Современная лабораторная диагностика критических состояний:

С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин

Вельков В.В.,
АО «ДИАКОН», г. Пущино, Московская область.
2018

Сепсис (данные по США)

- **Распространен:**
  751 000 случаев каждый год
- **Смертельно опасен:**
  500 смертей каждый день
  (одна каждые 3 минуты)
- **Очень дорог:**
  Стоимость каждого случая:
  $22 000 - $57 700
- **Растет**
  на 1,5% ежегодно

Сепсис: все возрастающий вызов здравоохранению
Sepsis: A Growing Healthcare Challenge

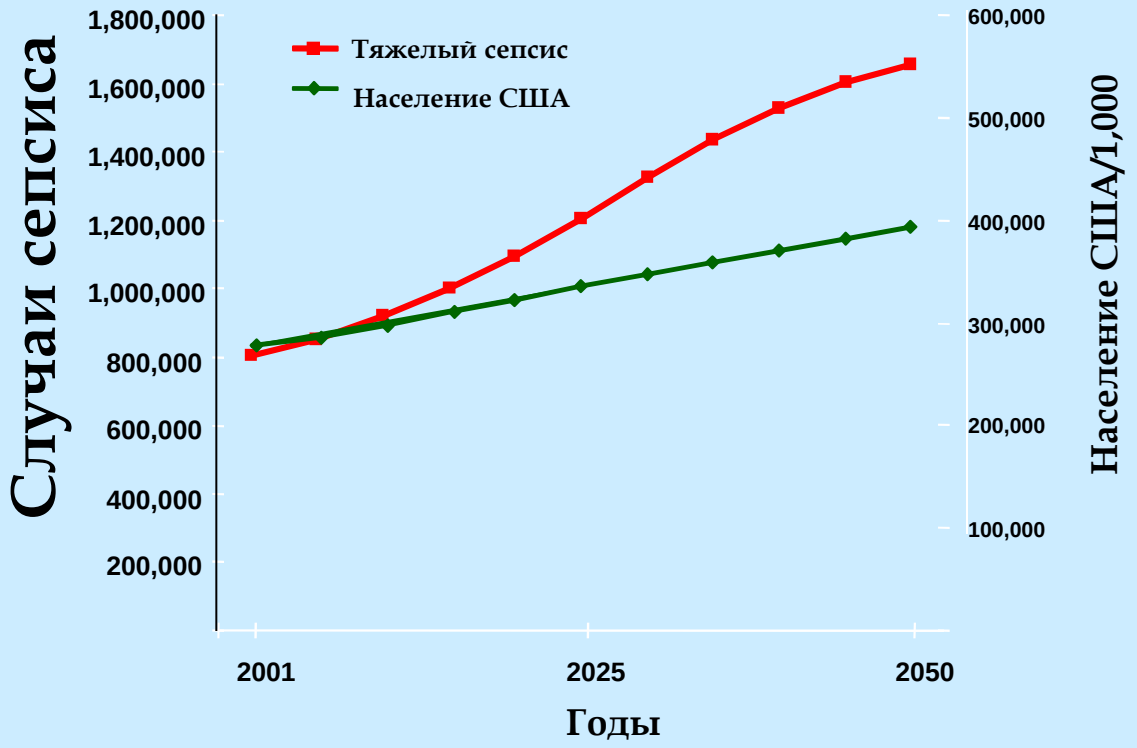
Сегодня

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

Стоимость для здравоохранения
18 млрд. $ в год

20 - 25% затрат в ОРИТ

В будущем



Каждый час задержки антибиотикотерапии при септическом шоке повышает смертность на 7,6 %

Если диагноз и антибиотикотерапия вовремя…

Сепсис: ошеломляющая инфекция и саморазрушающий ответ

От сверх активации

иммунной системы

к иммунному параличу

Синдром системного воспалительного ответа - ССВО

(ССВО – традиционный диагностический признак сепсиса)

Инфекция
Травма
Ожог
Хирургия

ССВО Сепсис Тяжелый сепсис

2-х или более признаков из 4-х:
Лейкоциты > 12000 или < 4000/мкл или относительное количество их незрелых форм - более 10 %;
частота сердечных сокращений > 90 /мин; частота дыхания > 20 в мин; Т > 38 или < 36 С

ССВО
с подозреваемой **или** доказанной инфекцией

ССВО = Синдром Системного Воспалительного Ответа

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

Chest 1992;101:1644,*Crit Care Med* 2000;28:S81

ССВО, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок (традиционная концепция)

Инфекция
Травма
Ожог
Хирургия

ССВО Сепсис

Тяжелый сепсис

Сепсис с ≥1 признаком органной недостаточности:

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

Шок

Bone et al. *Chest* 1992;101:1644; Wheeler and Bernard. *N Engl J Med* 1999;340:207

ССВО, сепсис, тяжелый сепсис, септический шок (традиционная концепция)

Инфекция
Травма
Ожог
Хирургия

ССВО **Сепсис** **Тяжелый сепсис**

Сепсис с ≥1 признаком органной недостаточности:

- Сердечно-сосудистая (рефрактерная гипотензия) → **Шок**
  - ренальная
  - респираторная
  - печеночная
  - гематологическая
  - ЦНС
  - Метаболический ацидоз

Может ли быть сепсис без ССВО?

Bone et al. *Chest* 1992;101:1644; Wheeler and Bernard. *N Engl J Med* 1999;340:207

ССВО больше не критерий сепсиса
SIRS is no longer criterion for sepsis

Анализ данных 1171797 пациентов, поступивших в 2000 – 2013 гг. с подозрением на сепсис; все пациенты разделены на группы:
I - «ССВО положительный тяжелый сепсис»,
II - «ССВО отрицательный тяжелый сепсис».
109633 лиц имели инфекцию и органную недостаточность. Из них:
- 93385 пациентов (87,9%) имели «ССВО положительный тяжелый сепсис»
- 13278 пациентов (12,1%) - «ССВО отрицательный тяжелый сепсис».
В течение 14 лет обе группы имели сходные клинические характеристики и сходные изменения смертности:
- в «ССВО положительной группе» смертность снизилась от 36,1% до 18,3%;
- в «ССВО отрицательной группе» от 27,7% до 9,3%.
Вывод:

«Один из восьми пациентов (12,5%) с тяжелым сепсисом является «ССВО отрицательным».

Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med 2015;372:1629-38.

Синдром системного воспалительного ответа - ССВО

(ССВО – традиционный диагностический признак сепсиса)

Инфекция
Травма
Ожог
Хирургия

ССВО **Сепсис** **Тяжелый сепсис**

2-х или более признаков из 4-х:
Лейкоциты > 12000 или
< 4000/мкл или относительное
количество их незрелых
форм - более 10 %;
частота сердечных сокращений
> 90 /мин; частота дыхания
> 20 в мин; Т > 38 или < 36 С

ССВО
с подозреваемой **или**
доказанной инфекцией

Может ли быть сепсис с отрицательными гемокультурами?

ССВО = Синдром Системного Воспалительного Ответа

SIRS = Systemic Inflammatory Response Syndrome

Chest 1992;101:1644,*Crit Care Med* 2000;28:S81

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%;

Gupta S, Sakhuja A, Kumar G, McGrath E, Nanchal RS, Kashani KB,
Culture Negative Severe Sepsis – Nationwide Trends and Outcomes, CHEST (2016),

REDEFINING SEPSIS PART III

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

JAMA. 2016;315(8):801-810

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFICM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

"Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection."

«Сепсис - это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию».

Изменение моды: ССВО уходит, qSOFAприходит

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**

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.

Сепсис – 3
SOFA и qSOFA

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

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.

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 *органная 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 septического 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.

Sartelli et al. World Journal of Emergency Surgery (2018) 13:6
DOI 10.1186/s13017-018-0165-6

World Journal of Emergency Surgery

REVIEW Open Access

Raising concerns about the Sepsis-3 definitions

Massimo Sartelli[1*], Yoram Kluger[2], Luca Ansaloni[3], Timothy C. Hardcastle[4,75], Jordi Rello[5], Richard R. Watkins[6,7], Matteo Bassetti[8], Eleni Giamarellou[9], Federico Coccolini[3], Fikri M. Abu-Zidan[10], Abdulrashid K. Adesunkanmi[11], Goran Augustin[12], Gian L. Baiocchi[13], Miklosh Bala[14], Oussema Baraket[15], Marcelo A. Beltran[16], Asri Che Jusoh[17], Zaza Demetrashvili[18], Belinda De Simone[19], Hamilton P. de Souza[20], Yunfeng Cui[21], R. Justin Davies[22], Sameer Dhingra[23], Jose J. Diaz[24], Salomone Di Saverio[22], Agron Dogjani[25], Mutasim M. Elmangory[26], Mushira A. Enani[27], Paula Ferrada[28], Gustavo P. Fraga[29], Sabrina Frattima[30], Wagih Ghnnam[31], Carlos A. Gomes[32], Souha S. Kanj[33], Aleksandar Karamarkovic[34], Jakub Kenig[35], Faryal Khamis[36], Vladimir Khokha[37], Kaoru Koike[38], Kenneth Y. Y. Kok[39], Arda Isik[40], Francesco M. Labricciosa[41], Rifat Latifi[42], Jae G. Lee[43], Andrey Litvin[44], Gustavo M. Machain[45], Ramiro Manzano-Nunez[46], Piotr Major[47], Sanjay Marwah[48], Michael McFarlane[49], Ziad A. Memish[50,76], Cristian Mesina[51], Ernest E. Moore[52], Frederick A. Moore[53], Noel Naidoo[54], Ionut Negoi[55], Richard Ofori-Asenso[56], Iyiade Olaoye[57], Carlos A. Ordoñez[58], Mouaqit Ouadii[59], Ciro Paolillo[60], Edoardo Picetti[61], Tadeja Pintar[62], Alfredo Ponce-de-Leon[63], Guntars Pupelis[64], Tarcisio Reis[65,77], Boris Sakakushev[66], Hossein Samadi Kafil[67], Norio Sato[68], Jay N. Shah[69], Boonying Siribumrungwong[70], Peep Talving[71], Cristian Tranà[1], Jan Ulrych[72,78], Kuo-Ching Yuan[73] and Fausto Catena[74]

Abstract

The Global Alliance for Infections in Surgery appreciates the great effort of the task force who derived and validated the Sepsis-3 definitions and considers the new definitions an important step forward in the evolution of our understanding of sepsis. Nevertheless, more than a year after their publication, we have a few concerns regarding the use of the Sepsis-3 definitions.

Keywords: Sepsis, Septic shock, Organ dysfunction, Infections

Background

The definition of sepsis has shifted over time.

Systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis, severe sepsis, and septic shock were initially defined in 1991 by a consensus panel convened by the American College of Chest Physicians (ACCP) and the Society of Critical Care Medicine (SCCM) [1]. The conference defined sepsis as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) due to infection. "Severe" sepsis was defined as sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion, or hypotension, and "septic shock" was defined as sepsis with arterial hypotension despite adequate fluid resuscitation (Appendix 1).

The definitions were revisited in 2001 during the International Sepsis Definitions Conference, which included members from the ACCP, the SCCM, the American Thoracic Society (ATS), the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), and the Surgical Infection Society (SIS). [2] The consensus retained the definitions of sepsis as SIRS due to infection (presumed or confirmed) and severe sepsis as sepsis associated with acute organ dysfunction. However, the new criteria defining SIRS were greatly expanded from the 1991 original, and organ dysfunction variables indicative of severe sepsis were also defined. This new set of sepsis criteria also changed the diagnostic requirement from "more than 1" of the original 4 to "some" of the expanded list (Appendix 2).

* Correspondence: massimosartelli@gmail.com
[1]Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata, Italy
Full list of author information is available at the end of the article

BioMed Central

© The Author(s). 2018 Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Сепсис-3: все возрастающая озабоченность

«Определение Сепсис-3 основывается на концепции нарушения регуляции иммунного ответа при потенциально жизнеугрожающей органной дисфункции.

Однако оно может не выявлять пациентов с серьезными инфекциями до того, как у них разовьется органная недостаточность.

А это в течение следующих часов при безжалостном (inexorable) развитии сепсиса может привести к утяжелению морбидности и смертности».

Сравнение критериев qSOFA и ССВО для диагностики сепсиса и предсказания смертности

ARTICLE IN PRESS

[Original Research]

CHEST

A Comparison of the Quick-SOFA and Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria for the Diagnosis of Sepsis and Prediction of Mortality

Q1 A Systematic Review and Meta-Analysis

Q19 Q2 Q3 Rodrigo Serafim, MD; Jose Andrade Gomes, MD; Jorge Salluh, MD, PhD; and Pedro Póvoa, MD, PhD

BACKGROUND: Several studies were published to validate the quick Sepsis-related Organ Failure Assessment (qSOFA), namely in comparison with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria. We performed a systematic review and meta-analysis with the aim of comparing the qSOFA and SIRS in patients outside the ICU.

METHODS: We searched MEDLINE, CINAHL, and the Web of Science database from February 23, 2016 until June 30, 2017 to identify full-text English-language studies published after the Sepsis-3 publication comparing the qSOFA and SIRS and their sensitivity or specificity in diagnosing sepsis, as well as hospital and ICU length of stay and hospital mortality. Data extraction from the selected studies followed the recommendations of the Meta-analyses of Observational Studies in Epidemiology group and the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement.

Q7 **RESULTS:** From 4,022 citations, 10 studies met the inclusion criteria. Pooling all the studies, a total of 229,480 patients were evaluated. The meta-analysis of sensitivity for the diagnosis of sepsis comparing the qSOFA and SIRS was in favor of SIRS (1.32; 95% CI, 0.40-2.24; $P < .0001$; $I^2 = 100\%$). One study described the specificity for the diagnosis of infection comparing SIRS (84.4%; 95% CI, 76.2-90.6) with the qSOFA (97.3%; 95% CI < 92.1-99.4); the qSOFA demonstrated better specificity . The meta-analysis of the area under the receiver operating characteristic curve of six studies comparing the qSOFA and SIRS favored the qSOFA (0.03; 95% CI, 0.01-0.05; $P = .002$; $I^2 = 48\%$) as a predictor of inhospital mortality.

CONCLUSIONS: The SIRS was significantly superior to the qSOFA for sepsis diagnosis, and the qSOFA was slightly better than the SIRS in predicting hospital mortality. The association of both criteria could provide a better model to initiate or escalate therapy in patients with sepsis.

SYSTEMATIC REVIEW REGISTRATION: PROSPERO CRD42017067645.

CHEST 2017; ■(■):■-■

Q8 **KEY WORDS:** qSOFA; sepsis diagnosis; SIRS criteria

«Для диагностики сепсиса ССВО достоверно превосходит qSOFA,

а qSOFA слегка лучше чем ССВО для предсказания госпитальной летальности.

Объединение обоих критериев может быть лучшим подходом для инициации или эскалации терапии пациентов с сепсисом».

The SIRS was significantly superior to the qSOFA for sepsis diagnosis, and the qSOFA was slightly better than the SIRS in predicting hospital mortality.

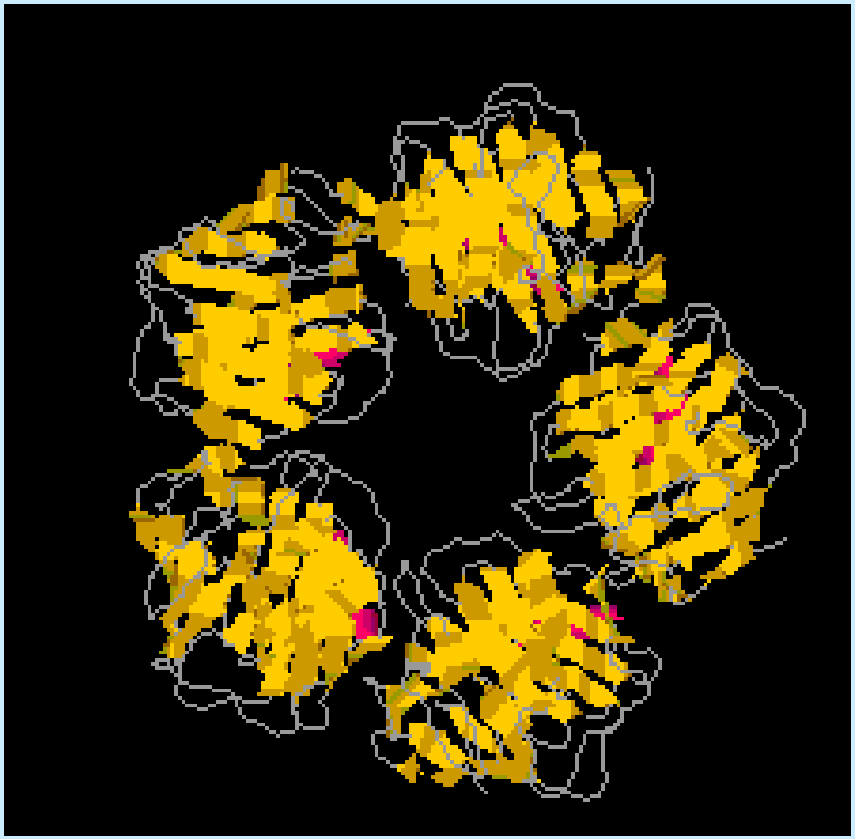
The association of both criteria could provide a better model to initiate or escalate therapy in patients with sepsis.

