазы?
Нет.**

**Повышение уровней белков ОФ,
(СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.)
происходит не только при инфекциях,
но и при воспалительных процессах
неинфекционной этиологии
(некрозы тканей, ожоги, травмы,
панкреатит, ОИМ, злокачественные
опухоли и др.)**

Структура и биосинтез

Прокальцитонин (PCT) является предшественником гормона кальцитонина (CT) и кодируется геном CALC-1 на 11-й хромосоме.

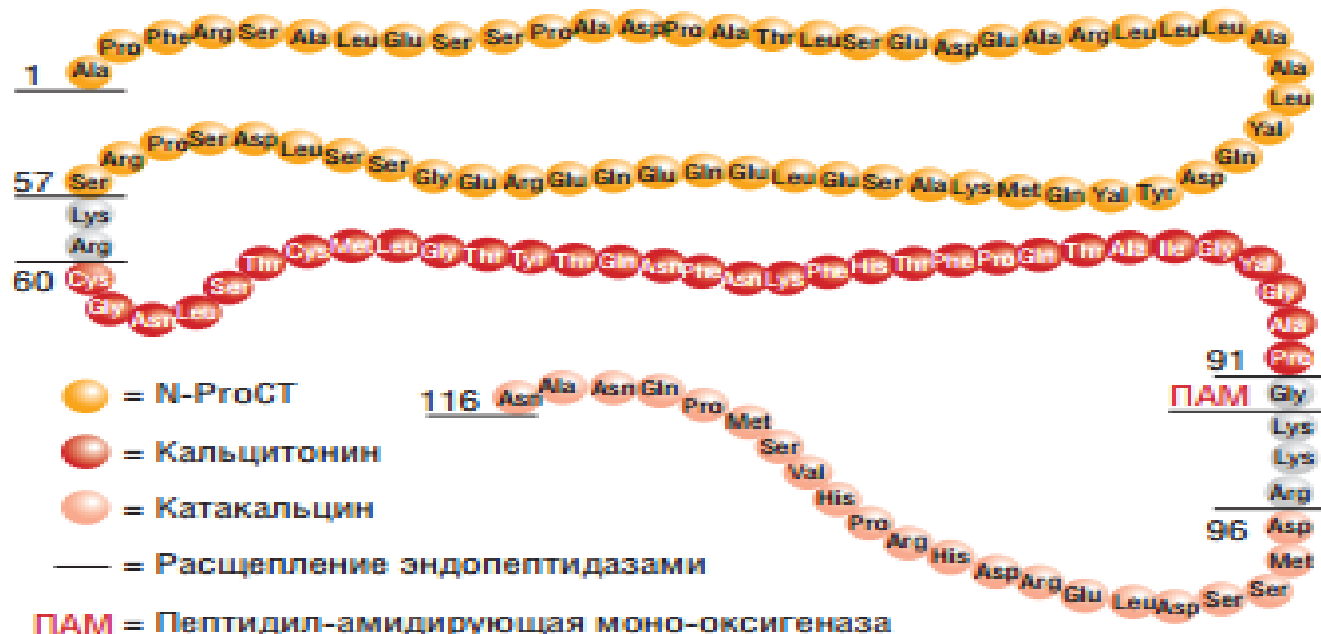
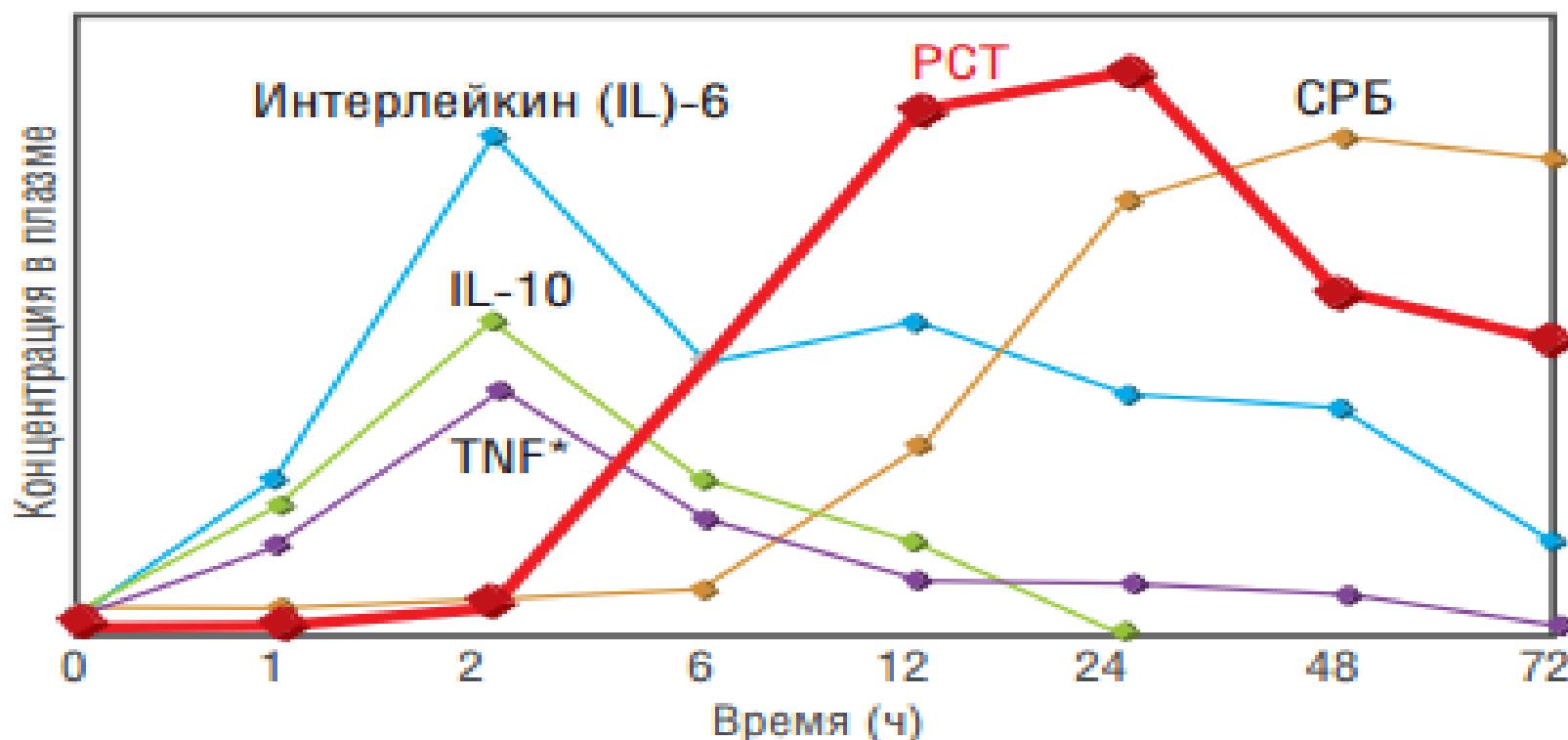


Рисунок 1: Структура PCT (по материалам *Moulllec* и соавт.[7])

Если кальцитонин секретируется исключительно С-клетками щитовидной железы после гормональной стимуляции, то PCT вырабатывается различными видами клеток и органами после провоспалительной стимуляции, особенно в результате бактериальной инфекции.

У здоровых людей уровень PCT ниже 0,05 нг/мл, но у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком он может повышаться до 1000 нг/мл.

Повышение уровня PCT наблюдается в течение 3—6 ч от начала инфекционного процесса и прогрессирует по мере усугубления тяжести инфекции, что делает PCT ранним и высокоспецифичным маркером тяжелой системной бактериальной инфекции и сепсиса [9,10].



* TNF - Фактор некроза опухолей

Рисунок 3: По материалам *Meisner* и соавт. [11]

По мере разрешения тяжелой бактериальной инфекции уровень PCT возвращается к нормальным значениям (<0,05 нг/мл), при этом период полувыведения составляет 24 часа [11].

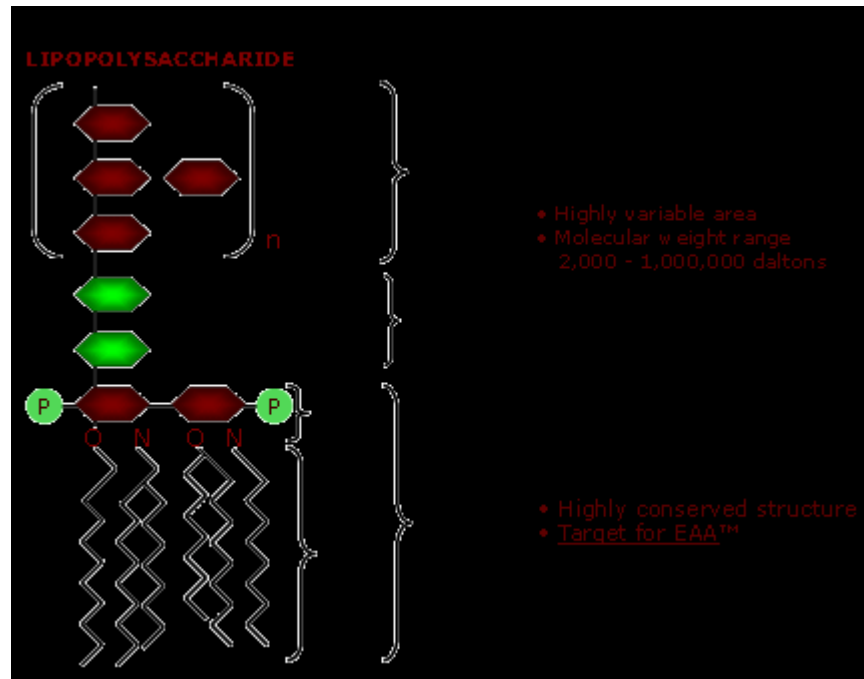
Прокальцитонин (ПКТ)

- Повышение сывороточных уровней ПКТ является эффективным показателем сепсиса, но физиологическая роль ПКТ в этом процессе остается загадочной («маркер есть, а понимания, как он работает –нет «). Нет и понимания того, чем вызваны как ложноположительные, так и ложноотрицательные результаты определения ПКТ как маркера сепсиса.
- «Ложноположительный ПКТ». Неспецифическое по отношению к инфекции повышение ПКТ наблюдается при массовой гибели клеток (после тяжелой травмы и хирургического вмешательства), а затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит к норме через 3-5 дней, в течение которых уверенно подтвердить или исключить сепсис на основании анализа только ПКТ весьма проблематично.
- «Ложноотрицательный ПКТ». На ранних стадиях SIRS уровни ПКТ низкие, или повышены незначительно или находятся в «серой зоне». При развитии сепсиса повышение ПКТ происходит со значительной задержкой и не отражает динамику сепсиса on-line.