Chest, 2018 Mar;153(3):646-655

Проблемы, связанные с прокальцитонином, как с маркером сепсиса

- «*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 отражает динамику сепсиса “on-line”.**



С-реактивный белок в диагностике воспалений

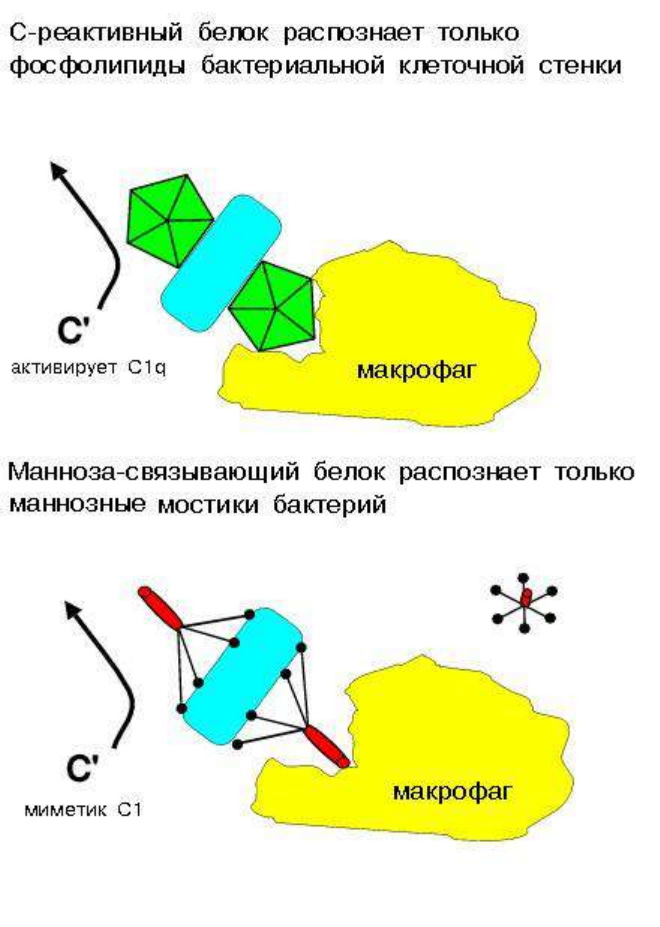
Патофизиологическое значение СРБ –

маркер активации неспецифического иммунитета, связанной или не связанной с инфекциями

СРБ «узнает» связывает широкий спектр лигандов – компонентов микроорганизмов, «измененных макромолекул», токсинов, частиц поврежденных и некротизированных тканей

Комплекс «СРБ – чужеродный агент» активируют комплемент по классическому пути, стимулирует процессы фагоцитоза для удаления вредных соединений.

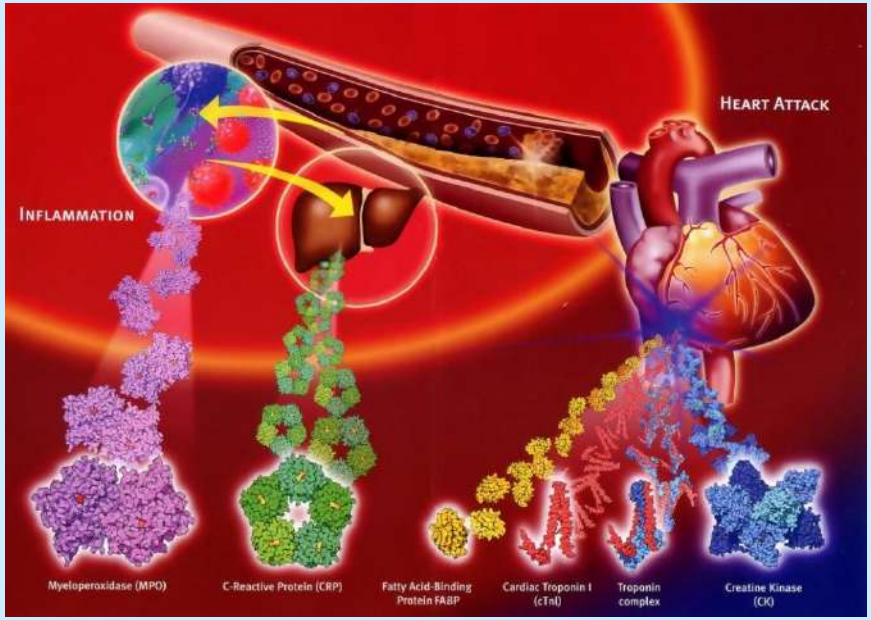
СРБ взаимодействует с Т-лимфоцитами, фагоцитами и тромбоцитами, регулируя их функции в условиях воспаления.

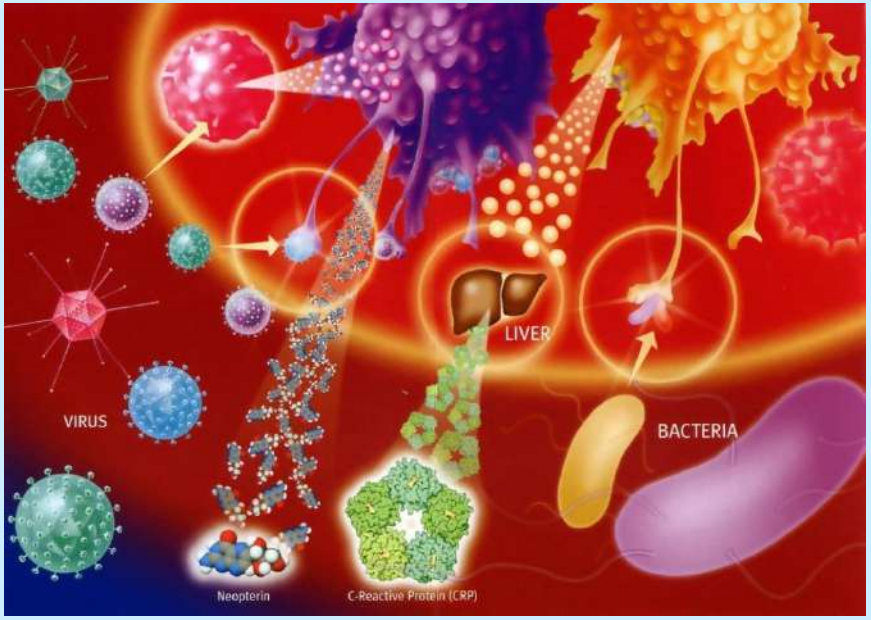


СРБ: что узнает, как возрастает, с какими симптомами связан

Что узнает:	Как возрастает и с чем связан:
Компоненты бактериальной стенки	Воспаление, связанное с бактериальной инфекцией сепсис, септический шок (12 -1000)
Оболочку вирусов	Воспаление, связанное с вирусной инфекцией (10-20)
Частицы поврежденной ткани (травмы, ожоги, хирургия, ИМ, солидные опухоли, др. факторы *Не* инфекционной природы)	Синдром системного воспалительного ответа ССВО (50 - 500…)
Окисленный Х-ЛПНП	Вялотекущее воспаление в эндотелии (1 - 10)

Два диапазона уровней СРБ





hsСРБ - high sensitive

<u>Высокочувствительный</u>

0,05 – 10, 0 мг/л

Вялотекущее воспаление

Норма: взрослые – до 1,0 мг/л

дети 0,5 мг/л

<u>Островоспалительный</u>

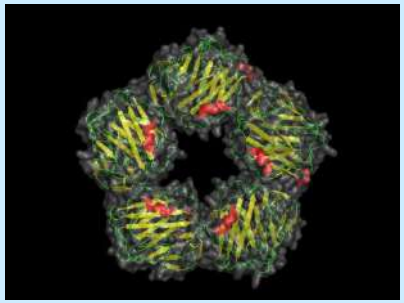
Острая фаза воспаления

Более 10,0 мг/л

Островоспалительный диапазон концентраций СРБ

10 – 1000 мг/л.

Через 6-8 ч после начала воспаления концентрация СРБ резко повышается и столь же резко (через 6-8 ч) снижается после его окончания.

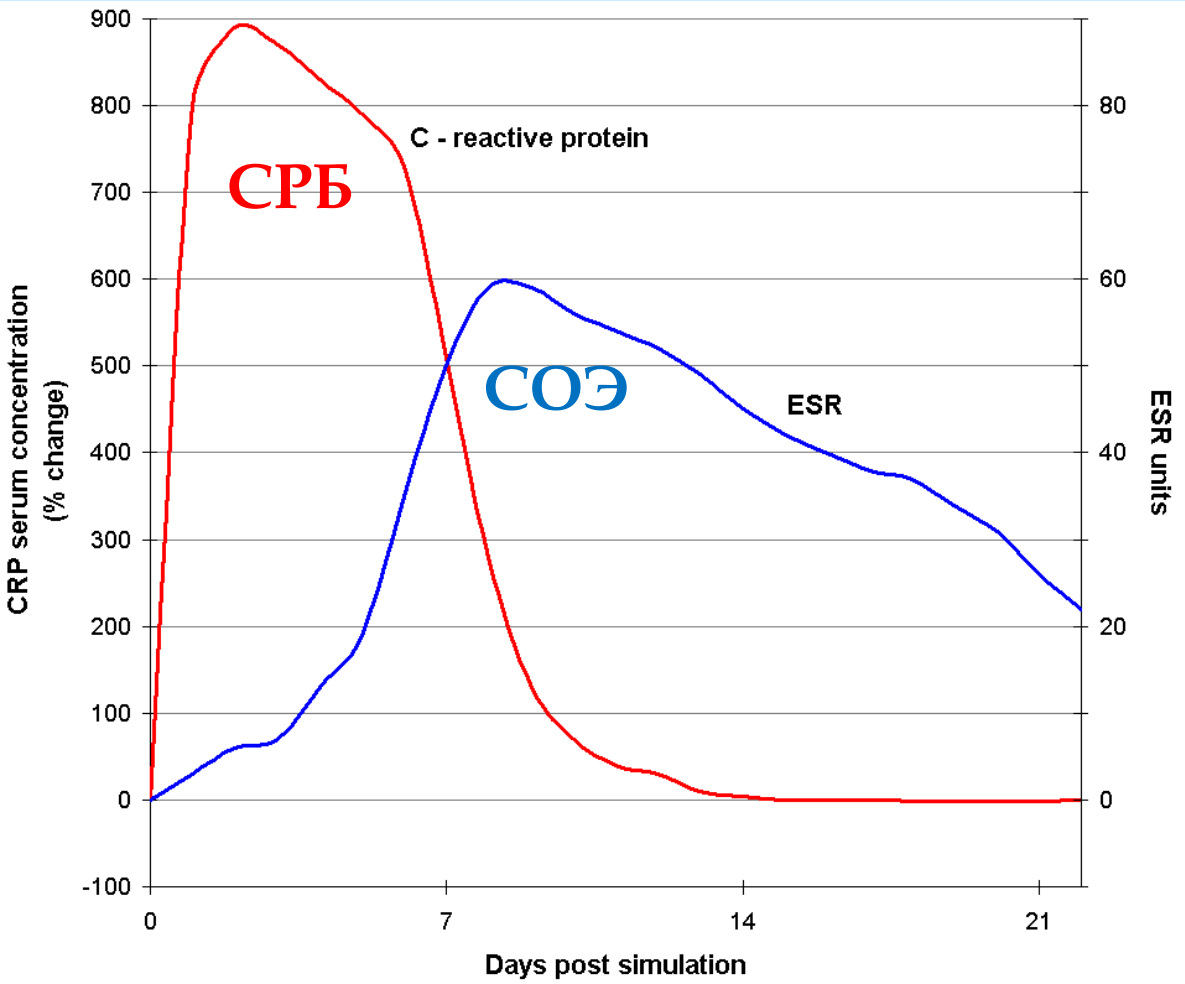


Мониторинг динамики СРБ -
Через 6-8 часов после лечебного воздействия можно получить ответ о его эффективности.
В *чрезвычайных* случаях мониторинг СРБ применяют для выбора наиболее эффективного антимикробного средства

Микробиологическое определение чувствительности микрофлоры к антибиотикам - 2 – 3 суток

Динамика СРБ и СОЭ

СРБ
(% повышения)



Дни после начала воспаления

Уровни СРБ при различных воспалительных процессах

Резко повышаются через 8-12 ч после начала воспаления и снижаются после его окончания

До 10 – 30 мг/л при

- **при вирусных инфекциях, *метастазировании опухолей*, вялотекущих хронических и некоторых системных ревматических заболеваниях,**

До 40-100 мг/л (а иногда и до 200 мг/л) при:

- **бактериальных инфекциях,**
- **обострении некоторых хронических воспалительных заболеваний и повреждении тканей (хирургия, ОИМ, травмы).**

До 300 мг/л и более при

- **ожогах,**
- **тяжелых генерализованных инфекциях,**
- **сепсисе**

Можно ли диагностировать сепсис с помощью СРБ и других белков острой фазы?

Нет.

- **Повышение уровней традиционно применяемых для диагностики воспалений маркеров ОФ,**
- **(СРБ, ИЛ-6, ФНО-альфа и др.) происходит не только при инфекциях,**
- **но и при некрозах тканей (ожоги, травмы, панекреатит, ОИМ) и при**
- **некоторых злокачественных опухолях**

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л): Инфекции

Бактериальные > 50-100

(высокие при инфекции грам-отрицательных бацилл)

Грибковые > 100

Тяжелые вирусные

(SARS - тяжелый острый респираторный синдром,

необходима ИВЛ > 100

Аллергические осложнения инфекций

Острая ревматоидная лихорадка < 150

Узловатая эритема *(Erythema nodosum)*

при идиопатических причинах < 100

при вторичных причинах, таких как туберкулез,

воспалительные заболевания кишечника

пост-стрептококковая инфекция и саркоидоз > 100

Ho KM. Lipman J., An update on C-reacti ve protein for intensivists.
Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л): «Стерильные» воспаления

Острый панкреатит (без некроза) 50-150 в 1-ый день, пик на 3-й день

Кардиохирургия с АИК 50-170, пик на 3-й день

Системная красная волчанка > 100-150

Реакция трансплантат против хозяина < 60

(при присоединении инфекции гораздо выше)

Анти-нейтрофильные антитела,

связанные с системным васкулитом (ANCA associated systemic vasculitis)

< 20 в активной фазе, < 5 при ремиссии

Болезнь Крона < 50

> 50 предсказывает хирургию в течение месяца

Ревматоидный артрит < 100,

> 25 обычно связан с разрушением суставов

Анкилозирующий спондилит > 10

Передозировка фармпрепаратов (напр., серотониновый синдром) >150

Ho KM. Lipman J., An update on C-reacti ve protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

Состояния, связанные с повышенным СРБ (мг/л): Некроз

ИМ < 20 при кардиогенном шоке > 50

Ишемический инсульт < 25

Пульмонарная эмболия > 5

при массивной пульмонарной эмболии > 50

Опухолевая эмболия < 50

Некротизированный панкреатит > 150

повышение в течение 48 ч после начала симптомов

Травмы

Ожоги > 20-90 при инфекции выше

Множественные травмы > 150 в течение недели

Злокачественные опухоли

Лимфома 10-100 при лимфоме В-клеток – выше,

если при химиотерапии СРБ не снижается – плохой прогноз

Лейкоз < 100

Карцинома (напр,. рак легких) < 100

Саркома (напр., гистоцитома) < 50

Ho KM. Lipman J., An update on C-reacti ve protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

Клиническое значение измерения СРБ для критических пациентов

Указание на вероятную инфекцию в кровотоке.