Прокальцитонин

- У пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком концентрация ПКТ может возрасти в 1000 раз и достигать 1000 нг/мл.
- Однако до конца не ясно, может ли повышаться уровень данного маркера в отсутствие инфекции. Самая распространенная точка зрения – нет не может. Увы, это не совсем так. В 1964 г. 25 паломников, совершавших хадж, были госпитализированы с тепловым ударом в госпитале г.Мекка. Уровни ПКТ измерялись каждые 6 часов в течение суток с момента поступления. Как оказалось у всех пациентов при поступлении уровни ПКТ были повышены (по сравнению с контрольной группой) в 20 (!) раз.

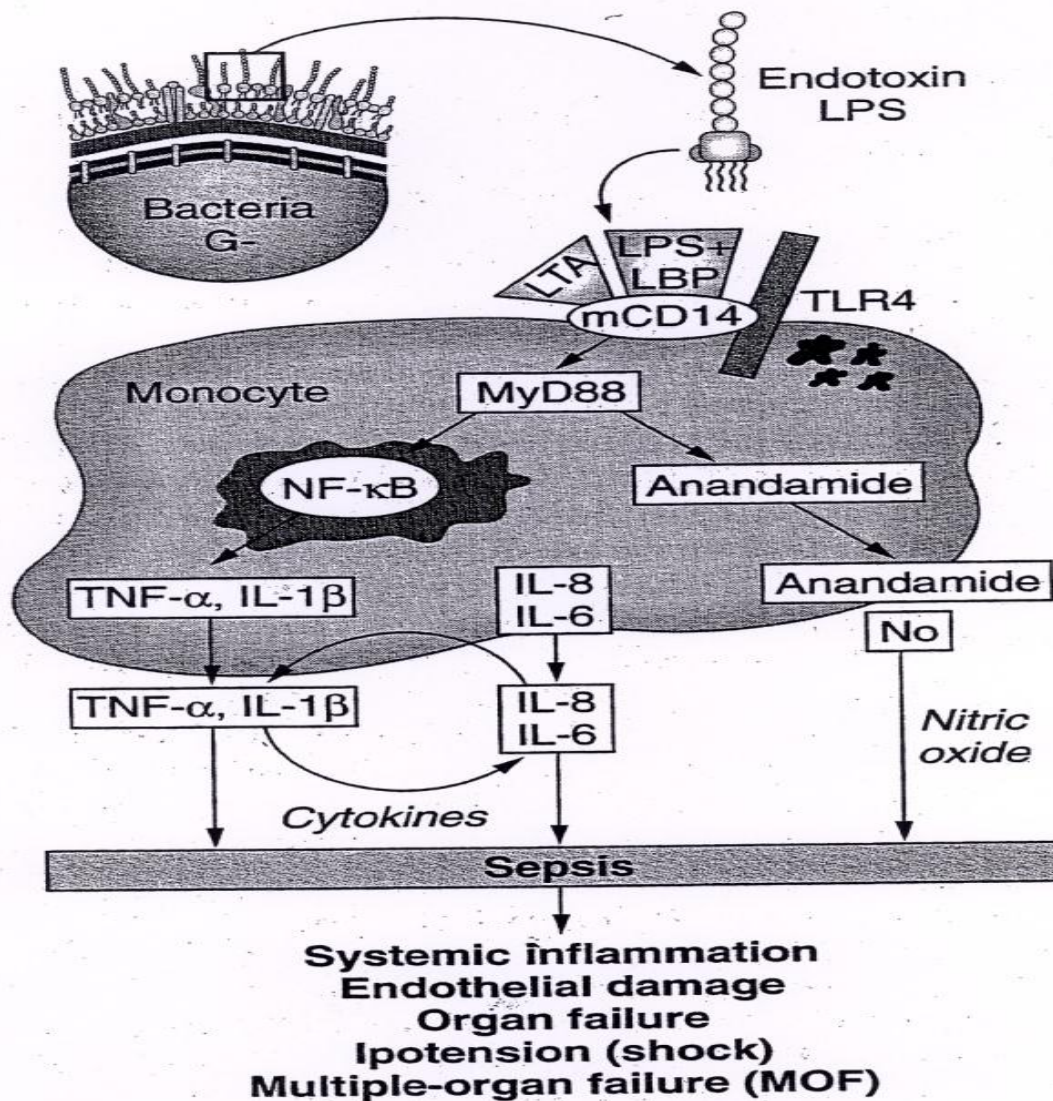
- Не рекомендуется использовать уровень прокальцитонина в качестве диагностического инструмента для тяжелого сепсиса.
Рекомендуется ориентироваться на низкий уровень прокальцитонина в качестве маркера для прекращения эмпирической антибактериальной терапии, при отсутствии очага инфекции (2С)
- **Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et.al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Shock:2012.//Crit. Care Med.- 2013.- Vol.41.- P. 580-637.**



Эндотоксин описан в 1892 Ричардом Пфайфером.
 Липидная часть А эндотоксина всех видов грамотрицательных бактерий
 является мишенью при анализе активности эндотоксина.

РОЛЬ ЭНДОТОКСИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕПСИСА

G.Guadagni et al. Critical Care Neph. Ch.284: 1557-560



Определение эндотоксемии



- Методы полуколичественного определения уровней эндотоксина известны более 40 лет (Douglas G.W., 1963), и основаны на LAL – тесте. Впервые тест был включен в Фармакопею США в 1985 г. В России зарегистрирован с 2001 года.

Модификации методов

LAL -теста

Метод А. Качественный гель-тромб тест.

Метод В. Количественный гель-тромб тест.

- Точность определения содержания эндотоксина этим методом не очень высокая. Поэтому в Европейской фармакопее метод называется полуколичественным анализом. Несмотря на это, количественный гель-тромб тест достаточно широко используется в научно-исследовательских работах.

Метод С. Кинетический турбидиметрический тест.

Метод D. Кинетический хромогенный тест.

Метод Е. Хромогенный тест по конечной точке.

Метод F. Турбидиметрический тест по конечной точке.

«Бактериальные эндотоксины», Европейская фармакопея

LAL Test



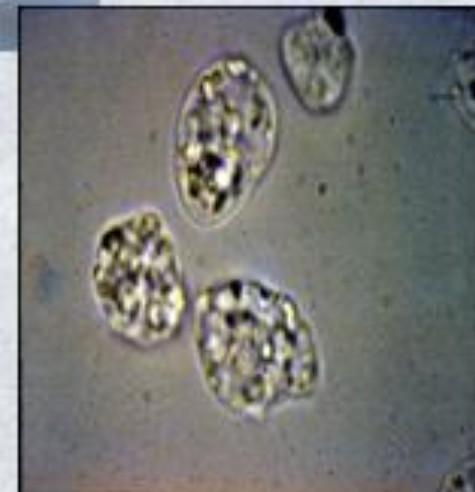
Il mesolimulus walchi (150 milioni di anni fa)

- Определения уровня эндотоксина в плазме крови проводили при помощи гель-тромб теста
- (вариант методики в Техническом Бюллетене BioWhittaker (Cambrex) №12)

- Принцип метода:
эндотоксин

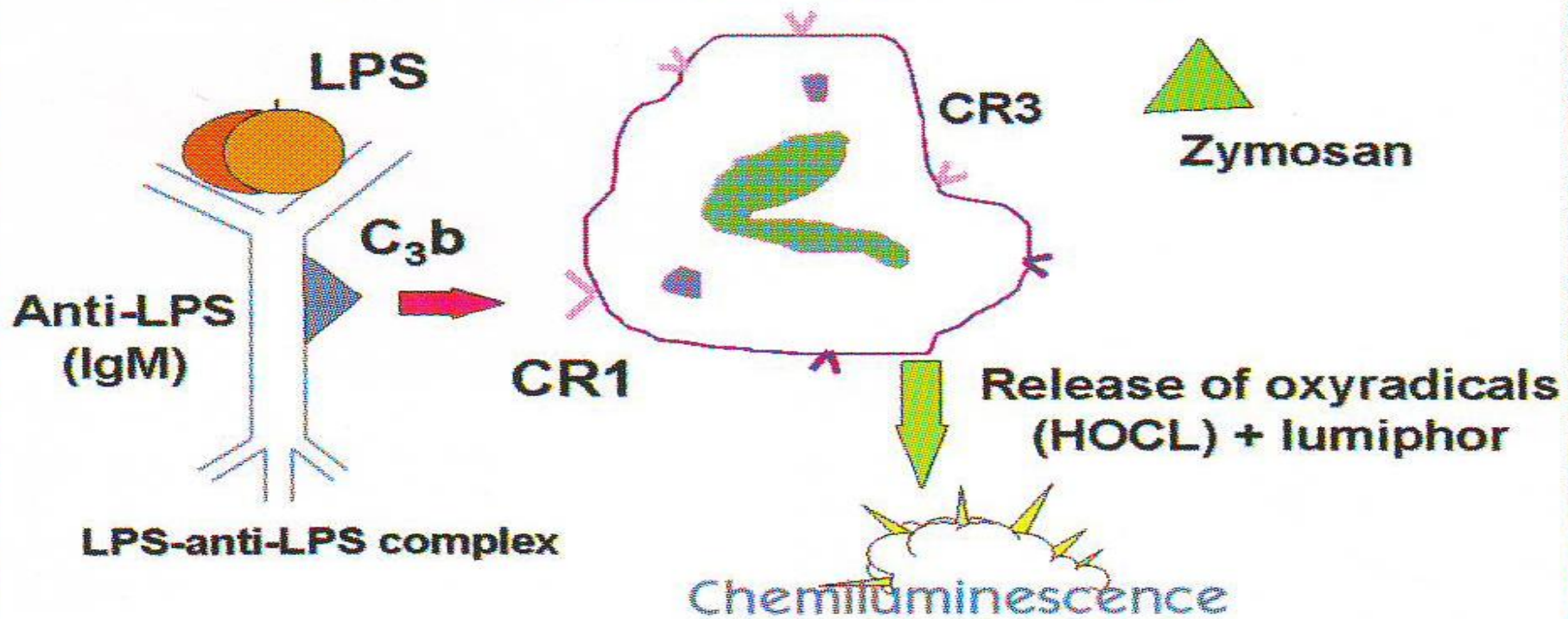
- Профермент ————— Коагулаза
- фермент
- Коаулоген ————— Коагулин

- В основе лежит реакция взаимодействия эндотоксина и лизата амебоцитов *Limulus*, полученного из амебоцитов мечехвоста рода *Limulus*. В ходе реакции эндотоксин вызывает помутнение лизата и образование геля. Концентрация эндотоксина измеряется в единицах эндотоксина на 1 мл (ЕДэ/мл)



ПРИНЦИП МЕТОДА ЛЮМИНОЛЬНОЙ ХЕМОЛЮМИНИСЦЕНЦИИ

The Chemiluminescent Assay



Romaschin, J.Immunol.Methods 212:169, 1998

- Принцип метода: Присутствующий в крови эндотоксин распознается и связывается антиэндотоксиновыми антителами (иммуноглобулины М), после чего доставляется к нейтрофилам через комплементные рецепторы. В присутствии зимозана нейтрофилы подвергаются респираторному взрыву, который сопровождается излучением света. Количество испускаемого света, определяемого на хемолюминометре пропорционально количеству эндотоксина.

Принцип анализа

Основным реагентом ЕАА являются антиэндотоксиновые антитела – иммуноглобулин М. Если эндотоксин присутствует в образце крови, он распознается комплиментарными рецепторами, поглощается нейтрофилами. В присутствии зимозана в нейтрофилах пациента происходит усиленный респираторный взрыв, который определяется методами люминол-зависимой хемолюминисценции.

ЕАА – определение уровня активности эндотоксина

- ЕАА – представляет собой экспресс – анализ цельной крови, позволяющий диагностировать наличие LPS в крови при грамотрицательной бактериальной инфекции, а также прогнозировать риск возникновения тяжелого сепсиса.
- ЕАА является единственным количественным лабораторным тестом утвержденным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA).
- В России тест – система зарегистрирована 18 августа 2009 года (№ФСЗ 2009/04982).



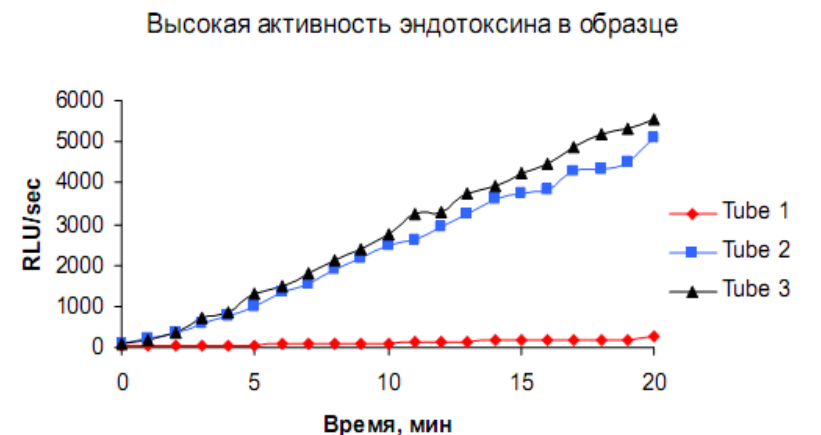
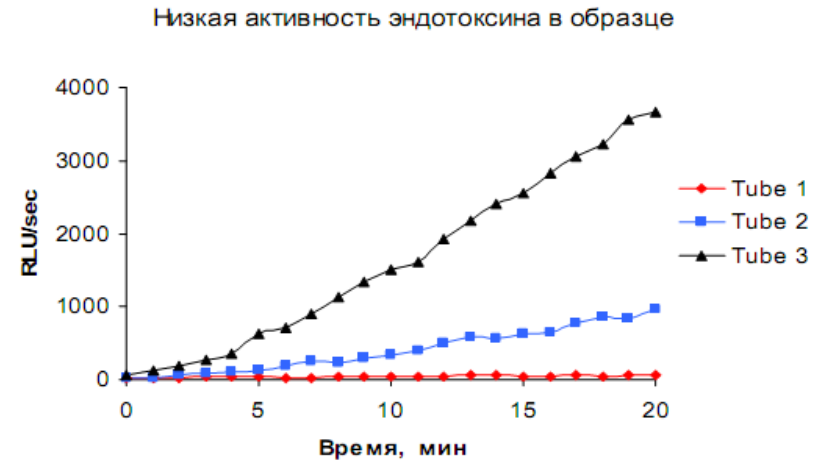
Определение активности эндотоксина (ЕАА™) методом хемолюминисценции



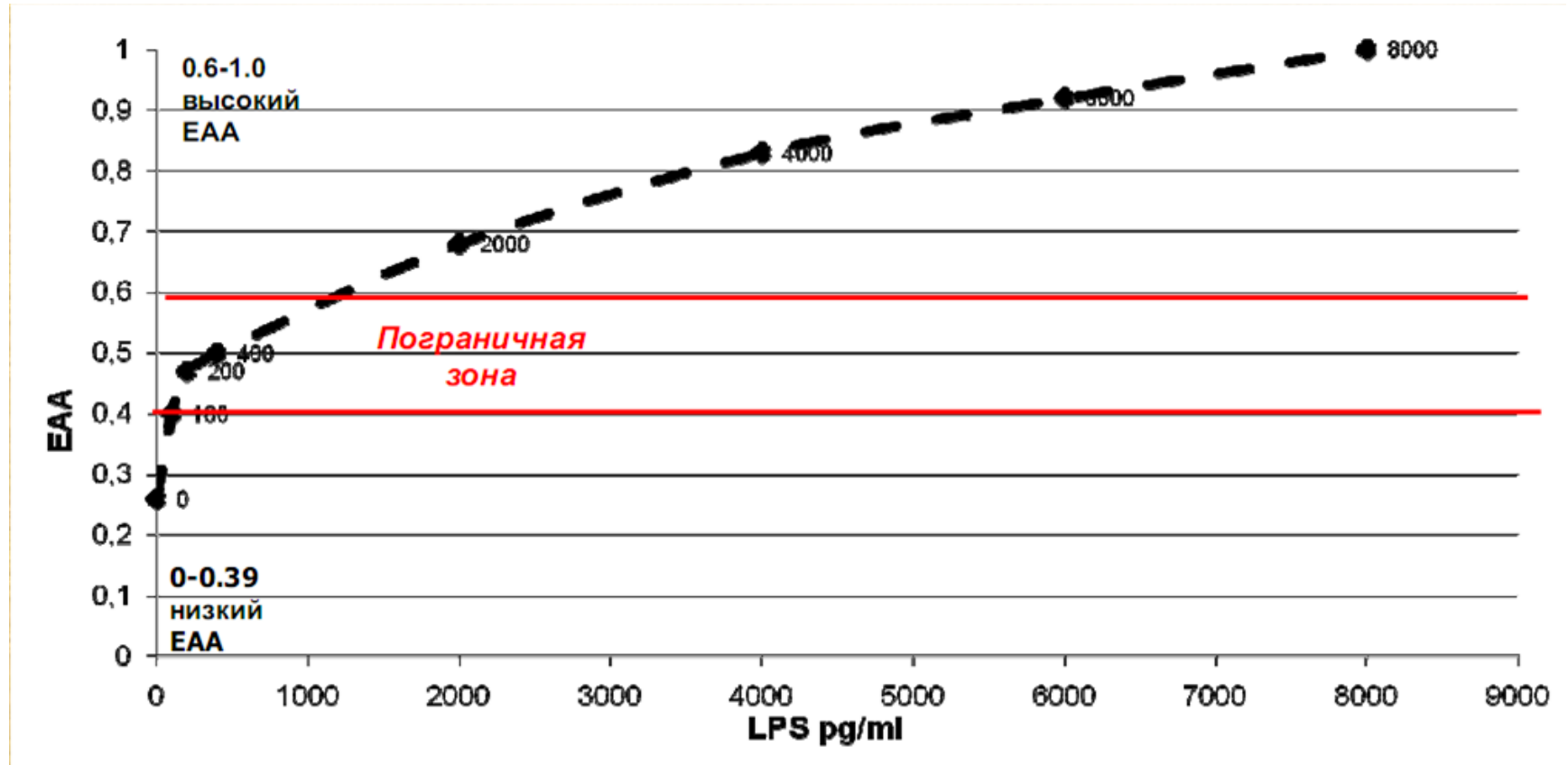
Необходимые принадлежности: пипеточный дозатор, 0.5 мл. пипетка, таймер, 1.0 мл. стерильные наконечники для пипетки, 0.5 мл. стерильные наконечники для пипетки, 12.5 мл. наконечники для пипетки.

Интерпретация результатов

- $EAA < 0,4$ – характеризует низкую концентрацию эндотоксина в крови и невысокий риск развития инфекционно-септических осложнений.
- $EAA 0,4-0,59$ – характеризует средний уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет повышенный риск развития тяжелого сепсиса
- $EAA > 0,6$ – характеризует высокий уровень концентрации эндотоксина в крови и представляет высокий риск развития тяжелого сепсиса