Указание на необходимость микробиологического или ПЦР тестирования инфекций и целесообразность эмпирического назначения антибиотиков

Подозрение на сепсис у пациентов с травмами при СРБ >200 мг/л в течение 3-х дней после травмы

Маркер для стратификации риска перед выпиской из ОИТ, при СРБ >100 мг/л при выписке из ОИТ – повышенный риск повторного помещения в ОИТ или внезапной смерти

Ho KM. Lipman J., An update on C-reacti ve protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

.

Ограничения СРБ как маркера критических состояний

Неспецифичность по отношению к «инфекционному ССВО», сепсису и септическому шоку.

Относительно длинный период полу-жизни (19 ч) и медленное повышение и снижение

Не позволяет дифференцировать:
- бактериальные и тяжелые вирусные инфекции и
- грам-положительные и грам-отрицательные инфекции

Снижается при высоких дозах кортикостероидов

Повышается при терапии ИЛ-2 и трансфузии гранулоцитами донора

Ho KM. Lipman J., An update on C-reacti ve protein for intensivists. Anaesth Intensive Care 2009; 37: 234-241

Прокальцитонин (ПКТ)

- **Предшественник (прогормон)** ***кальцитонина.***

  Кальцитонин – пептидный гормон, синтезируемый преимущественно парафолликуллярными С-клетками щитовидной железы, обладает гипокальциемическим эффектом .

- ***Пре*прокальцитонин (ПреПКТ) - исходный белок, из которого путем протеолиза образуются:**
- **ПКТ,**

  а потом уже из него
- **кальцитонин**

Где и когда синтезируется ПКТ

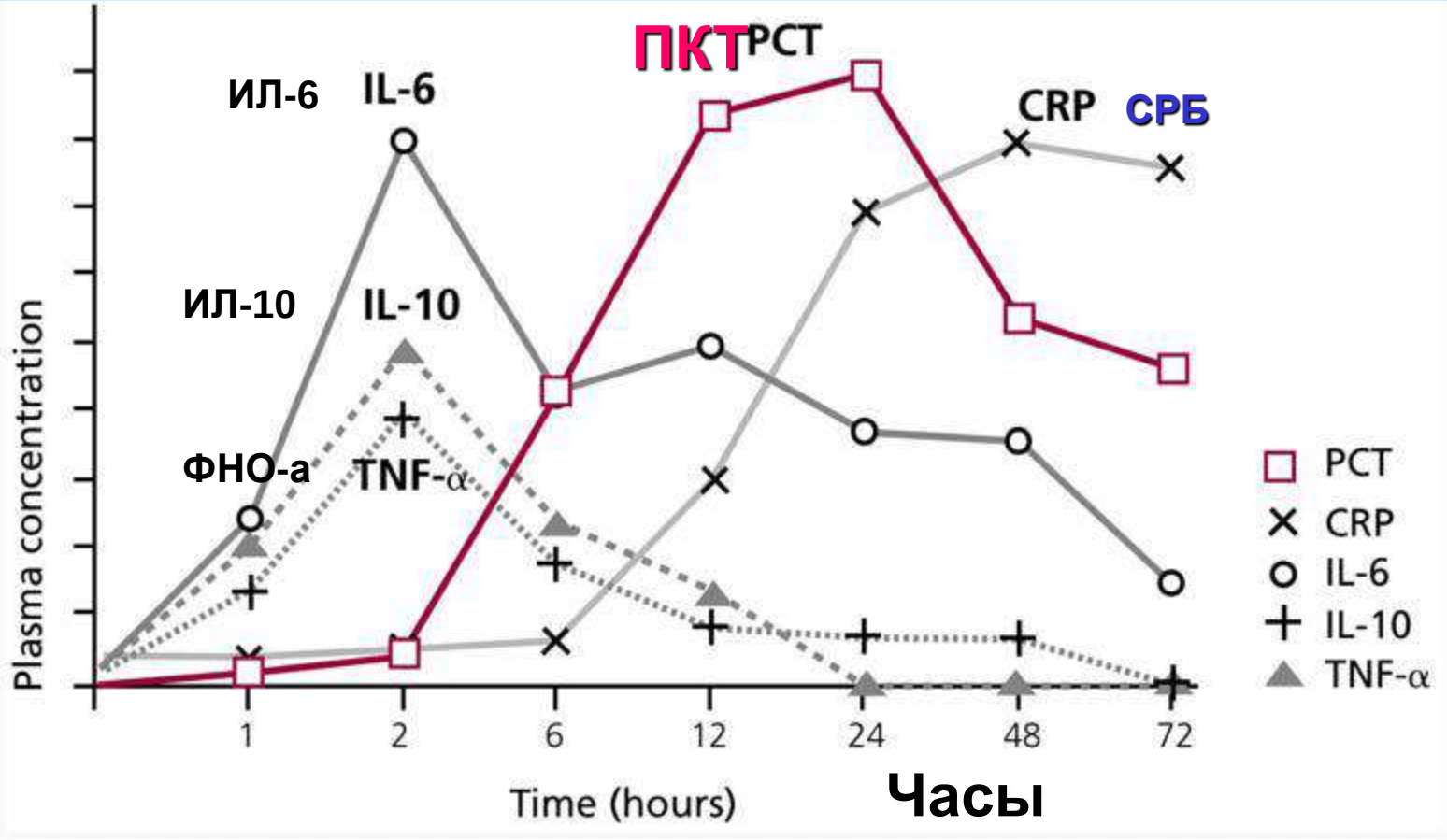
- **При инфекциях ПКТ вырабатывается *вне* щитовидной железы, а именно**
- **а) в различных органах**

(в печени, почках, адипоцитах, мышцах) и

- **б) разными типами клеток.**

- **При воспалении, вызванном бактериями,**
- **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.**

Динамика маркеров 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**

Рекомендации по интерпретации результатов измерений ПКТ

- Умеренно повышенные уровни 0,5-2 нг/мл указывают на возможность сепсиса с малым риском его прогрессирования в тяжелый сепсис.

- Высокие уровни 2-10 нг/мл указывают на большую вероятность сепсиса, имеющего высокий риск прогрессирования в тяжелый сепсис;

- Очень высокие уровни > 10 нг/мл почти всегда вызваны исключительно тяжелым сепсисом или септическим шоком.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- *А. Связанные с инфекциями*
- сепсис с подтвержденной или не подтвержденной бактериальной инфекцией
- состояния, связанные с сепсисом, такие, как панкреатиты,
- явные системные инфекции, которые могут иметь место при пневмонии или пиелонефрите,
- явные системные виремии, тяжелая малярия

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512–1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- *Б. Несвязанные с инфекциями.*
- Ожоги,
- Травмы
- Хирургические вмешательства
- Солнечный удар (тепловой удар).

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512–1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- ***В*. Связанные с пульмонарными заболеваниями.**
- **аспирационные или ингаляционные пневмонии,**
- **синдром респираторного заболевания взрослых (adult respiratory disease syndrome ARDS)**
- **легочная нейроэндокринная гиперплазия, имеющая место при хроническом обструктивном заболевании легких**
- **хронические бронхиты,**

связанные с курением

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512–1525.

Клинические состояния, при которых повышена концентрация ПКТ

- *Г. Связанные со злокачественными опухолями*
- медуллярный тироидный рак,
- мелкоклеточный рак легких,
- немелкоклеточный рак легких (вероятно из-за примеси мелких малигнантных клеток и/или из-за гиперплазии легочных нейроэндокринных клеток, связанной с курением),
- карциноидная опухоль,
- другие нейроэндокринные опухоли (феохромоцитома, опухоль клеток островков панкреатической железы),
- другие, по-видимому, не нейроэндокринные злокачественные образования, такие как рак молочных желез.

Becker K.L., Nylen E.S., White J.C. et al. Clinical review 167: Procalcitonin and the calcitonin gene family of peptides in inflammation, infection and sepsis: a journey from calcitonin back to its precursors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. 89(4): 1512–1525.

Ограничения ПКТ как маркера сепсиса

Повышения, не связанные с системными бактериальными инфекциями:

1. У новорожденных в течение первых 48 ч жизни (физиологическое повышение ПКТ)

2. В первые дни после:

- обширной травмы;

- обширного хирургического вмешательства;

- тяжелых ожогов;

- введения препаратов, стимулирующих образование провоспалительных цитокинов

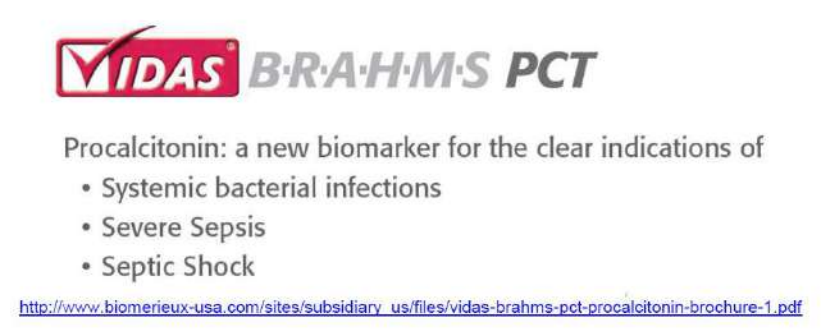
3. У пациентов:

- с длительным кардиогенным шоком;

- с тяжелыми нарушениями перфузии органов;

- с приступами малярии,,

Низкий ПКТ не исключает автоматически наличия бактериальной инфекции, так как может быть связан с ее ранними стадиями

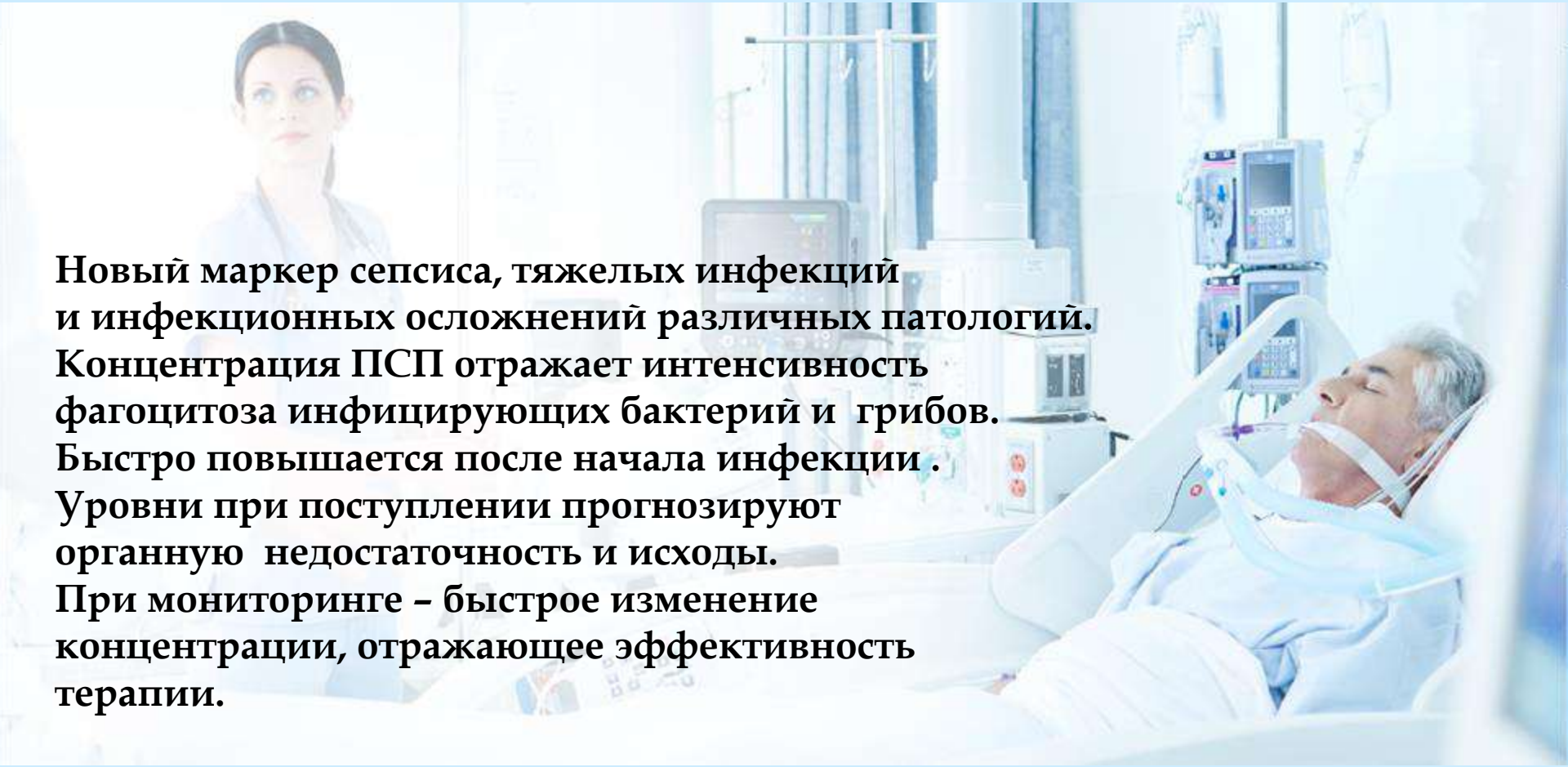


Проблемы, связанные с прокальцитонином

- *«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 отражает динамику сепсиса “on-line”.**

Пресепсин



Новый маркер сепсиса, тяжелых инфекций и инфекционных осложнений различных патологий.
Концентрация ПСП отражает интенсивность фагоцитоза инфицирующих бактерий и грибов.
Быстро повышается после начала инфекции .
Уровни при поступлении прогнозируют органную недостаточность и исходы.
При мониторинге – быстрое изменение концентрации, отражающее эффективность терапии.

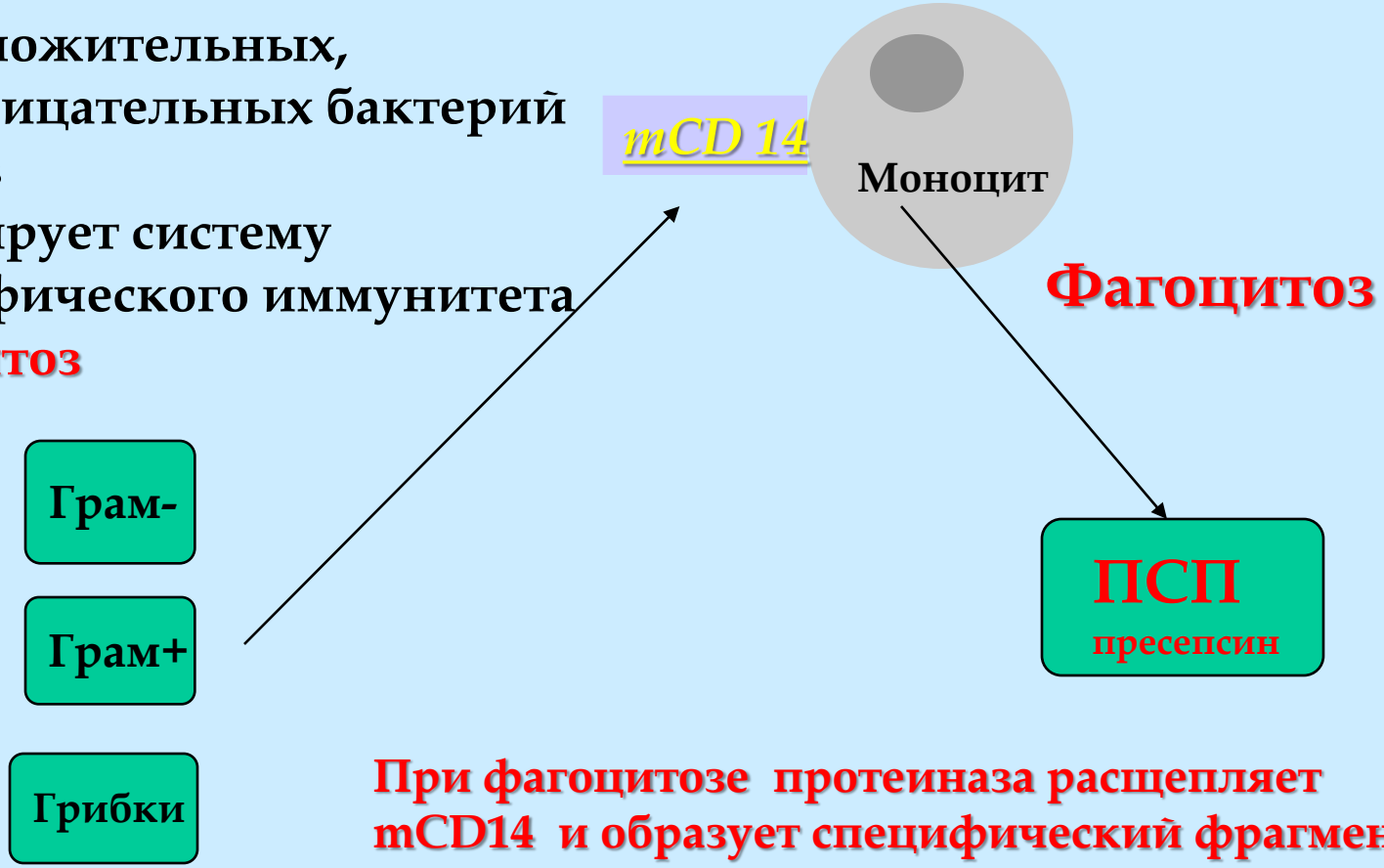
Полностью автоматизированное количественное определение в цельной крови, в плазме, в ликворе, в плевральной жидкости; иммунохемилюминисценция, время анализа – 15 минут.