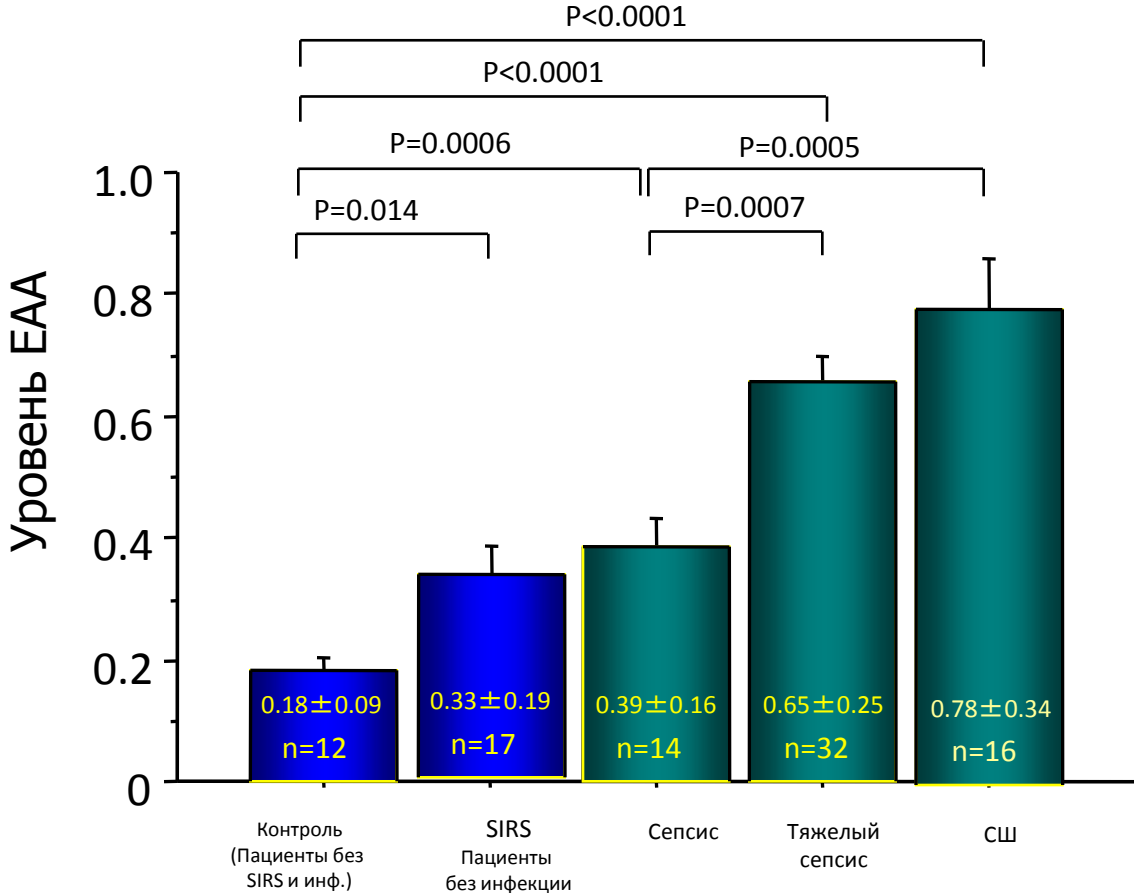


Зависимость уровня активности эндотоксина (ЕАА) от концентрации LPS



- John Marshall et al., Journal Infect. Dis./ 2004, 190, 527

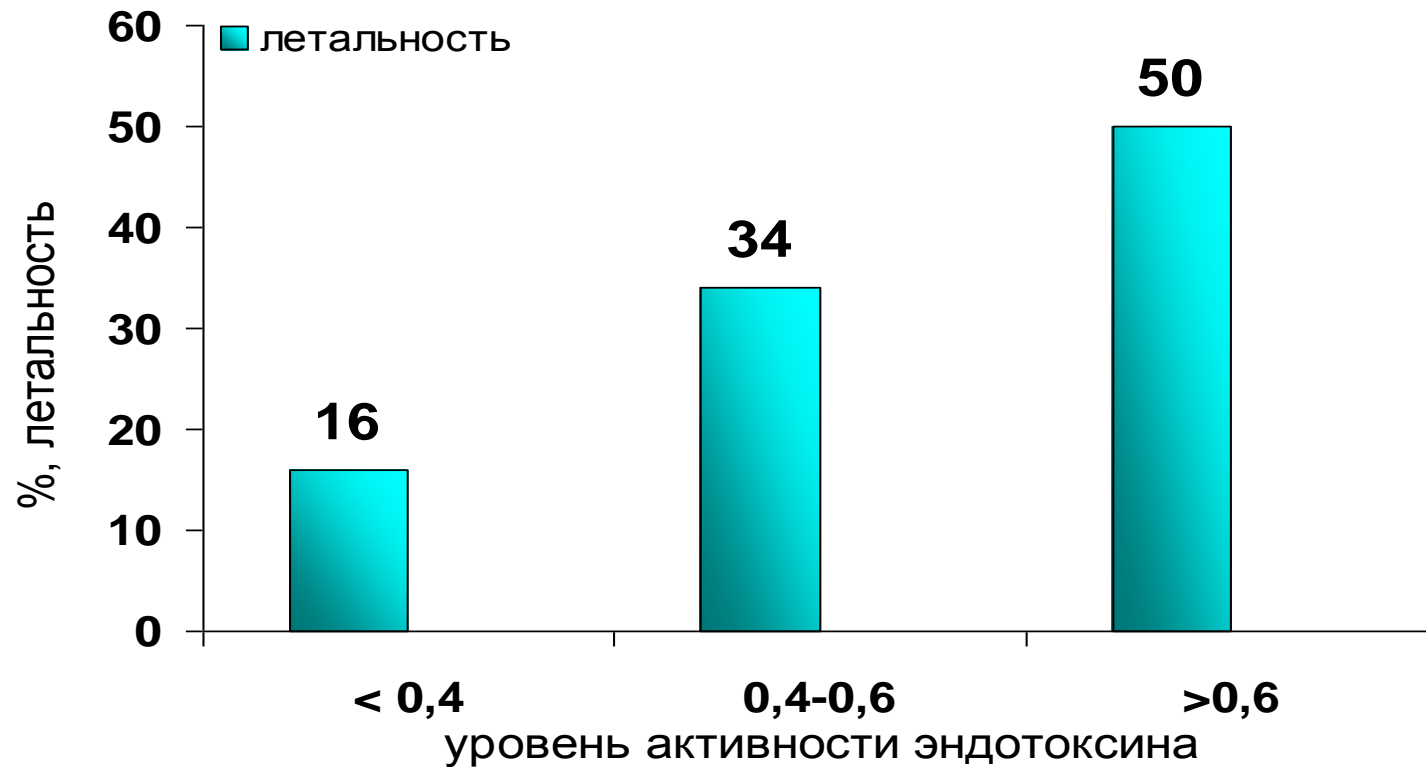
Зависимость между уровнем активности эндотоксина и тяжестью состояния пациентов



(Ya.Kakihara, анализ одноцентрового исследования, 2007)

Данные представлены на XII Ежегодном конгрессе «Endotoxemia in Critical Care», Фукуока, Япония, 29.02. 2008

Уровень активности эндотоксина- как предиктор летальности



Klein D, Monti G, Bottiroli S et al. Crit Care Med dec. 2009



**Пресепсин –
новый высокoeffективный маркер сепсиса**

Вельков В.В., ЗАО «ДИАКОН», 2013

Пресепсин

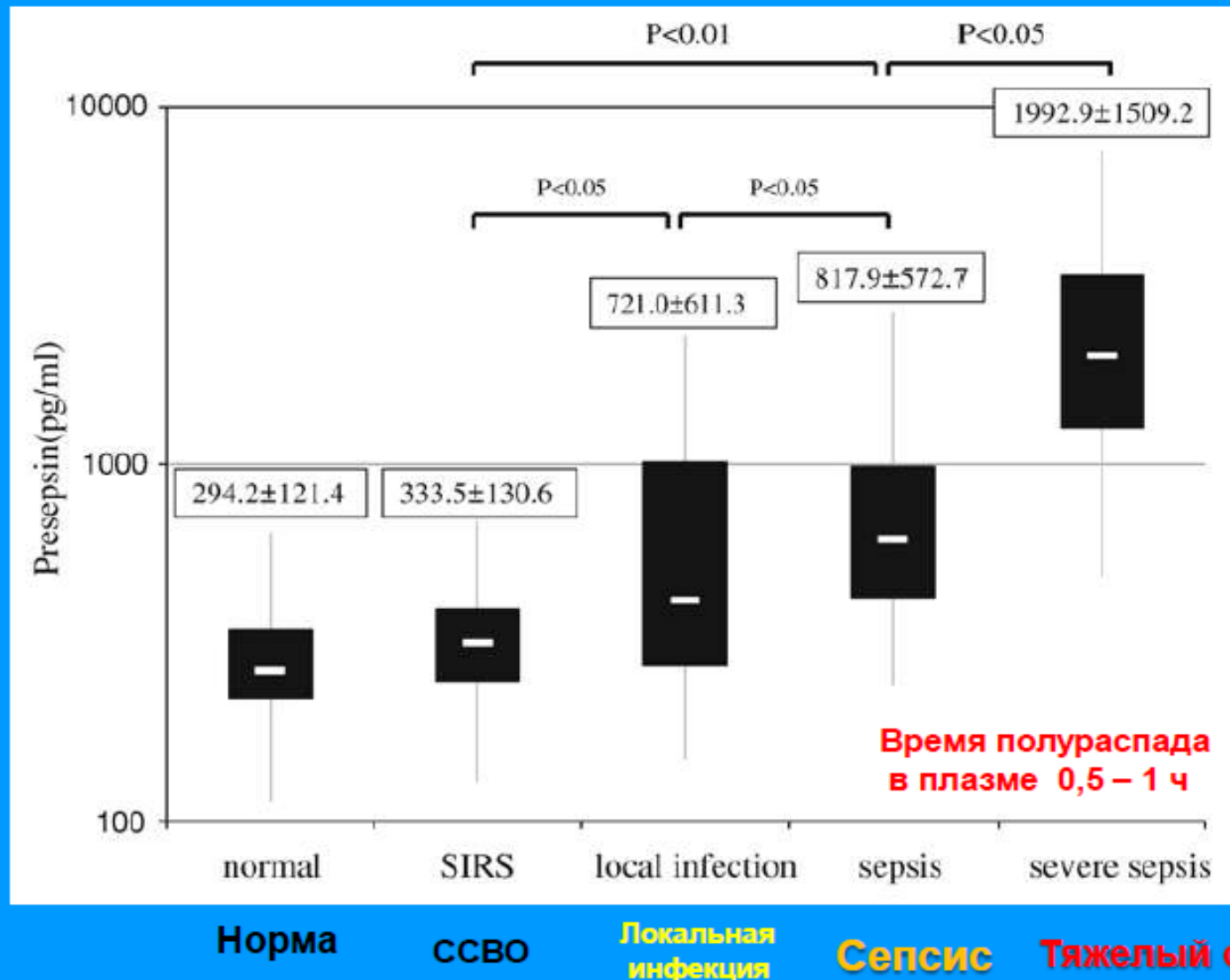
mCD14 -> sCD14 -> sCD14-ST

mCD14 - мембранный гликопротеин, 55 Кда, –
рецептор моноцитов макрофагов;
mCD14 активирует ранний провоспалительный ответ на ЛПС
mCD14 с помощью ко-рецептора (TLR4)
связывает циркулирующий ЛПС и ЛСБ
и активирует специфический провоспалительный каскад TLR4,
действующий против инфекционных агентов;
комплекс [ЛПС- ЛПС- CD14] выходит в циркуляцию
образуется растворимая форма CD14 - sCD14 (sCD14 s-soluble);
при сепсисе уровень sCD14 в плазме повышен;
Активируется фагоцитоз, протеазы выходят в циркуляцию
Протеаза отщепляет от sCD14 часть молекулы,
Образуется укороченный фрагмент sCD14 –
растворимый субтип CD14 - sCD14-ST

sCD14-ST = ПРЕСЕПСИН

ПСР - гуморальный фактор,
образующийся при фагоцитозе

ПСР при разных патологических состояниях



ПСП: специфичность к грамотрицательным и грамположительным бактериальным и грибковым инфекциям

Table 6 Sensitivity of presepsin, PCT, and IL-6 with respect to the type of infection

Type of infection	ПСП		ПКП		ИЛ-6	
	Presepsin		PCT		IL-6	
	600 pg/ml		0.5 ng/ml		100 pg/ml	
	Ratio (%)	n	Ratio (%)	n	Ratio (%)	n
Грам + инфекция	95.5	21/22	95.5	21/22	100.0	22/22
Грам - инфекция	77.8	28/36	86.1	31/36	88.9	32/36
[Грам+ и Грам -] смешанная	94.7	18/19	94.7	18/19	89.5	17/19
[Бакт. + грибковая] смешанная	100.0	1/1	100.0	1/1	100.0	1/1
Неизвестная	89.2	33/37	75.7	28/37	67.6	25/37
всего	87.8	101/115	86.1	99/115	84.3	97/115

Уровни ПСП: при грам (+) 2881 ± 437 , грам (-) 2641 ± 3709 пг/мл
 Чувствительность грам (+) 95,5%, грам (-) 77,8%

Endo S et al., Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2012 Jun 13.

ПСП имеет более высокую клиническую специфичность, чем ПКТ

Чувствительность к бак. инфекции %	ПСП, 91,9	ПКТ 88,9	ИЛ-6 88,9	Гемокультуры 35,4
------------------------------------	-----------	----------	-----------	-------------------

Количество ложноположительных диагнозов

Пресепсин	12,5%
Прокальцитонин	25,0%

«Применимость пресепсина для диагноза бактериальной инфекции сравнима с таковой для прокальцитонина, но клиническая специфичность пресепсина намного выше, чем клиническая специфичность прокальцитонина»

The usefulness of presepsin for diagnosis of bacterial infections was comparable to PCT in this study, but the clinical specificity of presepsin was much higher than that of PCT.

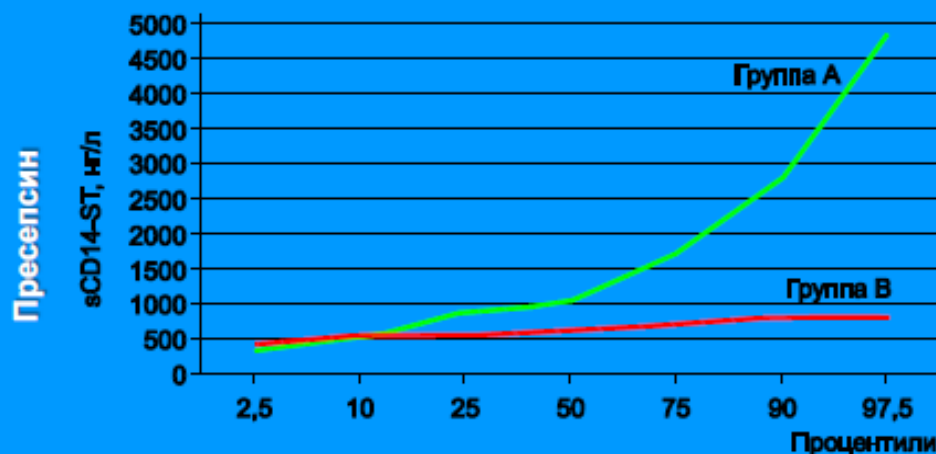
Endo S et al., Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2012 Jun 13.



ПСР при неонатальном сепсисе

ПСП и С-реактивный белок у новорожденных, поступивших в ОИТ с подозрением на неонатальный сепсис

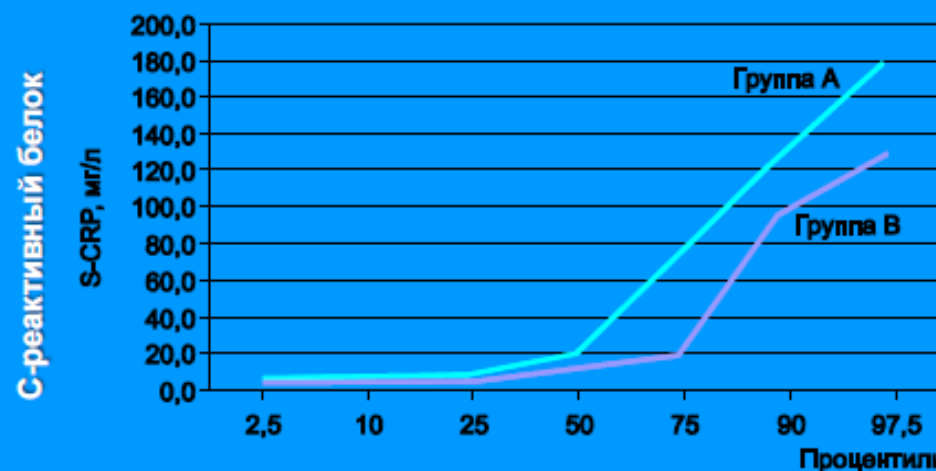
Новорожденные
с ССВО/сепсисом -
повышенный ПСП
(среднее значение:
1578 пг/мл)



Положительные гемокультуры,
Бактериальная инфекция

Отрицательные гемокультуры,
Вирусная инфекция

Новорожденные
без ССВО/сепсиса:
низкий ПСП
(среднее значение:
630 пг/мл)

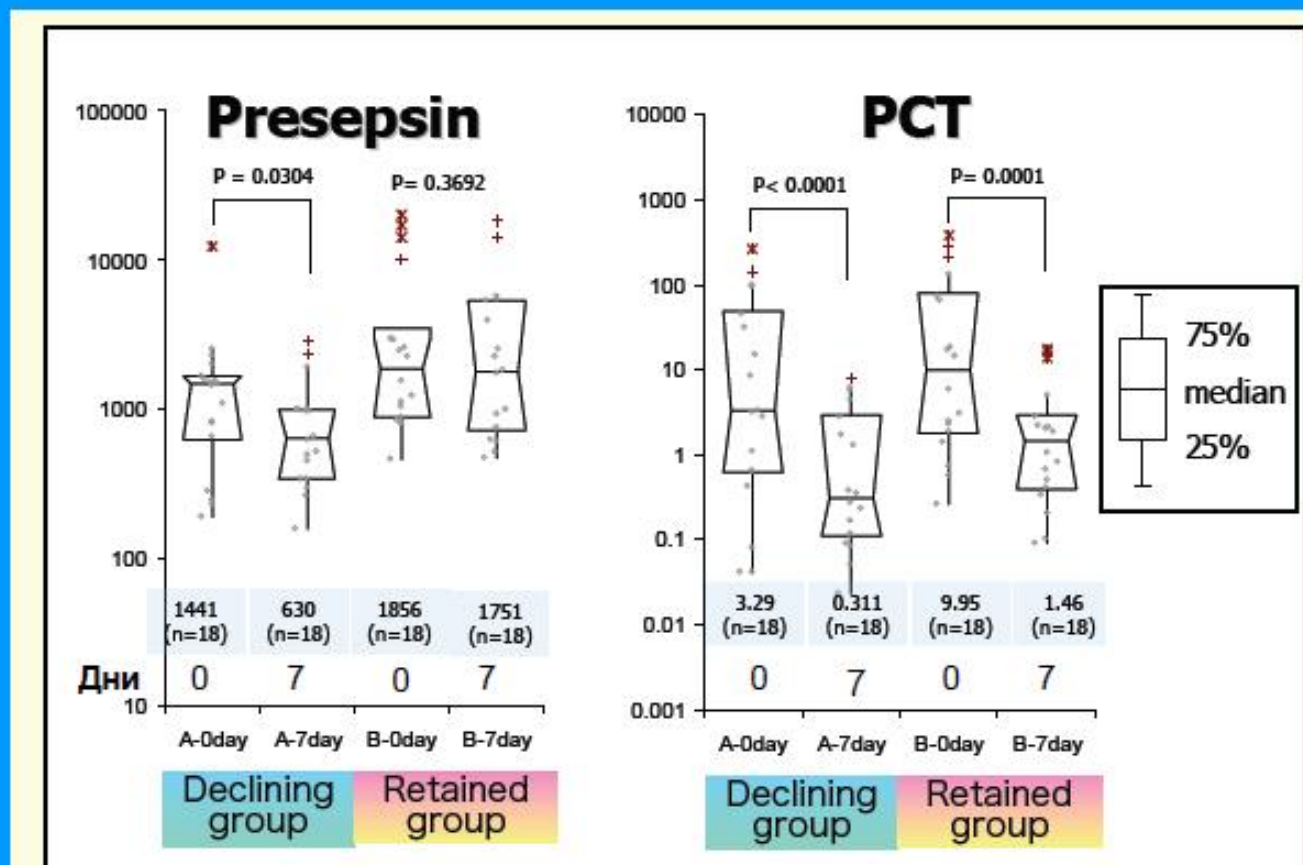


Положительные гемокультуры,
Бактериальная инфекция

Отрицательные гемокультуры
Вирусная инфекция

ПСП дискриминирует
бактериальный сепсис
от вирусного, СРБ – нет.

Пресепсин – точный показатель динамики сепсиса



Снижение тяжести **Повышение тяжести**

Снижение тяжести **Повышение тяжести**

ПКТ показывает ложное снижение тяжести сепсиса

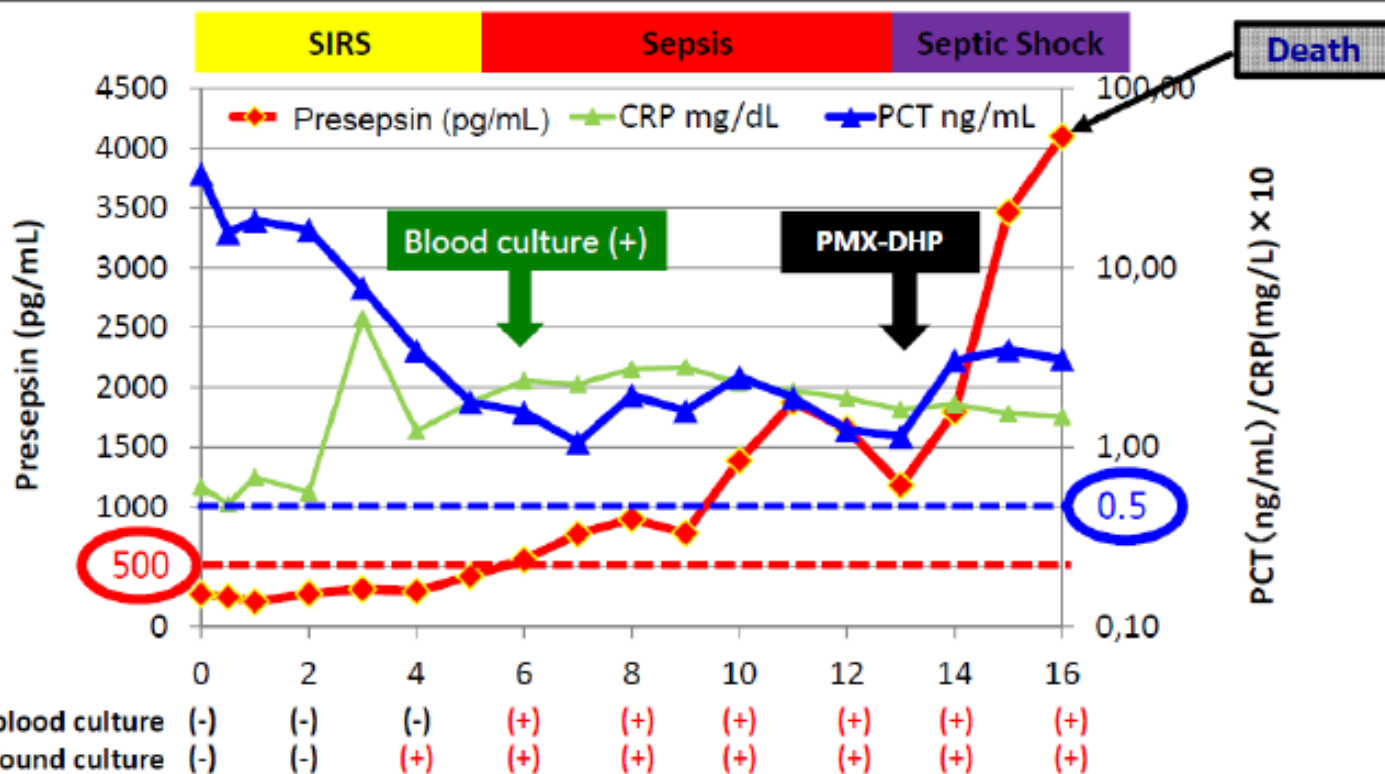
Assessment of the usefulness of Prosepsin (soluble CD14 subtype: sCD14-ST) in septic patients