Пресепсин: маркер активации воспалений, связанных с инфекциями

mCD14 – мембранный рецептор моноцитов

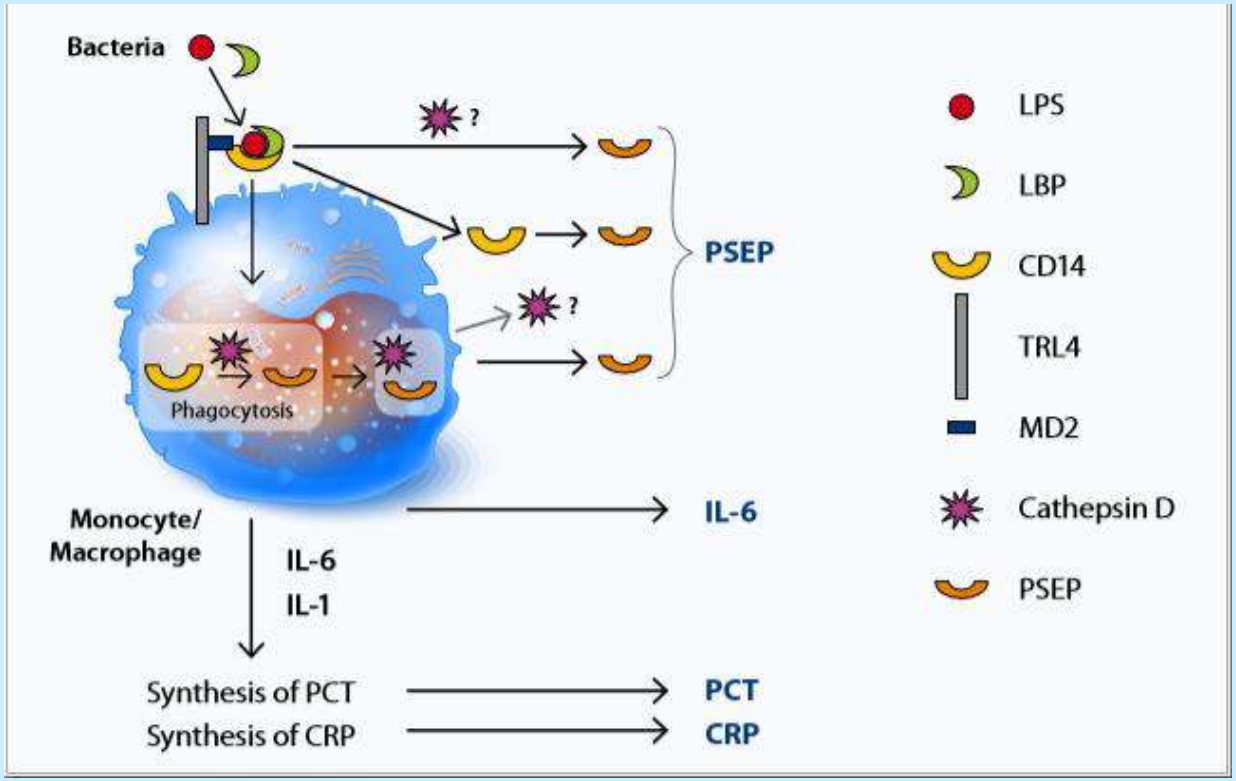
- связывается с компонентами
- грамположительных,
- грамотрицательных бактерий
- грибков

и активирует систему неспецифического иммунитета **и фагоцитоз**



При фагоцитозе протеиназа расщепляет mCD14 и образует специфический фрагмент – пресепсин, который выходит в циркуляцию

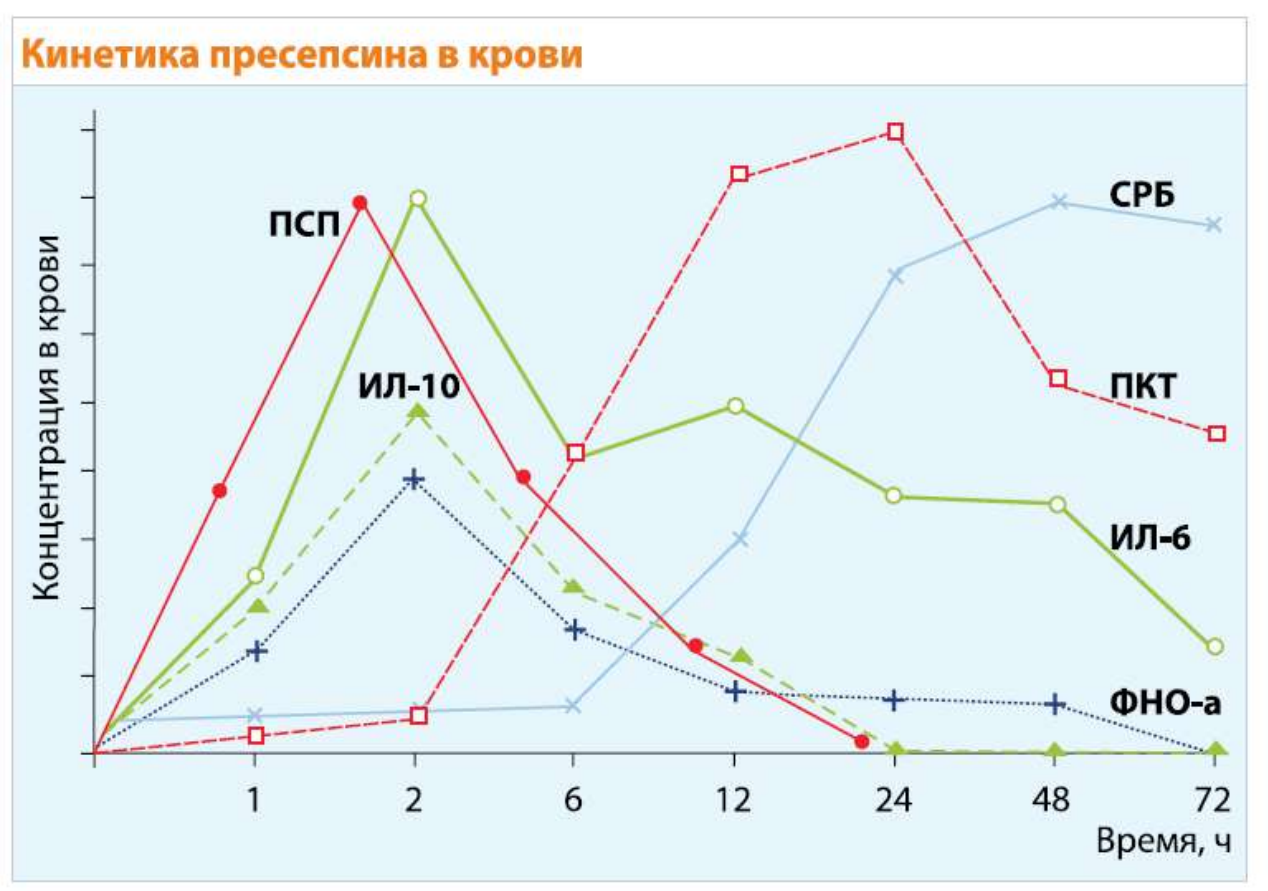
ПСП- маркер реакции врожденного иммунитета на сепсис



«ПСП – маркер начальной фазы системной инфекции. Циркулирующий ПСП – свидетель активации моноцитов-макрофагов в ответ на присутствие патогенов (бактерии, грибки)».

Chenevier-Gobeaux C et al. Presepsin (sCD14-ST), an innate immune response marker in sepsis. Clin Chim Acta. 2015;450:97-103

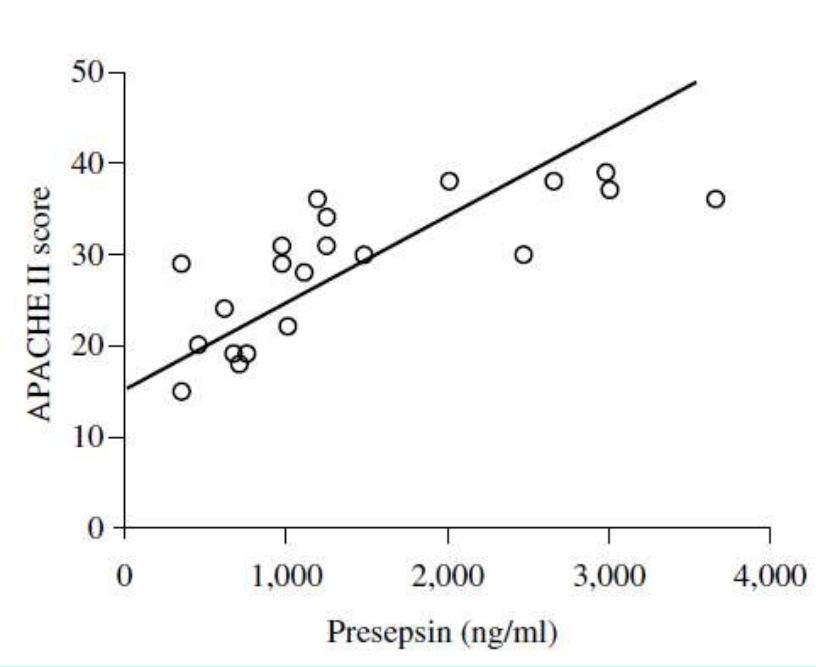
Быстрое повышение ПСП при инциации и развитии сепсиса: *перед* повышением ИЛ-6, ПКТ и СРБ



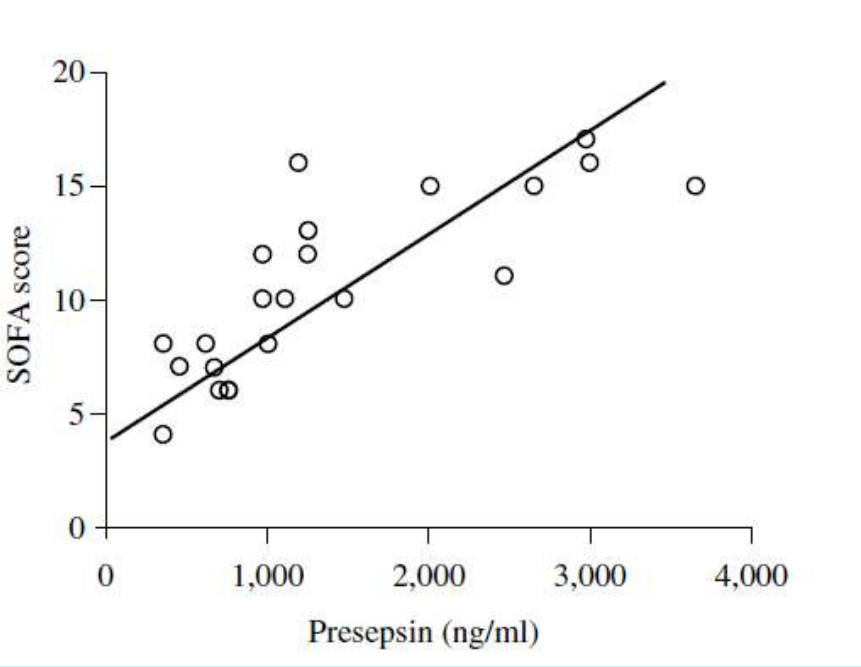
Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272
Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

ПСП повышается паралелльно с повышением значений шкалам APACHE II и SOFA

APACHE II



SOFA



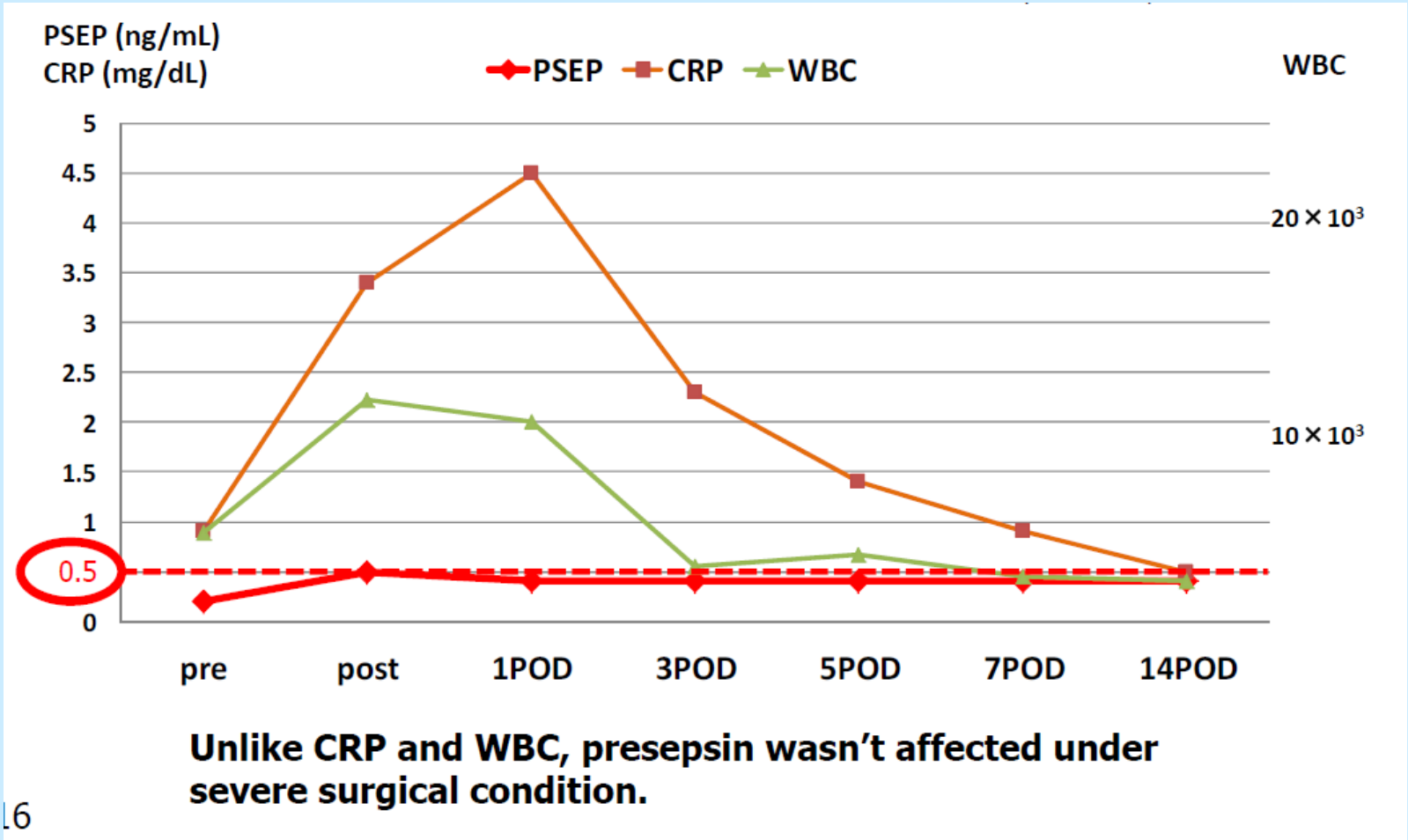
APACHE II - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений

SOFA - шкала оценки органной недостаточности, связанной с сепсисом / Динамическая оценка органной недостаточности

Kojika M, Takahashi G, Matsumoto N, et al: Serum levels of soluble CD14 subtype reflect the APACHE II and SOFA scores. Med Postgrad. 2010; 48: 46-50.