Takashi Nishida¹, Haruyasu Ishikawa¹, Akira Maru², Yukio Ito¹, Takehiro Uemura², Takaozo Kametani¹, Shigeatsu Endo², The Prosepsin Workshop

¹Department of Emergency and Critical Care Medicine, Fukuoka University Hospital, Fukuoka, JAPAN
²Department of Critical Care Medicine, School of Medicine, Iwate Medical University Iwate, JAPAN

Динамика ПСП, ПКТ и СРБ: ожог, сепсис гемоперфузия

Case	Age: 83	APACHE II score: 24	Temperature	38.4 °C
	Sex: female	SOFA score: 7	heart rate	122 /min
	55% of body was burned. (burn index 50)		respiratory rate	36 /min
			WBC	21850 mm ³



Резкое снижение ПСП при гемоперфузии
Polymyxin-B direct hemoperfusion (PMX-DHP)

Takahashi G et al., 2013 in press

- Наш опыт определения уровней эндотоксина (ЕАА) у больных с вероятностью развития сепсиса

Дизайн исследования

Объект исследования

- 56 больных, (из них 8 детей)

Возраст

- От 1 до 42 лет

Критерии включения

- с подозрением на развитие сепсиса по принятым клинико-лабораторным критериям

Шкалы тяжести

- APACHE II, SOFA

Лабораторные показатели

- Активность эндотоксина (ЕАА), PCT, CRP, L, Lactat, тромбоциты

Клиническая патология

- Инфекции половых путей и тазовых органов вызванных абортom, внематочной и молярной беременностью
- Инфекции амниотических полостей и плодных оболочек
- Послеродовый сепсис
- Инфекция хирургической акушерской раны
- Инфекция мочевых путей после родов
- Акушерская пиемическая и септическая эмболия
- Перитониты, панкреатиты

56 больных
(из них 8 детей)

1 группа n- 16

ЕАА < 0.4

28%

2 группа n-22

ЕАА 0.4-0.6

39%

3 группа n-18

ЕАА > 0.6

33%

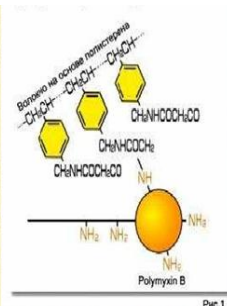
Сравнение уровней ЕАА с другими маркерами сепсиса

ЕАА	Менее 4,0 0,15 – 0,36 n-16	4,0 – 6,0 0,38 – 0,62 n-22	Более 6,0 0,64 – 1,26 n-18
PCT	n-14 (0 – 0,5) n-2 (≥10)	2 -10	≥ 10
CRP	0,2-0,4	0,2-1,52	2-11
L	5,6-17,2	12,6-17,9	2,5-25,3
APACHE II	0-6	8-17	16-28
SOFA	0-3	6-10	10-15

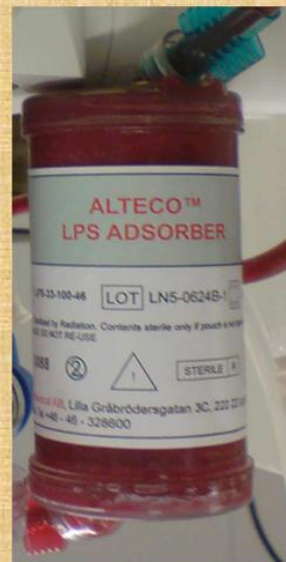
Эфферентные методы детоксикации

При диагностике тяжелого сепсиса и септического шока были использованы ЭМД:

- HV-CVVH, HV-CVVHDF (35-40 мл/кг/час, 75-90 > 35-40 мл/кг/час),
- LPS (адсорберы ALTECO Med AB, Lund, Sweden; Toraymyxin-PMX-20R, Toray, Japan),
- HVHF + LPS



Колонка *Toraymyxin* представляет собой волокнистый сорбент, на который иммобилизован полимиксин В, способный нейтрализовать биологическую активность эндотоксина путем **связывания** **липид А**, являющегося активным центром эндотоксина. Элиминация эндотоксина из крови позволяет предотвратить каскад воспалительной реакции при сепсисе.



Материал: пористая матрица из polyethylene

Активный компонент: нетоксичный пептид, обладающий высокой чувствительностью к LPS, ковалентно закрепленный на жесткой матрице

Первичный объем заполнения: 20мл

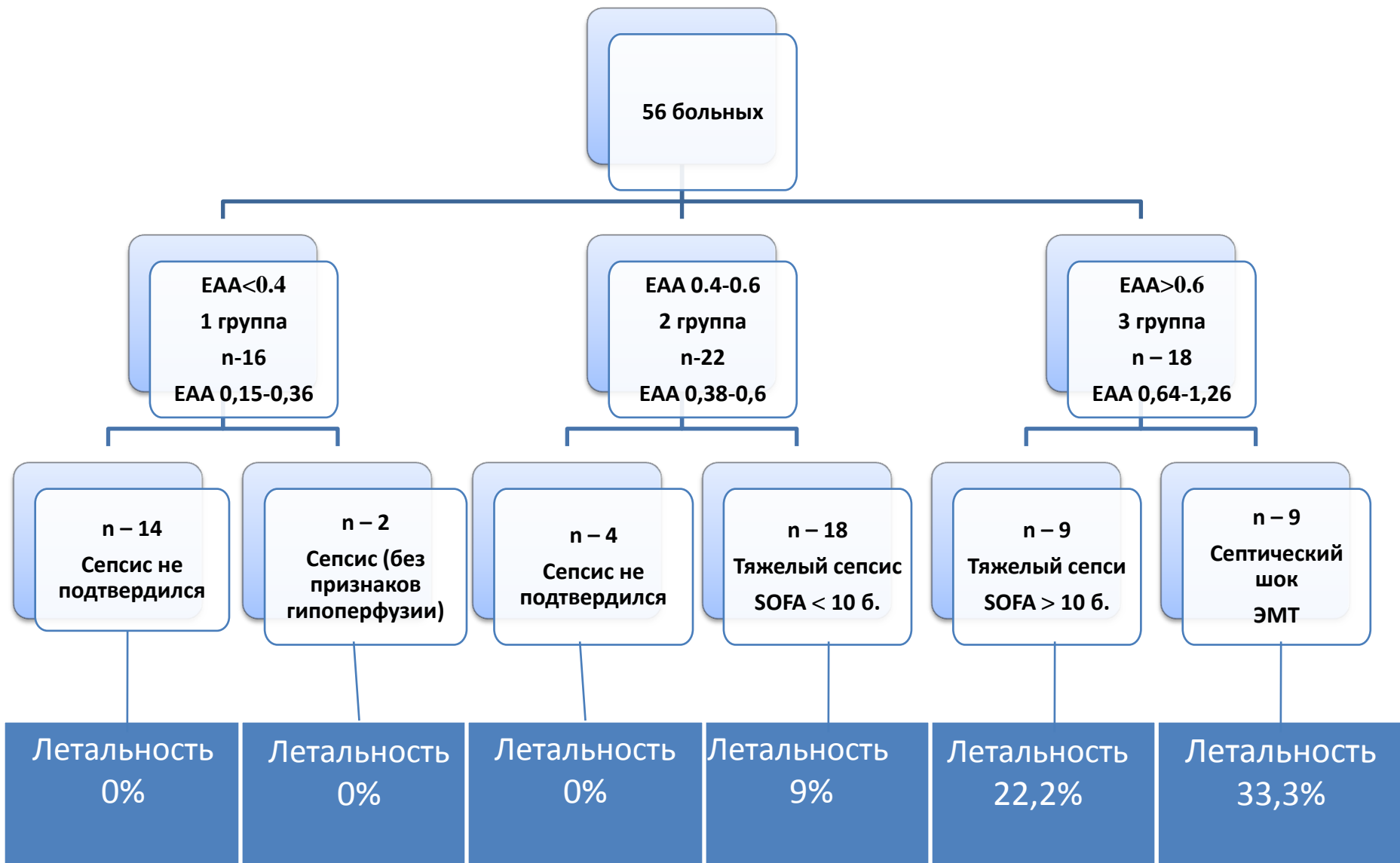
Активная площадь: 3,3 м²

Максим. скорость: 100±50 мл/мин

Адсорбционная емкость: 7-8μg LPS

1EU/ml LPS = 0,2ng/ml

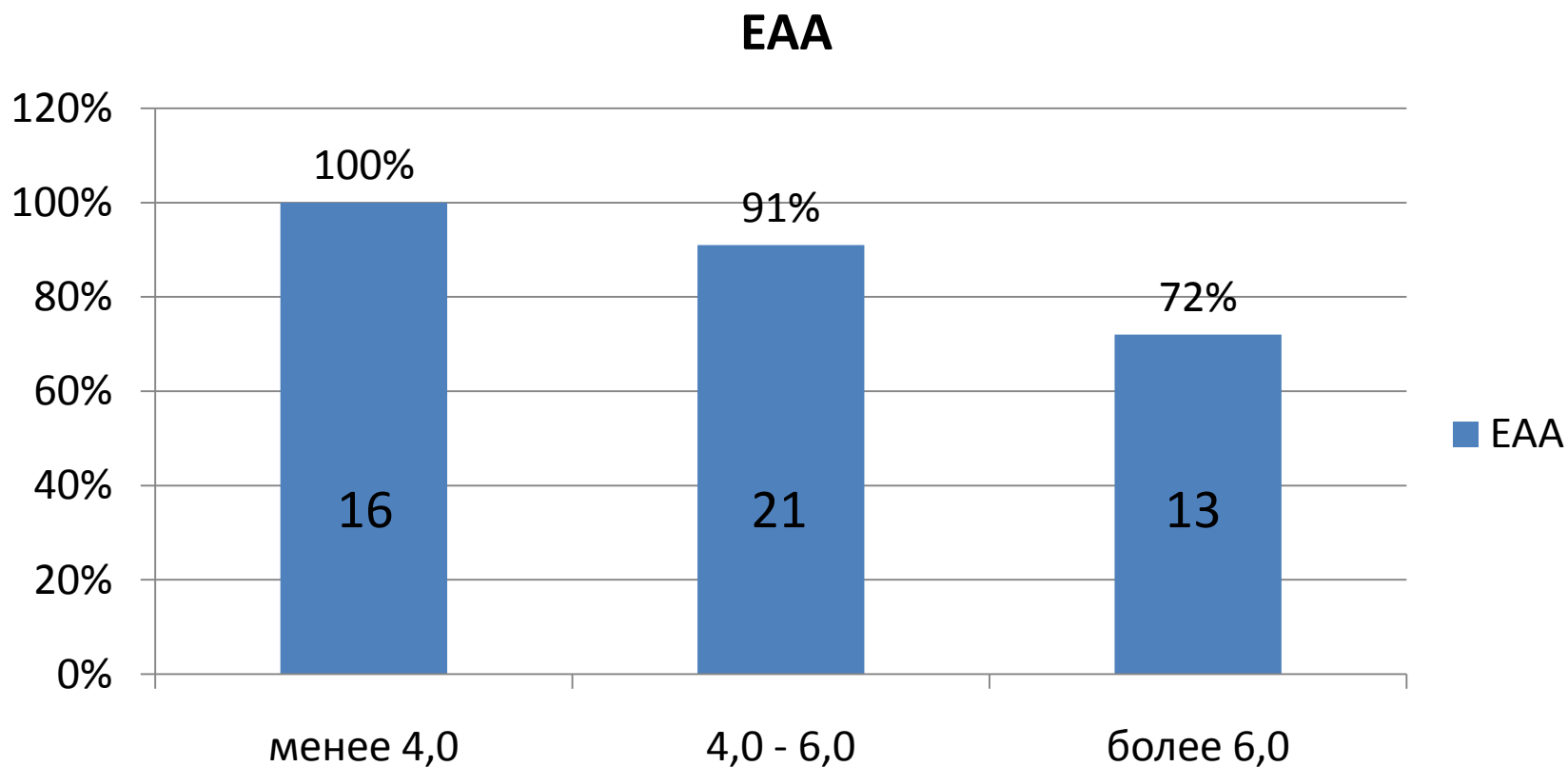
Alteco LPS Adsorber (Швеция)