После «стерильной» хирургии ПСП не повышается

Non-infectious spine scoliosis surgery patients (n=12)



Unlike CRP and WBC, presepsin wasn't affected under severe surgical condition.

The result published by G. Takahashi in 2013

Хирургический сепсис

Мониторинг пресепсина при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Трансплантация

Patient	48 h (48 ч)	96 h (96 ч)	144 h (144 ч)	15 d (15 дн.)	Outcome (28 дн.)	
1	985	750	350	/	alive	
2	1,055	1,022*	560	215	alive	
3	898	670	285	/	alive	
4	1,066	1,654*	769	360	alive	
5	4,890	2,500	1,099	502	alive	
6	2,160	2,370*	1,090	423	alive	
7	1,750	889	367	/	alive	
8	1,055	650	210	/	alive	
9	579	325	/	/	alive	
10	877	400	158	/	alive	
11	690	233	/	/	alive	
12	2,340	1,890	780	356	alive	
13	3,560	1,890	1,055	470	alive	
14	1,420	987	670	215	alive	
15	1,789	1,054	578	210	alive	
16	1,245	1,845	/	/	dead	Умер
17	236	971	920	450	alive	
18	1,710	1,599	961	375	alive	
19	2,592	2,671*	1,091	527	alive	
20	2,967	2307	1,786	350	alive	
21	12,068	12,384*	9,635	9,550	dead	Умер
22	4,335	4,200*	4,260	3,970	alive	
23	1,971	1,220	458		alive	
24	1,718	952	497	225	alive	
25	1,495	1,399*	995	/	alive	
26	958	935	725	/	alive	
27	3,251	3,255*	2,850	2,255	dead	Умер
28	894	764	550	/	alive	
29	991	781	560	/	alive	
30	1,380	1,455	788	/	alive	

Абдоминальная хирургия

Patient	48h (48 ч)	96h (96 ч)	144 h (144 ч)	15 d (15 дн.)	Outcome (28 дн.)	
1	578	275	/	/	alive	
2	916	399	250	/	alive	
3	605	388	244	/	alive	
4	1,615	389	266	/	alive	
5	20,000	17,504*	9,395	245	alive	
6	467	970*	528	277	alive	
7	679	2,260*	1270	370	alive	
8	1,220	658	325	/	alive	
9	952	958*	525	210	alive	
10	1,291	1,995	1,070	340	alive	
11	935	725	325	/	alive	
12	3,055	2,990*	2,255	347	alive	
13	764	550	317	/	alive	
14	781	560	330	/	alive	
15	1,055	998*	415	200	alive	
16	9,987	9,955*	9,588	10,500	dead	Умер
17	625	485	274	/	alive	
18	444	275	/	/	alive	
19	488	399	250	/	alive	
20	821	888*	444	176	alive	

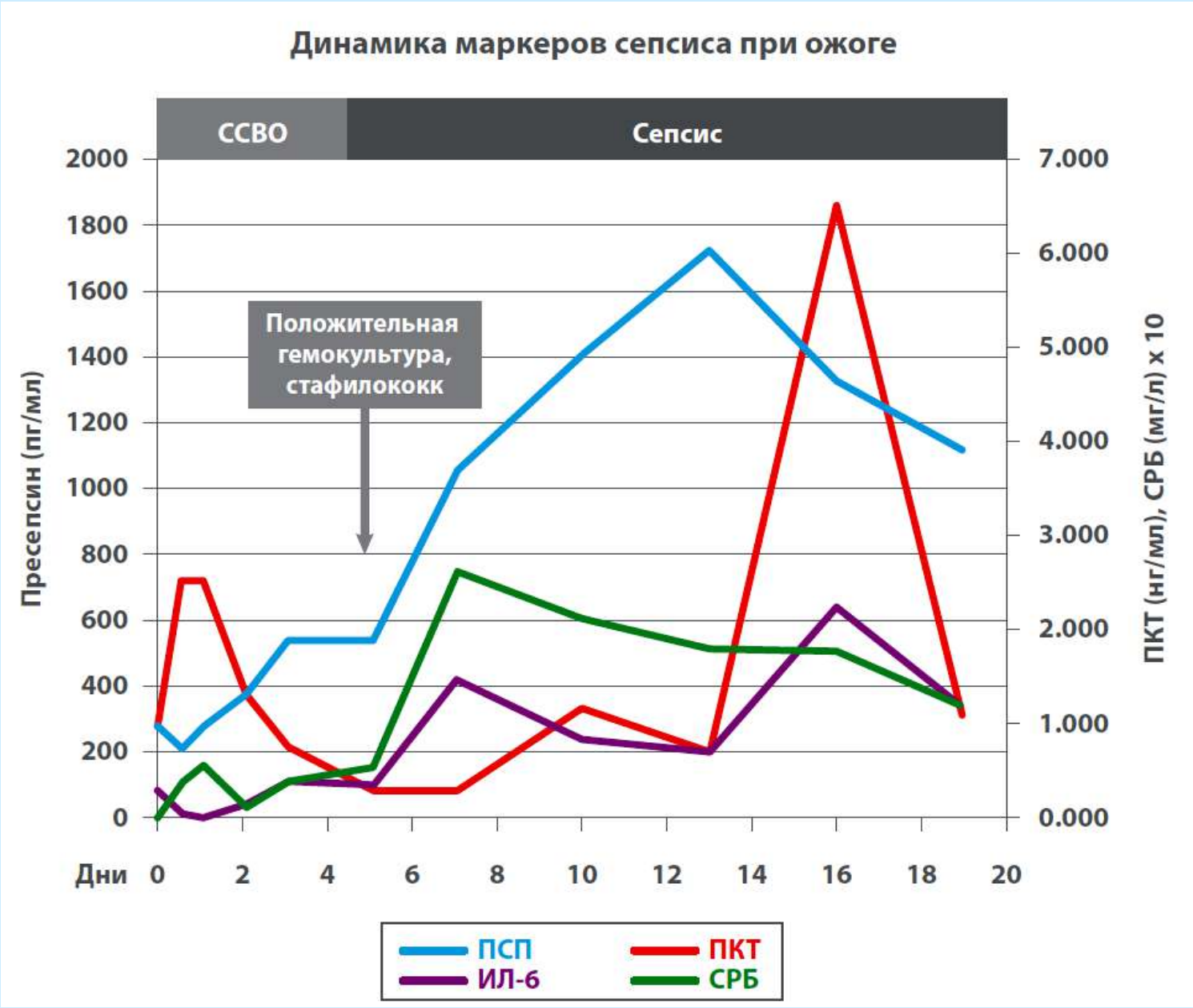
*Patient changed antibiotic treatment.

«ПСП – ранний индикатор бактериальной инфекции. **Через 15 мин после взятия крови, измеренные уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии симптомов тяжелого сепсиса.**

Значения ПСП перед, после хирургии и в после-операционный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса.

ПСП имеет 100% чувствительность к инфекции, подтвержденной гемокультурами».

Novelli G et al., Pathfast Presepsin Assay for Early Diagnosis of Bacterial Infections in Surgical Patients: Preliminary Study. Transplant Proc. 2013 Sep;45(7):2750-3

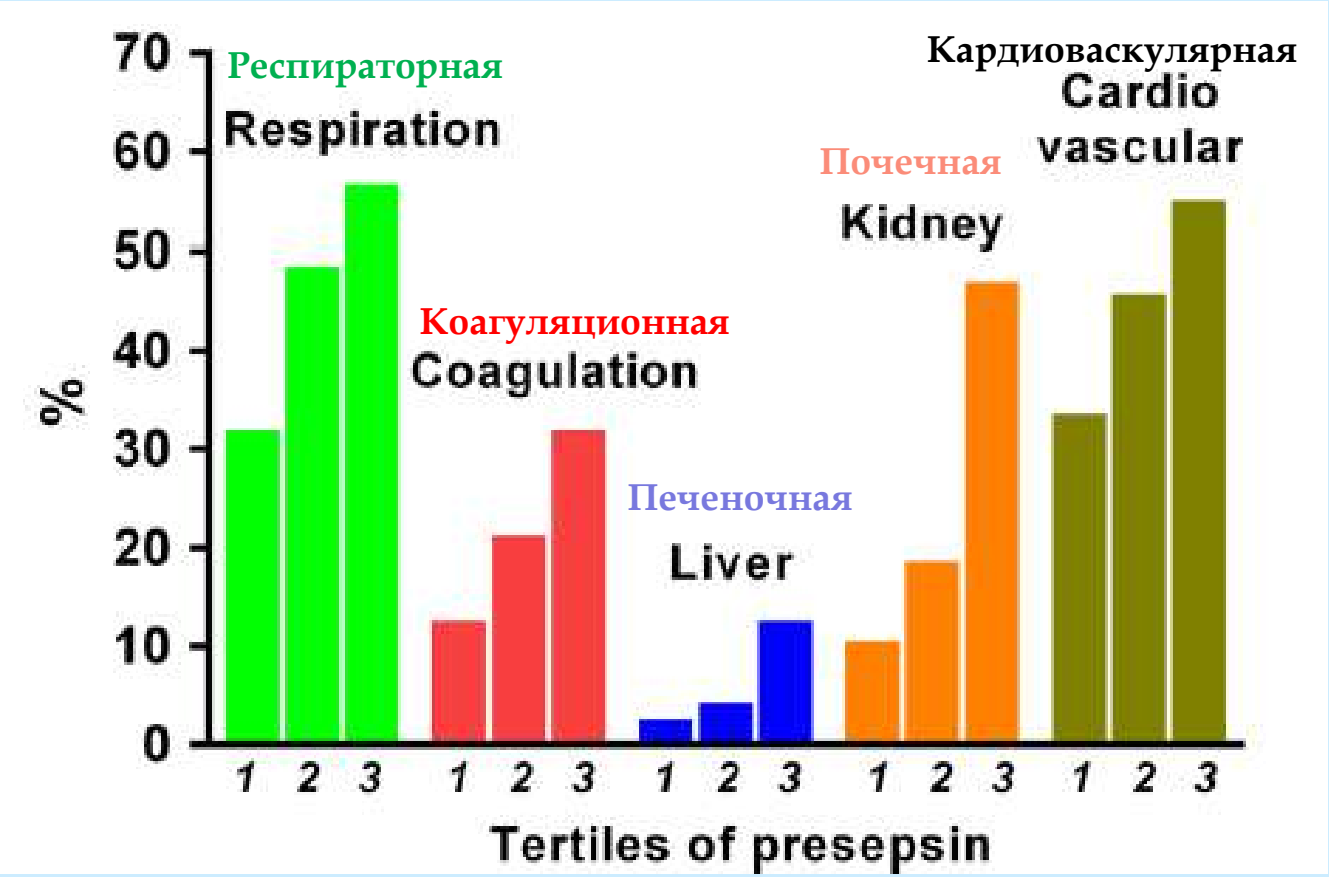


Shozushima T, Takahashi G, Matsumoto N et al. Usefulness of presepsin (sCD14-ST) measurements as a marker for the diagnosis and severity of sepsis that satisfied diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome. J Infect Chemother. 2011;17(6):764-9

ПСП при поступлении - предиктор развития органной недостаточности

ПСП терцили, (пг/мл:) 1. <597; 2. 597–1397; 3. >1397

Пациенты с органной недостаточностью



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

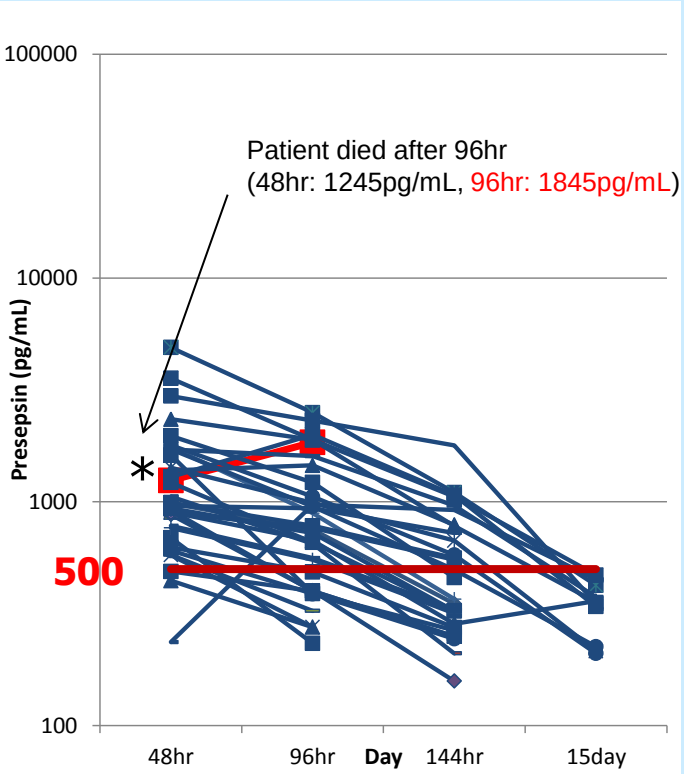
ПСП в мониторинге: быстрый и адекватный ответ на эффективность антибиотикотерапии.

Время полу-жизни в крови: ПСП – 30 мин – 1 ч, ПКТ - 25-30 ч.

Трансплантация и абдоминальная хирургия, положительные гемокультуры

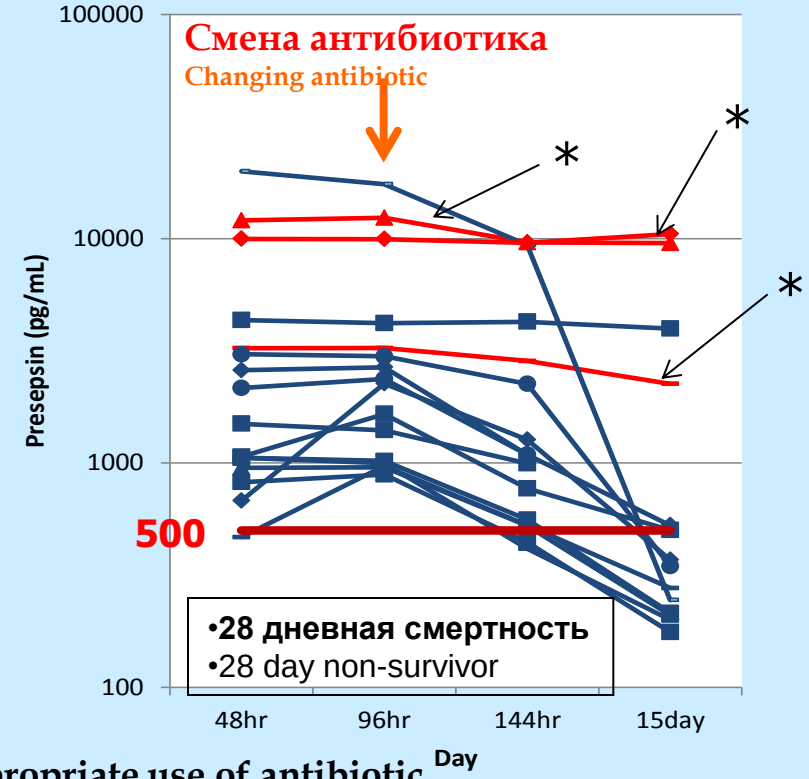
A) Оптимальный антибиотик

Patient group administrated
with optimal antibiotics (n=34)



B) Смена антибиотика

patient group changed Antibiotics（n=16）

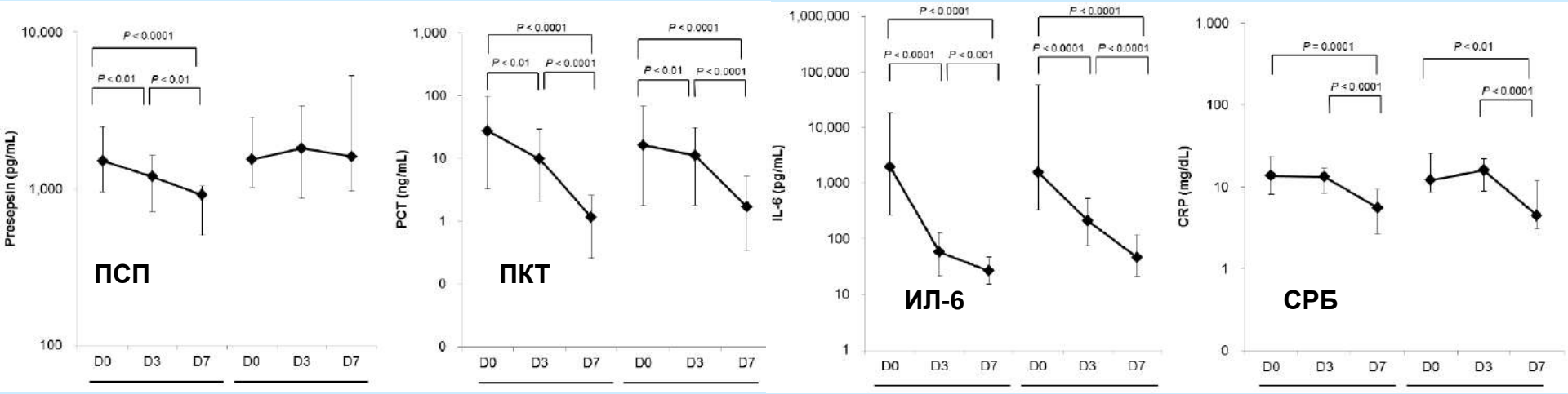


Presepsin values decreased by the appropriate use of antibiotic

Transplant Proc. 2013 Sep;45(7):2750-3.

Динамика ПСП, ПКТ, ИЛ-6 и СРБ у пациентов с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом согласно шкале SOFA

103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,
3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок
Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы
с благоприятным и неблагоприятным прогнозом
Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6 СРБ при поступлении, на 1, 3, 5 и 7 день.



Благо-приятный	Неблаго-приятный	Благо-приятный	Неблаго-приятный	Благо-приятный	Неблаго-приятный	Благо-приятный	Неблаго-приятный

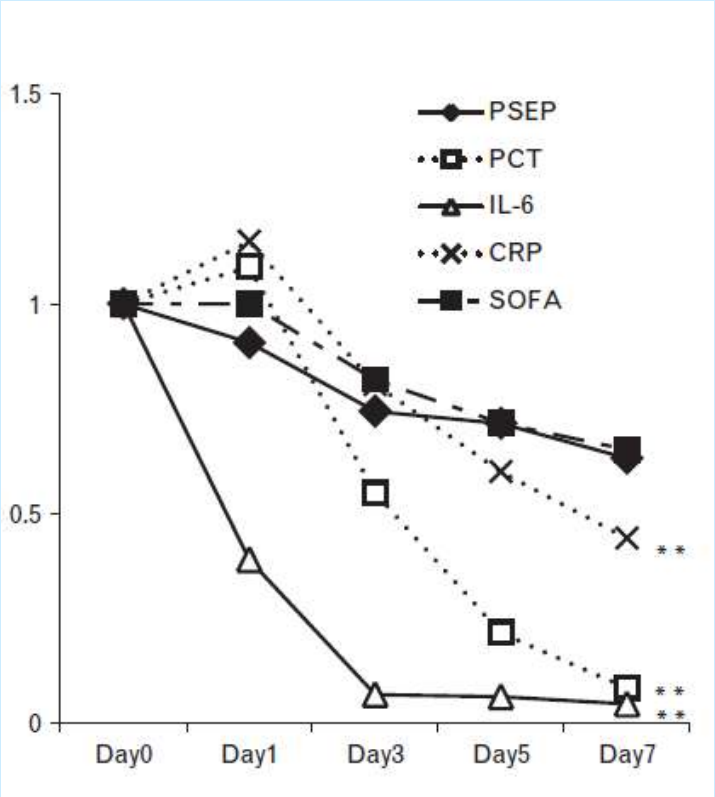
Endo S et al Presepsin as a powerful monitoring tool for the prognosis and treatment of sepsis: A multicenter prospective study. J Infect Chemother. 2013 Dec 1

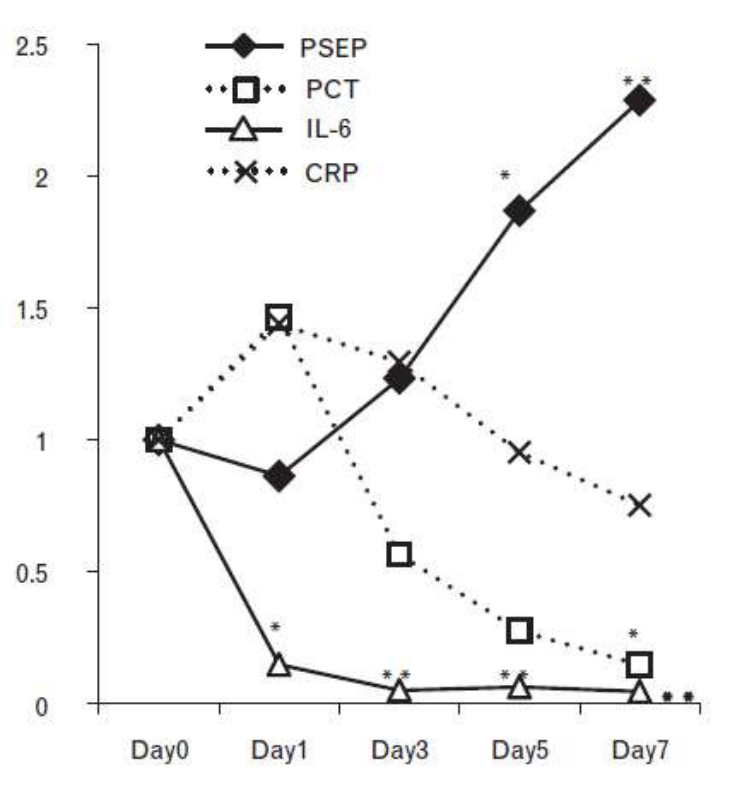
Динамика ПСП, ПКТ, СРБ, ИЛ-6 и баллов по шкале SOFA

У выживших

У не выживших

Относительная концентрация маркера (медиана)





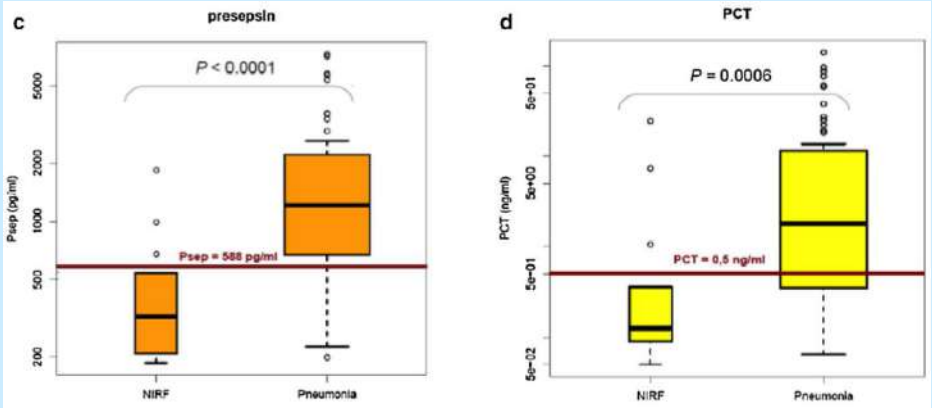
Только уровни ПСП отражают реальную динамику тяжести сепсиса и коррелирует со значениями SOFA

Takahashi G et al. Presepsin in the prognosis of infectious diseases and diagnosis of infectious disseminated intravascular coagulation: A prospective, multicentre, observational study. Eur J Anaesthesiol. 2014 Nov 9. [Epub ahead of print]

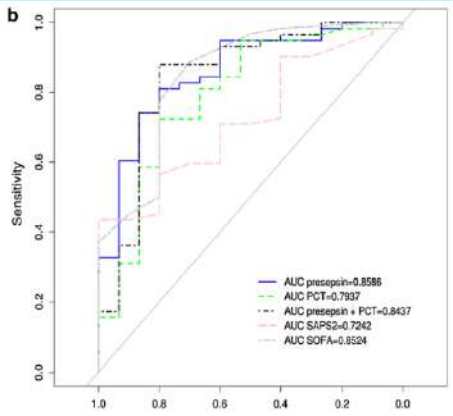
ПСП - маркер

- пневмонии;
- гнойно-септических осложнений острого панкреатита;
- глубоких перипротезных инфекций;
- инфекционного эндокардита;
- оценки тяжести острого холангита;
- диагностики и прогнозирования инфекционных осложнений цирроза печени;
- сепсиса и септического шока у онкологических пациентов с агронулоцитозом;
- микробной транслокации при инфекции ВИЧ-1 и коинфекции ВИЧ-1+ВГС

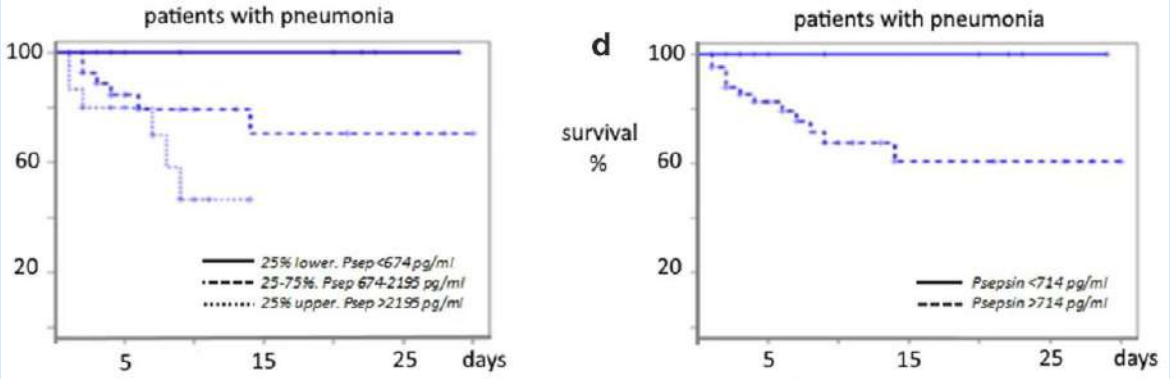
ПСП – диагностический и прогностический маркер тяжелой внебольничной пневмонии (ТВП)



Уровни ПСП и ПКТ



ПСП – самая высокая чувствительность и специфичность



Выживаемость в зависимости от исходного ПСП

14 больных с неинфекционной острой респираторной недостаточностью,
ПСП - 322 (231–534) пг/мл
58 - с ТВП
ПСП - 1209 (674–2195) пг/мл

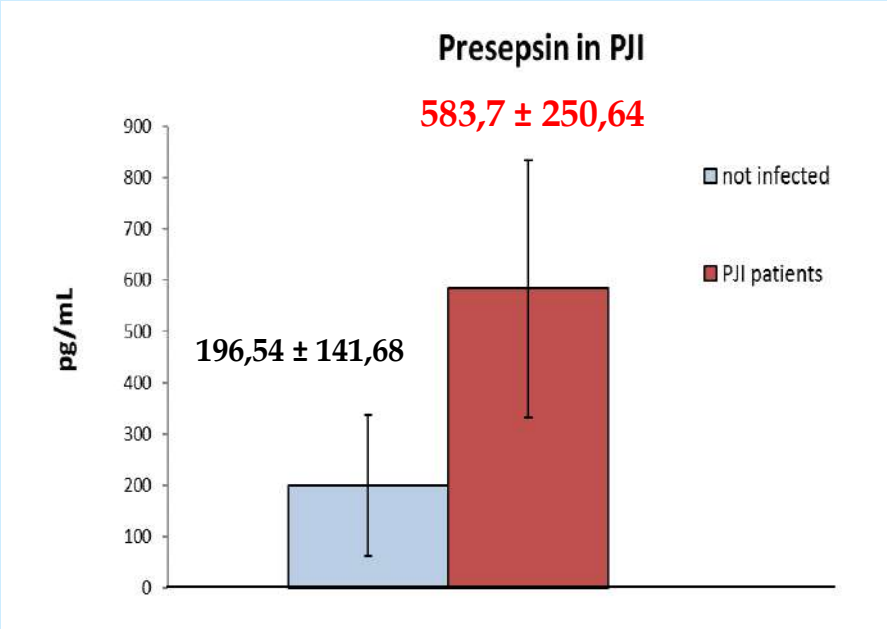
Klouche K et al. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. Ann. Intensive Care (2016) 6:59

Пресепсин – маркер ранней маркер диагностики и мониторинга глубоких перипротезных инфекций

Развитие ГПИ – причина тяжелой инвалидизации, является облигатным показанием к ревизионному эндопротезированию.
Терапия ГПИ: неоднократные операции, длительные госпитализации, дорогие антибиотики, крайне дорогостоящие ревизионные протезы

ПКТ не пригоден для диагностики ГПИ
Drago L et al Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(2):433-40.

ПСП при развитии ГПИ после эндопротезирования



AUC ROC - 0.926

MARAZZI MG. New Biomarkers in the Clinical Process of Prosthetic Joint Infection, TESI DI DOTTORATO DI RICERCA, 2017, 77 pages.

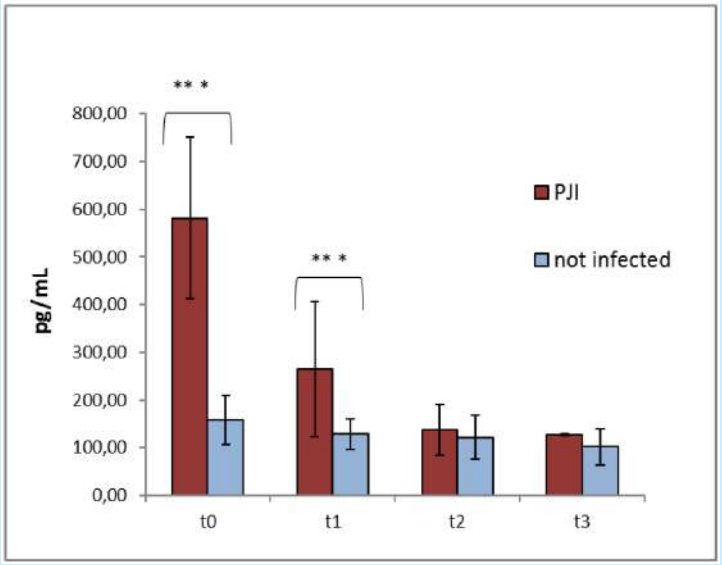
Пресепсин – маркер ранней маркер диагностики и мониторинга глубоких перипротезных инфекций

ПСП маркер:

- **для рутинного мониторинга после первого эндопротезирования с целью первичного раннего выявления ГПИ и проведения незамедлительной антибиотикотерапии для предотвращения Ревизионного эндопротезирования.**

- **для рутинного мониторинга после ревизии эндопротеза с целью раннего выявления вторичного инфицирования**

Динамика ПСП после ревизионного эндопротезирования



T0 - перед хирургией ; T1 - через 48 ч;
T2 – через 1 мес.; T3 - через 3 мес.

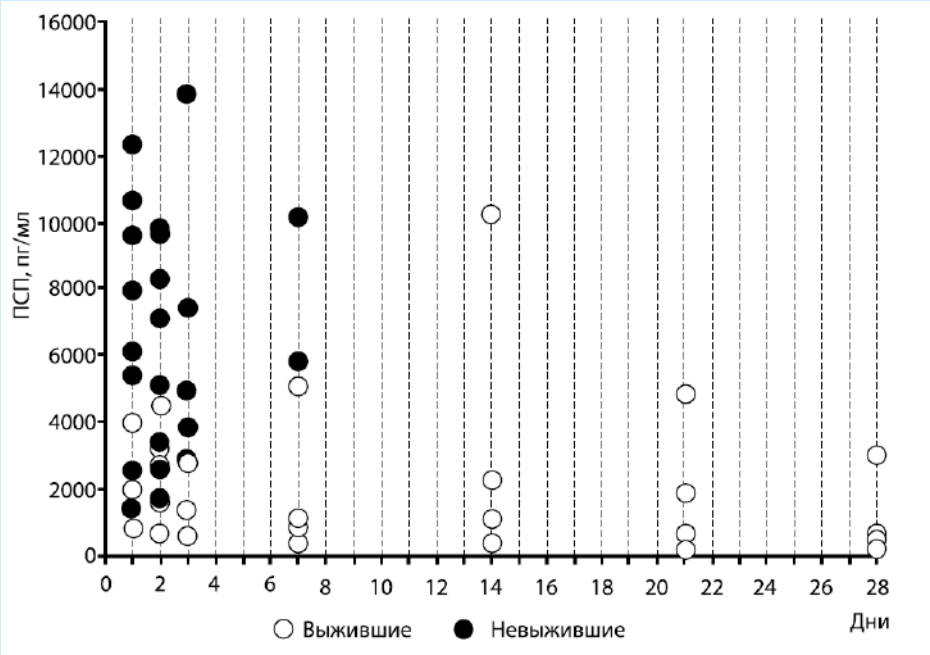
MARAZZI MG. New Biomarkers in the Clinical Process of **Prosthetic Joint Infection.**
TESI DI DOTTORATO DI RICERCA, 2017, 77 pages.