Выживаемость при тяжелом сепсисе у больных с уровнем EAA>0.6 в зависимости от метода эфферентной терапии

Клинический синдром	HVHF (35-45мл/кг/час) n-7	LPS – сорбция n-2	HVHF (75-35мл/кг/час)+LPS n-9
Тяжелый сепсис SOFA <10 б. n-9	n-2 Выживаемость 50%	n-1 100%	n-4 100%
Септический шок n-9	n-1 Выживаемость 33%	n-1 100%	n-1 89%

Зависимость между уровнем ЕАА и выживаемостью пациентов



Клиническое
подтверждение

Клинический случай (КККЦОХМД и КККБ № 1)

Пациентка Н., 26 лет, доставлена в ПЦ 11.09.2013 в 15:15 из БСМП с диагнозом:

«Беременность 34 недели. Жировой гепатоз. HELLP-синдром».

Из анамнеза известно:

08.09 появилась жажда, боли в эпигастрии, рвота однократно, подъем температуры тела до 37⁰

09.09 пожелтение кожных покровов и склер.

11.09 в 15:40 доставлена в ОАР№2.

Объективно: состояние тяжелое, обусловлено атипичной формой преэклампсии: отмечается желтушность кожных покровов, умеренные отеки, АД 160/100 мм. рт. ст., грубые нарушения лабораторных показателей.

Исходно в анализах от 11.09 15⁴⁵:

		Коагулограмма	
Лейкоциты	14.48 x 10 ⁹ /л	ПТИ	39.0 %
Эритроциты	4.51 x 10 ¹² /л	МНО	2.01
Гемоглобин	13.1 x г/дл	Фибриноген	0.80 г/л
Гематокрит	38.8 %	АЧТВ	52.6 сек
Тромбоциты	184 x 10 ⁹ /л		

Биохимические показатели	
Щелочная фосфатаза	715.9 Ед/л
Креатинин	176.3 мкмоль/л
Билирубин общий	243.2 мкмоль/л
Билирубин прямой	205.7 мкмоль/л
АСТ	188.5 Ед/л
АЛТ	244.8 Ед/л
Глюкоза	3.26 ммоль/л

С целью коррекции выраженной гипокоагуляции во время предоперационной подготовки были введены:

2 дозы Коагила -VII,

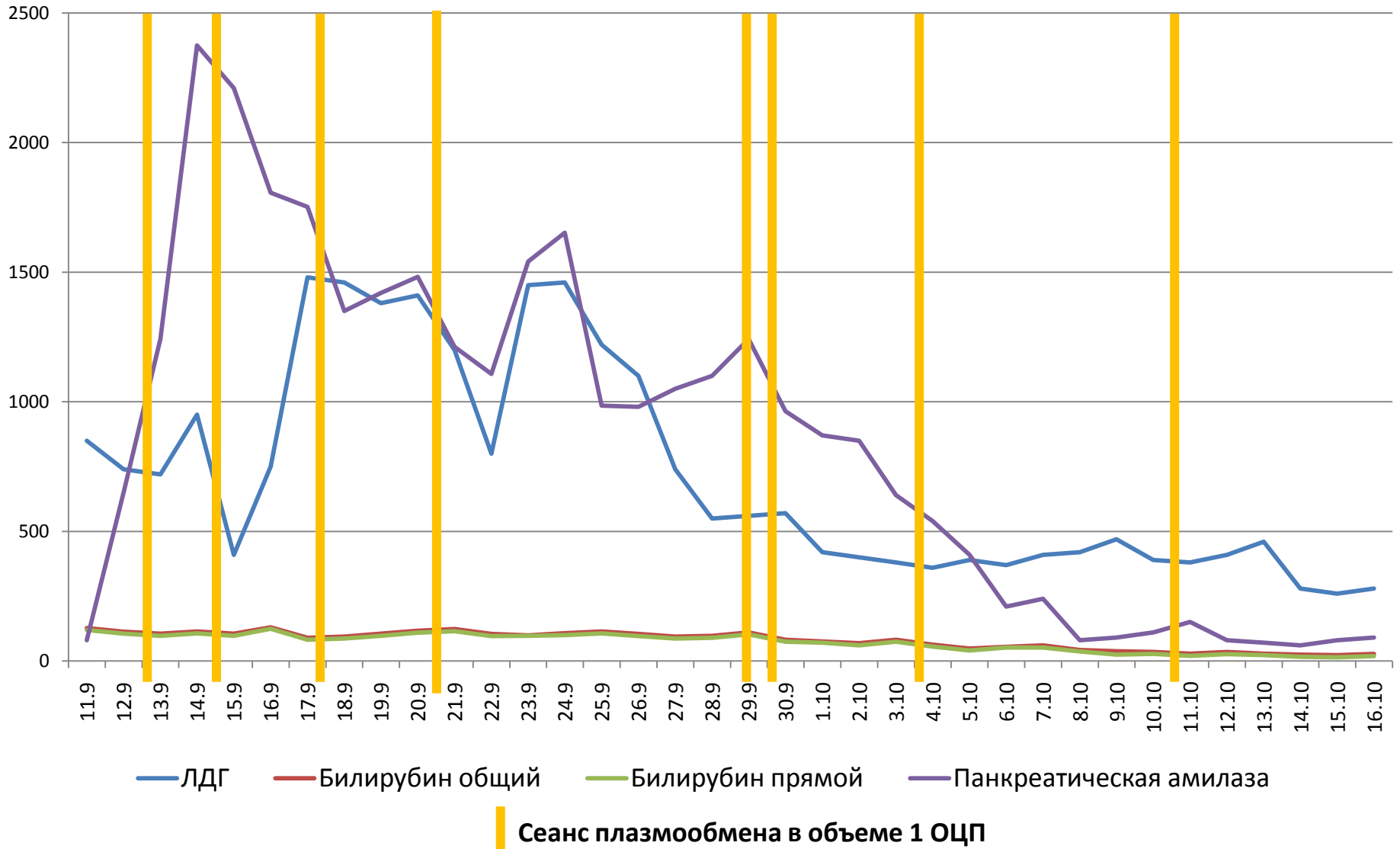
5 доз криопреципитата,

800 мл СЗП

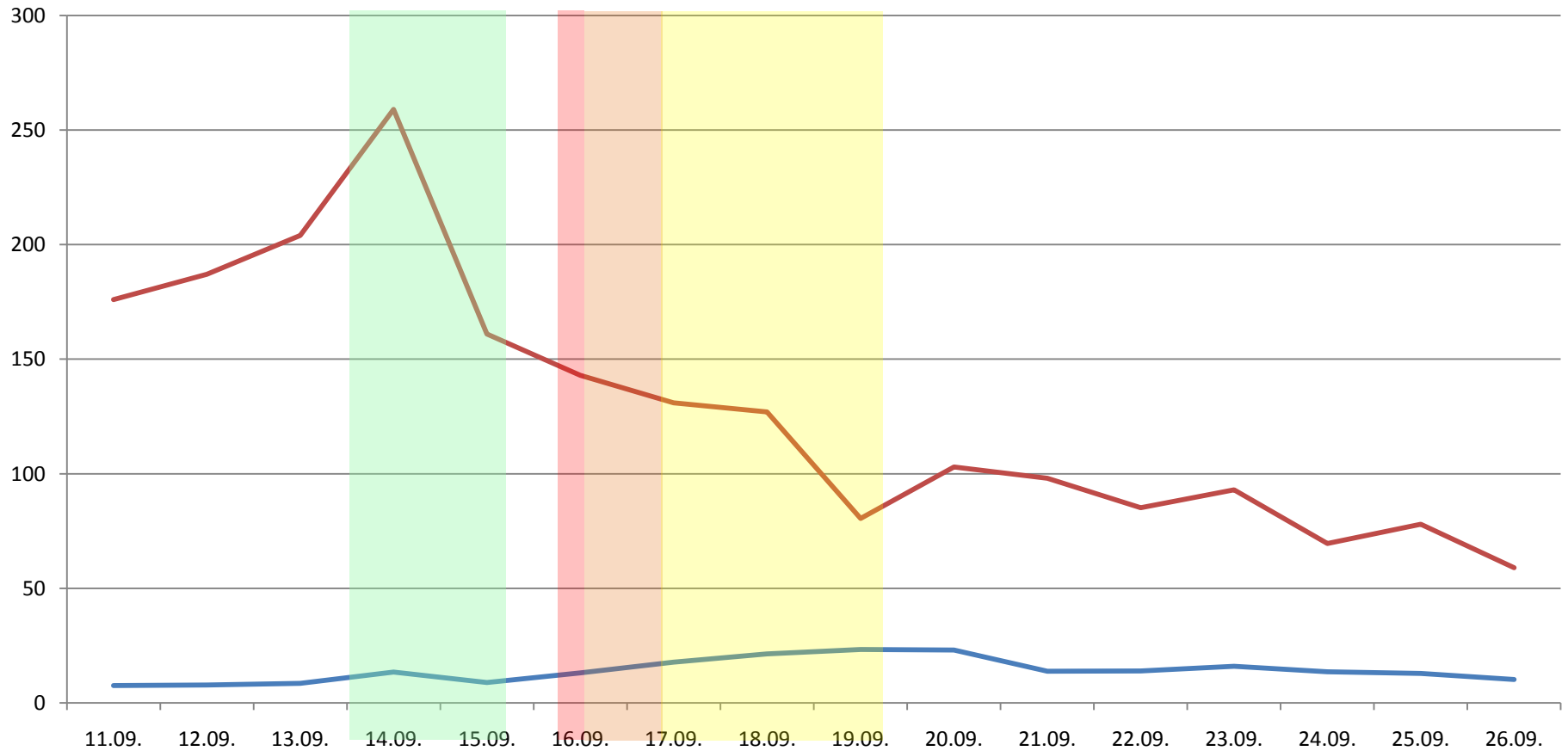
после чего под общей анестезией произведено кесарево сечение в нижнем сегменте, извлечен ребенок: вес- 2300 г., рост - 46 см, по Апгар – 1балл /ИВЛ. Кровопотеря 600 мл.

- В последующем на этапах послеоперационной болезни на основании клинико-лабораторных критериев был выставлен следующий диагноз: Панкреатикогенный сепсис, септический шок, сепсис в стадии ПОН.
- Больной проводилась многоплановая интенсивная терапия, включая санацию сальниковой сумки, оментобурсостомию, некрсеквестрэктомию и проточное дренирование флегмоны забрюшинного пространства.
- Клиническое выздоровление

Динамика лабораторных показателей на фоне проводимых сеансов плазмообмена.



Динамика азотемических показателей на фоне проведения эфферентных методов лечения.



— Мочевина

— Креатинин



Сеанс гемодиализации



Сеанс высокообъемной ГФ (45 мл/кг/час)

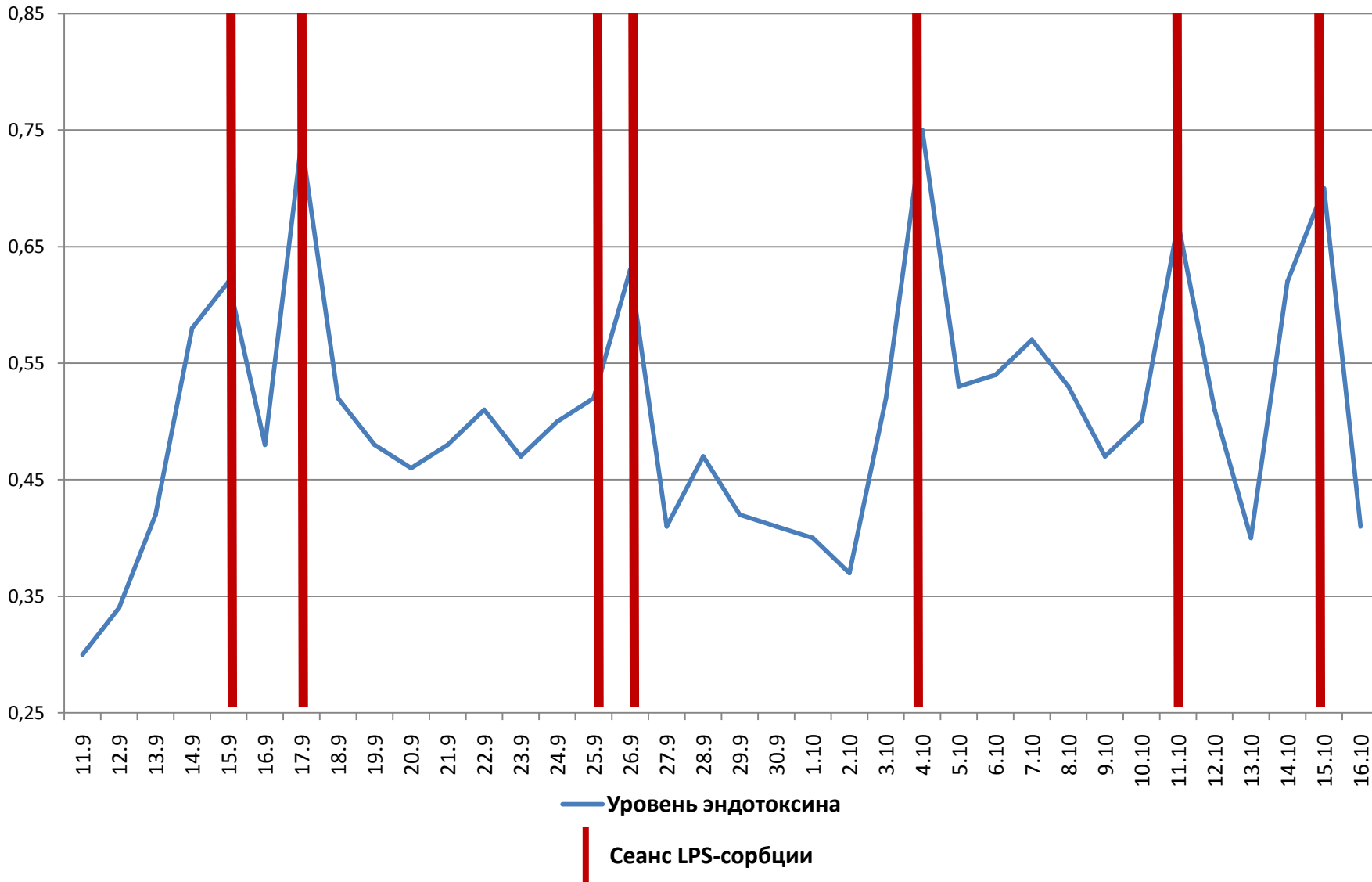


Сеанс высокообъемной ГФ (90 мл/кг/час)

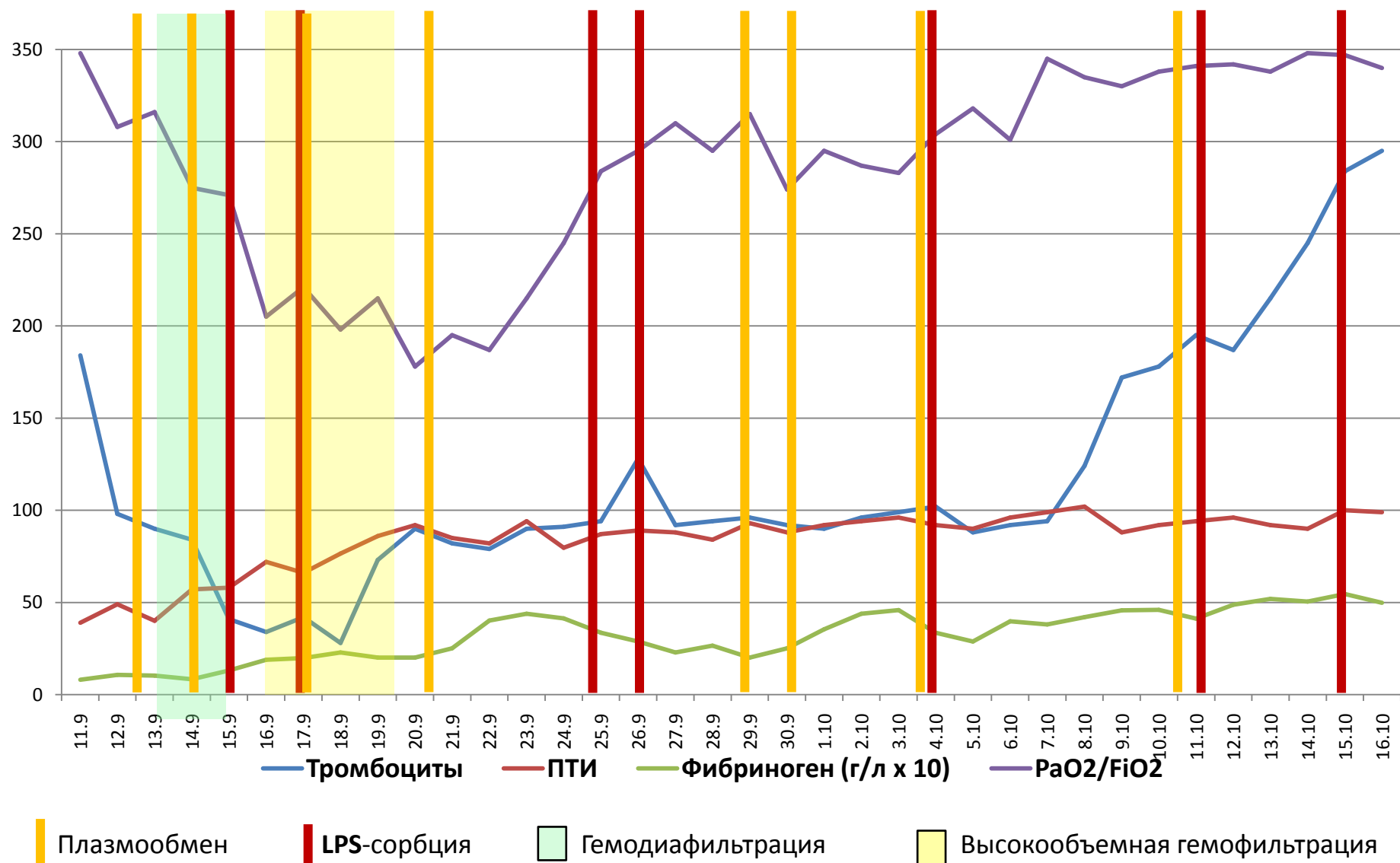


Сеанс высокообъемной ГФ (35 мл/кг/час)

Сеансы липополисахаридной сорбции (5 колонок Altesco и 2 Toraymyxin)



Динамика показателей системы гемостаза и газообмена на фоне проводимого лечения.



Оценка стоимости проведенного лечения.

- 7 сеансов LPS-сорбции:
 - 5 колонок Alteco (по 260 т. р. каждая) – 1,3 млн. р.
 - 2 колонки Toraymuhin (по 340 т. р. каждая) - 680 т. р.
- 6 суток непрерывной эфферентной терапии:
 - 2 сета Fresenius CVVHDF - 13 т. р.
 - 3 сета Fresenius HV-CVVH - 17 т. р.
 - 270 литров раствора субституата 173 т. р.
- 8 сеансов плазмообмена по 1 ОЦП:
 - 24 литра донорской плазмы - 231 т. р.
 - 8 сетов Fresenius MPS – 16 т. р.
- Медикаментозная терапия:
 - Коагил-VII 6 флаконов – 231 т. р.
 - Альбумин 7 флаконов - 14 т. р.
 - Пентаглобин 8 флаконов – 96 т. р.
 - Меронем 7 дней – 45 т. р.
 - Кабивен 7 дней - 9 т. р.

• **Всего: 2 825 000 р.**

Предварительные выводы:

1. Определение уровня эндотоксина позволяет увеличить вероятность выявления тяжелых форм сепсиса.
2. При уровне ЕАА более 0,6 и проявлениях ПОН показано проведение ЭМД (NVNF, LPS, NVNF+ LPS).
3. Необходим дальнейший поиск информативных маркеров сепсиса



Гипоперфузия

Гипотензия

Органная
Дисфункция



“Лечение сепсиса – это симфония лечебных воздействий, которую не создать без чувства такта и ритма...”
А.Ф. Билибин, 1978