ПСП в диагностике и мониторинге септических осложнений онкологических заболеваний

Диагностическое значение ПСП у онкогематологических септических пациентов с лейкопенией

27 онкогематологических пациентов с лейкопенией (лейкоциты < 0,5×10⁹/л)
15 – септический шок, 12 – без инфекций.
Уровни ПСП (пг/мл, дни)
У выживших и невыживших:
1-ый день – достоверно не различались
2-ой - 2208 против 4790,
3-ий – 2085 против 4920,
7-ой - 993 против 7972.
Уровни ПСП коррелировали с
- уровнями ИЛ-6, СРБ,
- баллами по SOFA и APACHE II,
не коррелировали с ПКТ
и количеством лейкоцитов.

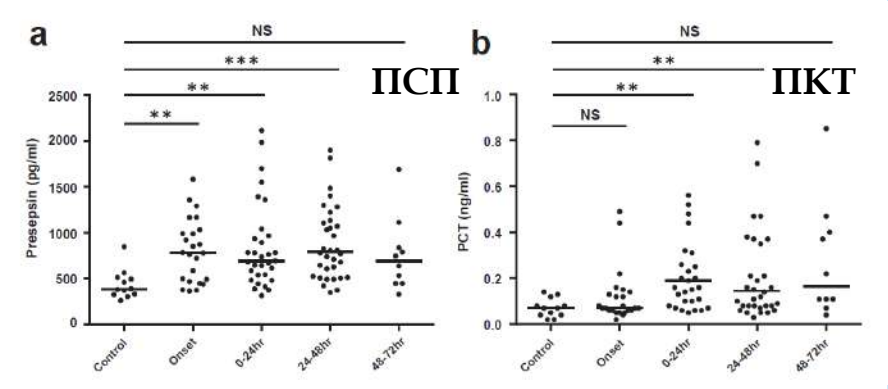
«Несмотря на лейкопению, плазменные уровни ПСП могут применяться для оценки тяжести септического шока и дисфункции органов"



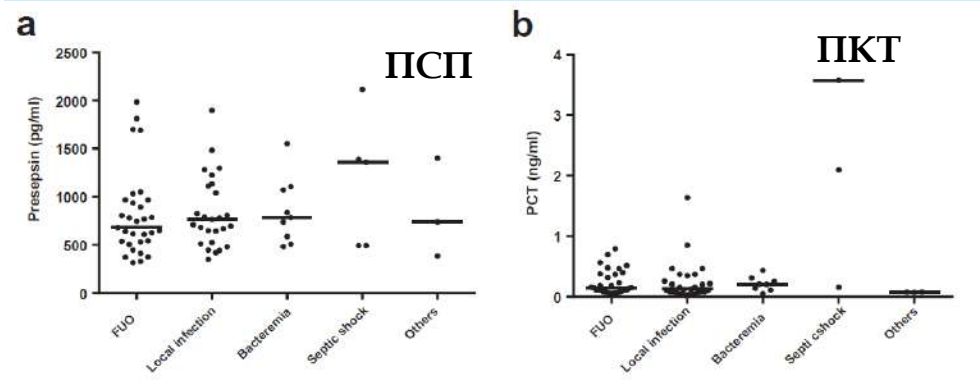
Makarova P, Galstyan G, Krechetova A et al. USEFULNESS OF PRESEPSIN (PSP) FOR ASSESSMENT OF SEPSIS IN LEUKOPENIC PATIENTS (PTS). 27th ANNUAL CONGRESS ESICM LIVES—BARCELONA, SPAIN—27 SEPTEMBER–1 OCTOBER 2014. Abstract 0054

Диагностическое знчение ПСП у пациентов с гематологическими нарушениями и фебрильной нейтропений

Динамика ПСП и ПКТ при развитии фебрильной нейтропении



Уровни ПСП и ПКТ при: лихорадке неясного генеза, локальной инфекции, бактериемии, септическом шоке



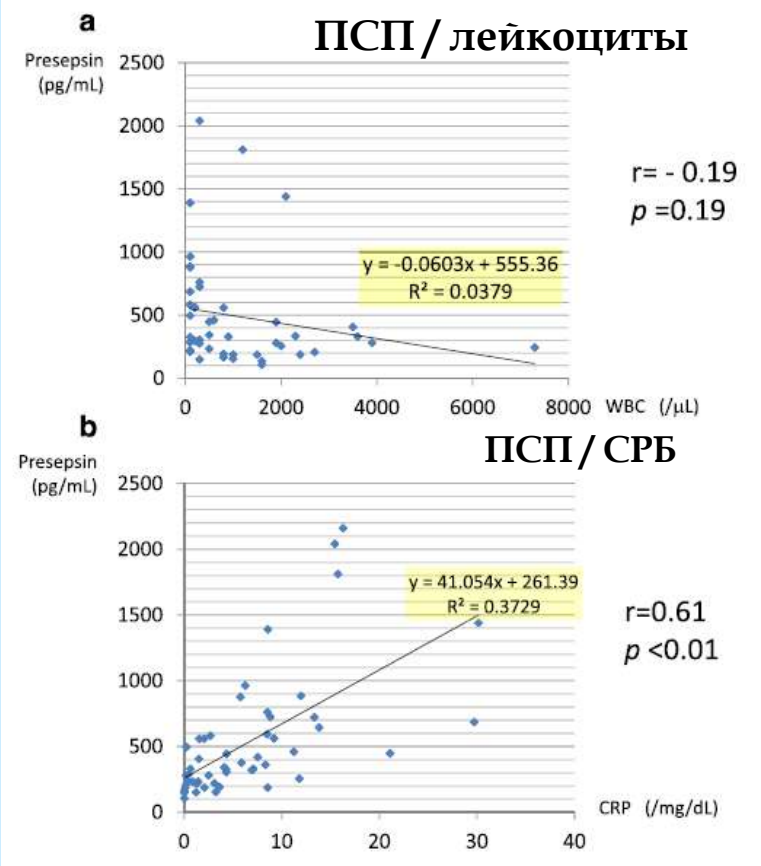
Контроль – перед химиотерапией

Acute leukemia, Myelodysplastic syndrome, Malignant lymphoma, others.
Treatment: Chemotherapy, Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, Autologous hematopoietic stem cell transplantation

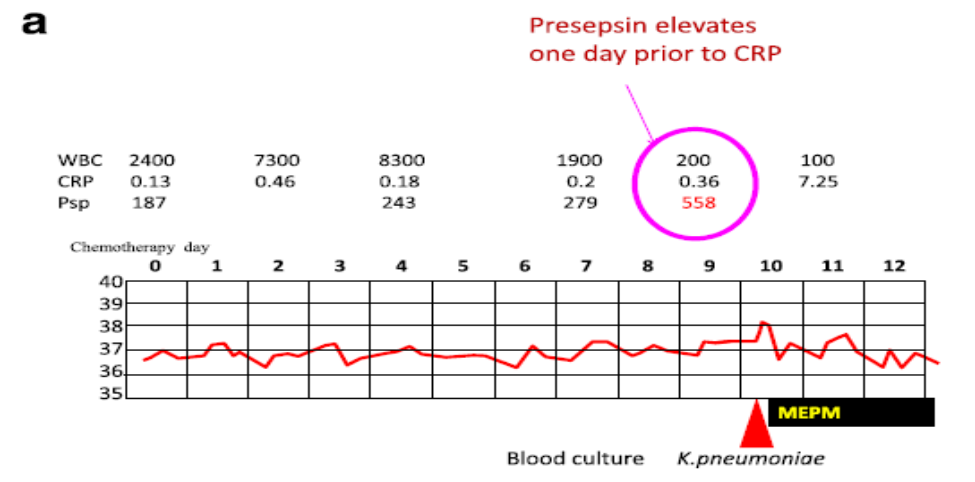
При фебрильной нейтропении ПСП может быть более ранним и чувствительным индикатором бактериальной инфекции, чем ПКТ

Koh H et al. Diagnostic value of levels of presepsin (soluble CD14-subtype) in febrile neutropenia in patients with hematological disorders. J Infect Chemother (2016) Jul;22(7):466-71. ,

ПСП - ранний диагностический маркер тяжелой фебрильной нейтропении у онкогематологических пациентов



Показательный клинический случай. ПСП повышается на день раньше, чем СРБ



«ПСП надежный макер ФН даже при массивной химиотерпии и очень низком количестве лейкоцитов»

Koizumi Y et al. Plasma presepsin level is an early diagnostic marker of severe febrile neutropenia in hematologic malignancy patients. BMC Infect Dis. 2017 Jan 5;17(1):27

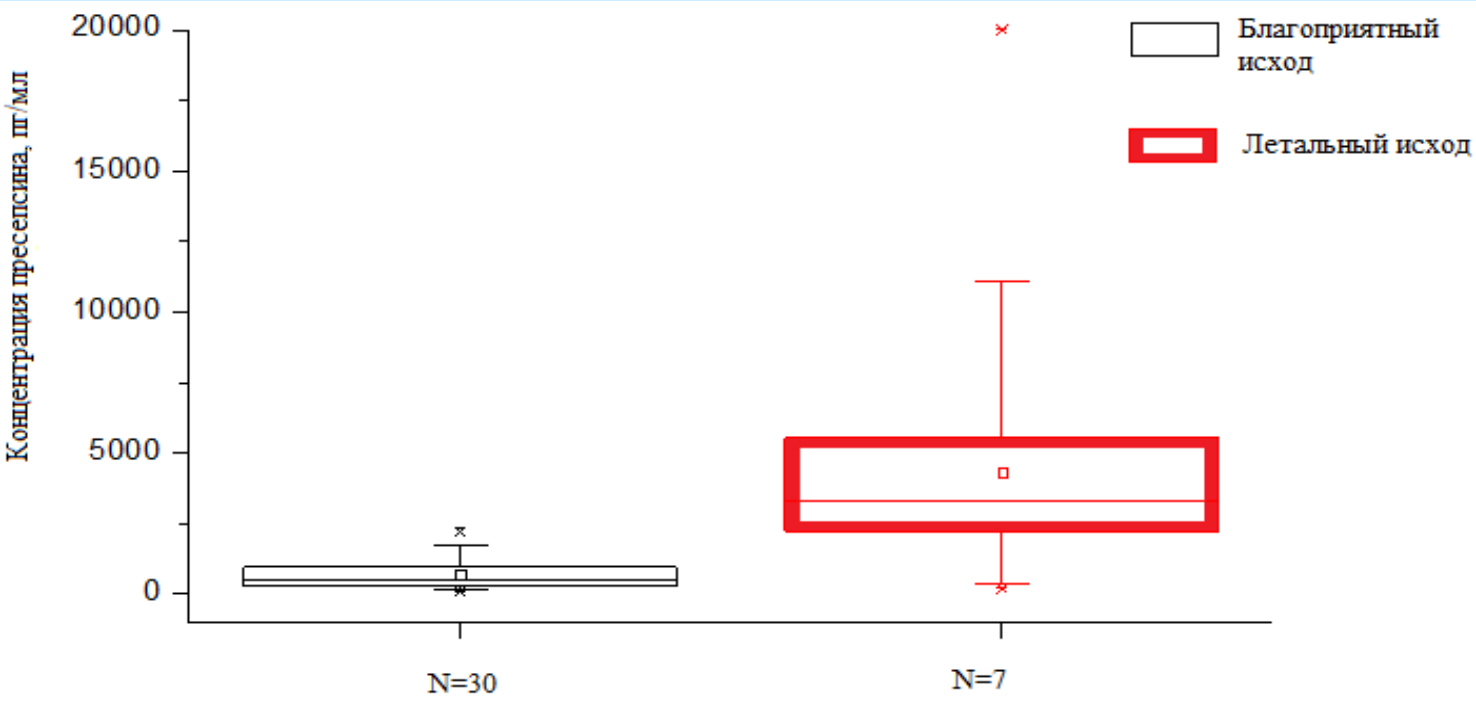
ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ РОЛИ ПРЕСЕПСИНА У ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ

Головня Е.Г., Сотников А.В., Салтанов А.И., Байкова В.Н.

Научно-исследовательский институт детской онкологии и гематологии Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва.

«Качество лабораторных исследований – условие безопасности пациентов»
XXI Всероссийская научно-практическая конференция,
Симпозиум: «Пресепсин: ранняя диагностика сепсиса и тяжелых инфекционных осложнений»
Москва 22 марта 2016 г.

Уровни ПСП для прогнозирования исходов сепсиса у педиатрических пациентов с онкопатологией



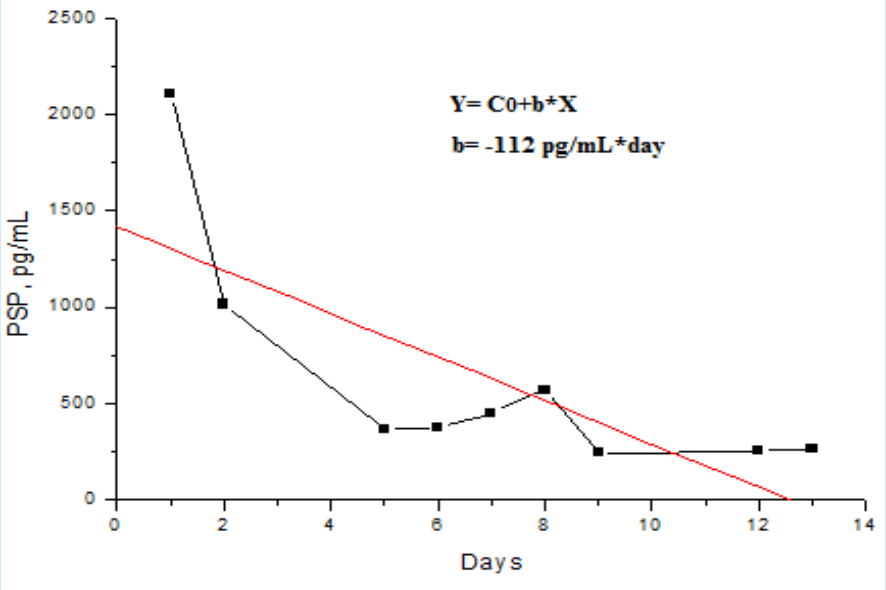
PSEP (средний уровень) 691 пг/мл **4313 пг/мл**

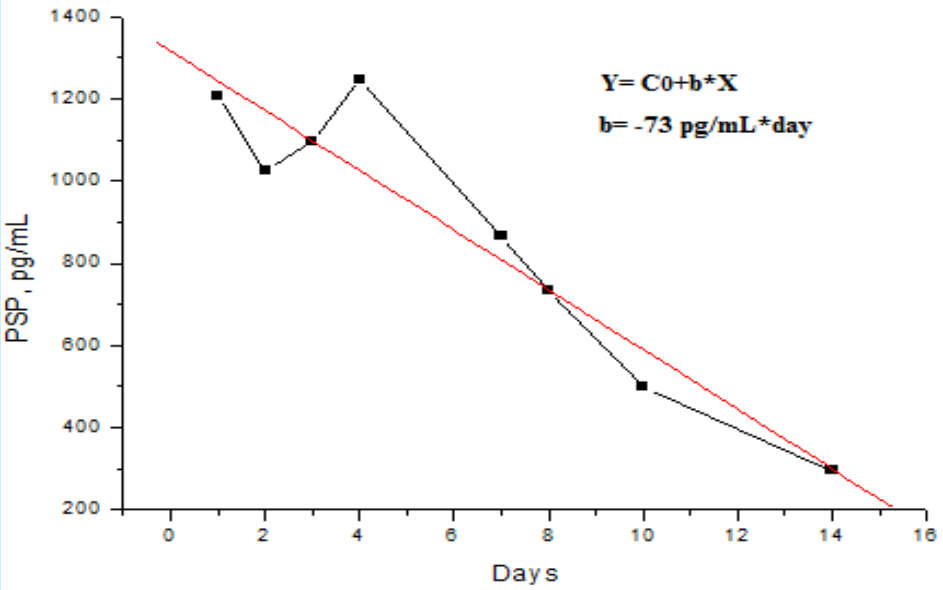
Головня Е.Г и сотр. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296.

Динамика ПСП у педиатрических пациентов с благоприятным исходом сепсиса

(linear approximation assessment)

b–коэффициент (Дельта) изменения ПСП – пг/мл/день





Patient K.
Ds.: Ewing's sarcoma of shin-bone.
Complications: severe sepsis, bilateral pneumonia, multi-organ failure.

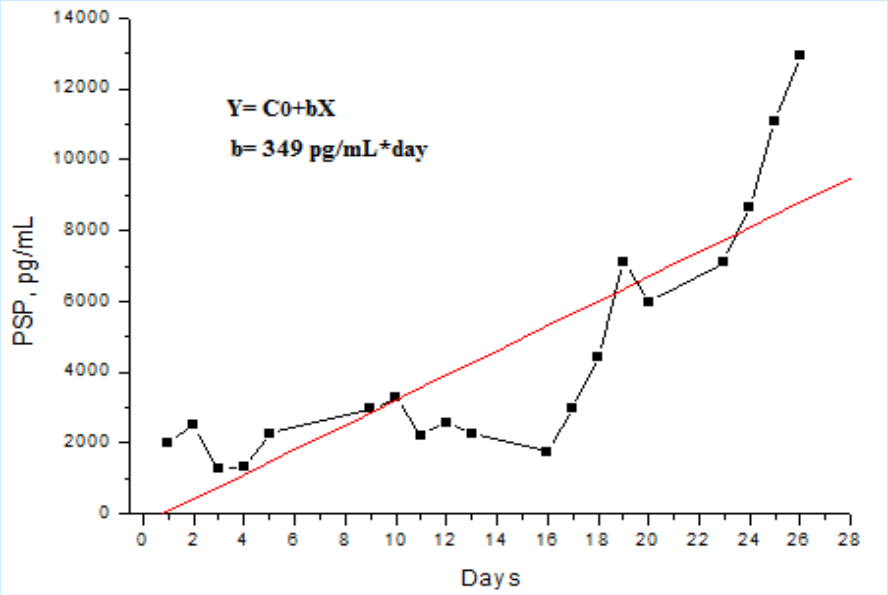
Patient S.
Ds.: Ewing's sarcoma of shin-bone.
Complications: infection of endoprosthesis.

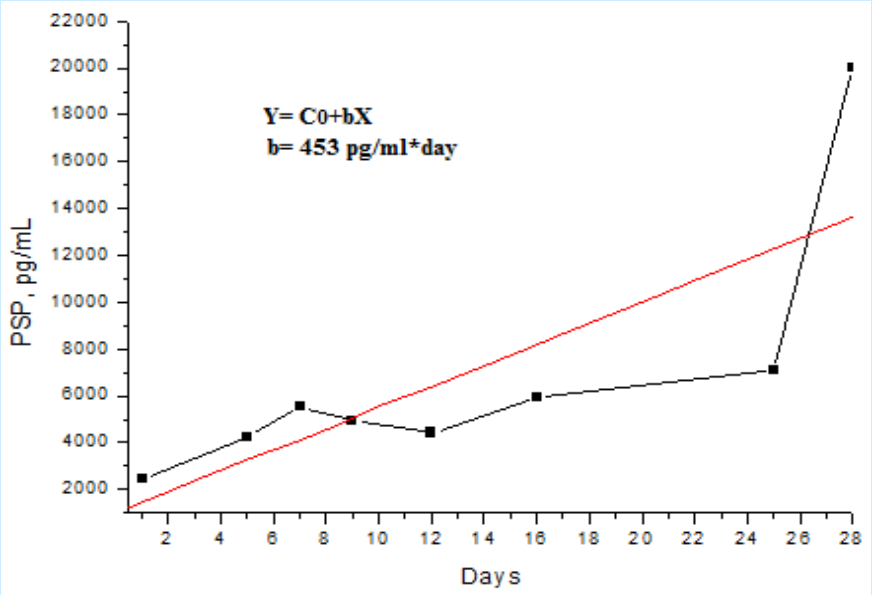
Головня Е.Г и сотр. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296

Динамика ПСП у педиатрических пациентов с неблагоприятным исходом сепсиса

(linear approximation assessment)

b–коэффициент (Дельта) изменения ПСП – пг/мл/день



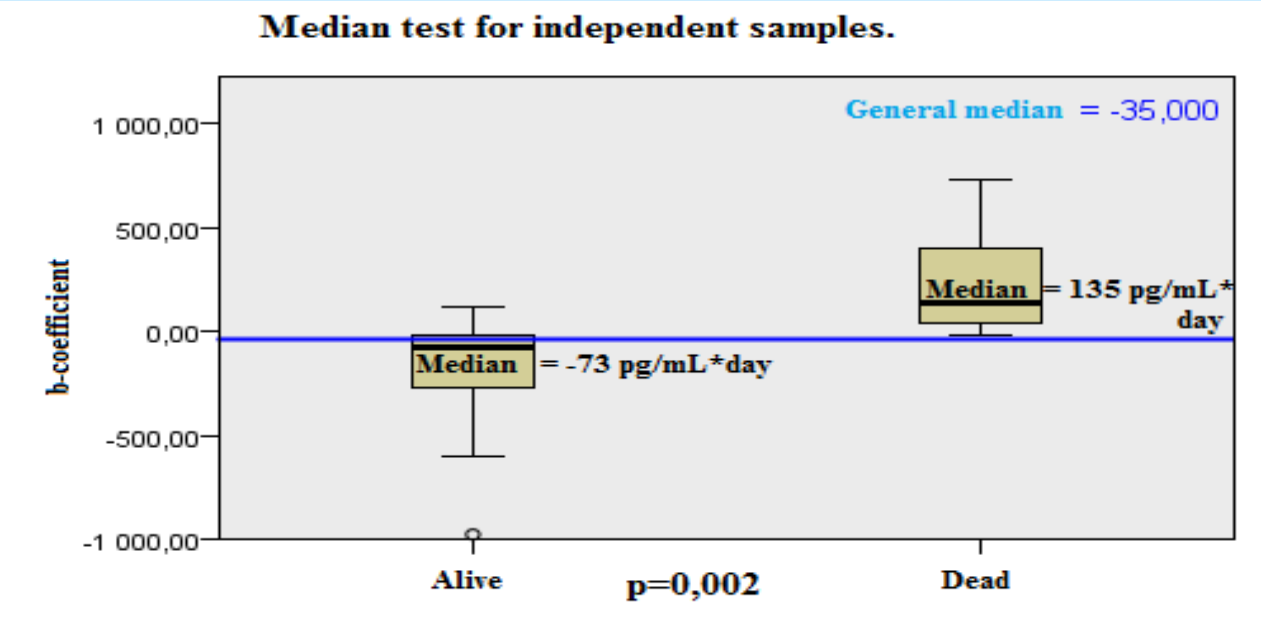


Patient K.
Ds.: Primitive Neuroectodermal Tumor of temporal.
Complications: sepsis, septic shock (*S. haemoliticus*, fungi); acute graft-versus-host disease.

Patient S.
Ds.: medulloblastoma of cerebellopontine angle.
Complications: acute graft-versus-host disease, disseminated intravascular coagulation syndrome, multi-organ failure.

- **Головня Е.Г и сотр. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296**

Значения дельты ПСП предсказывают исходы сепсиса (p=0,002)



Выжившие n=22;
Не выжившие; n=8.

Для ПКТ и ПСП достоверной корреляции между значениями дельты и исходами сепсиса не обнаружено (ПСТ, p=0,08; СРБ, p=0,432)

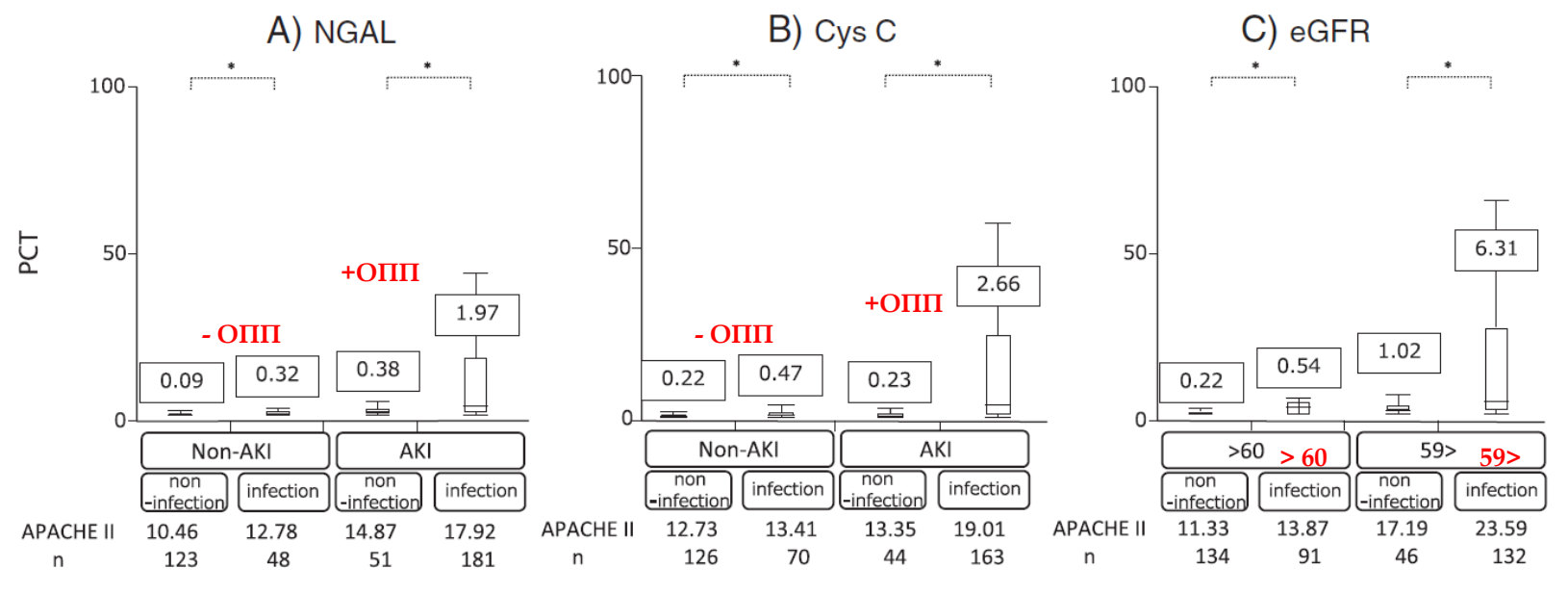
Головня Е.Г и сотр. Оценка прогностической значимости маркеров воспаления у детей с онкопатологией. Онкопедиатрия. 2016;3(4):292–296

При остром повреждении почек и отсутствии инфекции уровни ПКТ и ПСП повышаются из-за снижения клиренса

Пограничные уровни ПКТ (нг/мл) для диагностики сепсиса при ОПП

91 пациент, ОПП определяли согласно:

	NGAL ≥ 150 нг/мл,	Цистатин С ≥ 0,98 мг/л,	СКФ < 60 мл/мин (кр.)
ПКТ cut-off	1,97	2,66	6,31

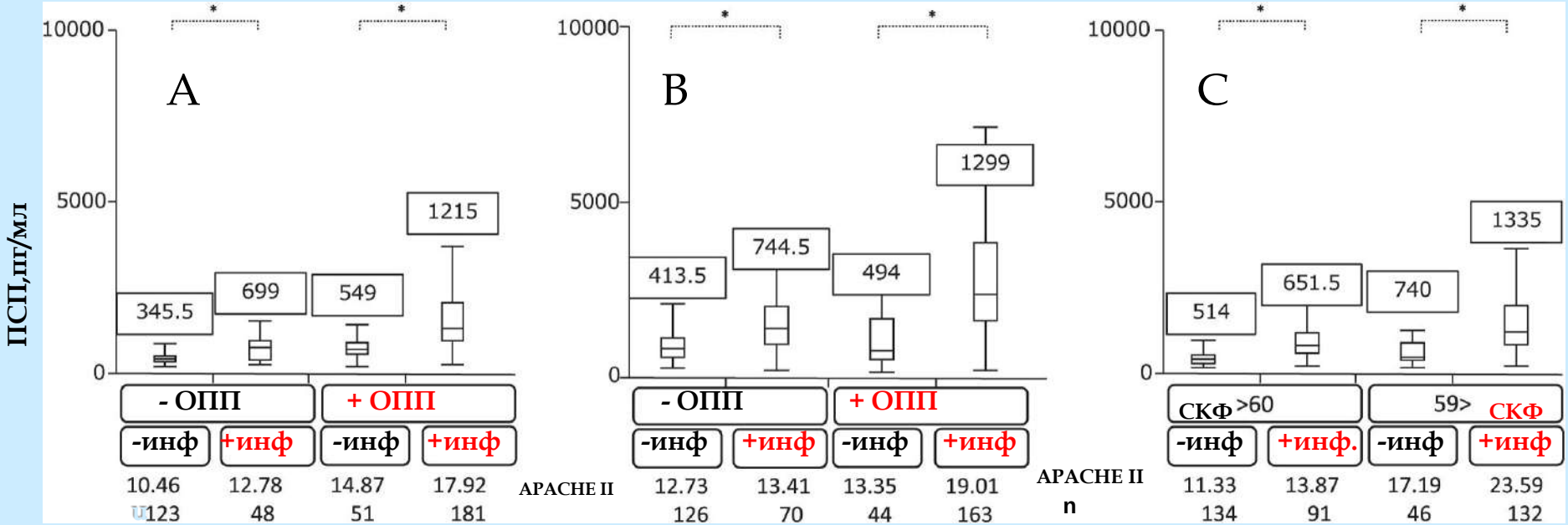


Takahash G et al. Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016;86(2):205-10

Пограничные уровни ПСП (пг/мл) для диагностики сепсиса при ОПП

91 пациент, ОПП определяли согласно:

	NGAL ≥ 150 нг/мл,	Цистатин С ≥ 0,98 мг/л,	СКФ < 60 мл/мин (кр.)
ПСП cut-off	**1215**	**1299**	**1335**
	ОПП согласно NGAL	ОПП согласно Цис С	ОПП согласно СКФ кр.



Takahashi G et. al Diagnostic accuracy of procalcitonin and presepsin for infectious disease in patients with acute kidney injury. Diagn Microbiol Infect Dis. 2016 Jul

Пограничный уровень ПСП
для диагностики сепсиса при ОПП
~ > 1500 пг/мл

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, тяжелого 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 таких пациентов септические диагностические уровни ПСП примерно в два раза выше, чем для пациентов без ОПП.

Биомаркеры диагностики сепсиса: мета-анализ

Table 1 Research results of biomarkers with at least 4 references

Test	Studies	Cut-off	n	TP	FP	FN	TN	AUC (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	Specificity (95% CI)
PCT	59	0.96 (0.5, 1.7) ng/ml[a]	7376	3173	847	1060	2296	0.85 [0.82, 0.88]	0.79 [0.75, 0.83]	0.78 [0.74, 0.81]
CRP	45	84 (38, 140) mg/l	5654	2356	719	1014	1565	0.77 [0.73, 0.81]	0.75 [0.69, 0.79]	0.67 [0.58, 0.74]
IL-6	22	138 (75, 220) pg/ml	3450	1376	403	625	1046	0.79 [0.75, 0.82]	0.72 [0.63, 0.80]	0.73 [0.67, 0.79]
sTREM-1	8	123 (635, 594) pg/ml	831	406	82	126	217	0.85 [0.82, 0.88]	0.78 [0.66, 0.87]	0.78 [0.65, 0.87]
Presepsin	9	600 (415, 647) pg/ml	1510	777	155	168	410	0.88 [0.85, 0.90]	0.84 [0.79, 0.88]	0.77 [0.68, 0.84]
LBP	5	30 (24.35, 32) μg/ml	1136	305	208	191	432	0.71 [0.67, 0.75]	0.62 [0.53, 0.71]	0.70 [0.59, 0.79]
CD64	4	–	558	300	13	76	169	0.96 [0.94, 0.97]	0.87 [0.75, 0.94]	0.93 [0.87, 0.96]

TP true positive, *FP* false positive, *FN* false negative, *TN* true negative

[a] Median (25% percentiles, 75% percentiles)

Liu Y et al. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis. Springerplus. 2016 Dec 12;5(1):2091.

ПСП при неонатальном и педиатрическом сепсисе

Пресепсин при неонатальном и педиатрическом сепсисе

В отличие от СРБ и ПКТ референсные уровни ПСП у новорожденных практически не зависят от:

- **гестационного возраста,**
- **от массы тела при рождении,**
- **от способа родоразрешения и**
- **от раннего постнатального возраста.**

Рекомендуемые пограничные уровни пресепсина (пг/мл)

Здоровые новорожденные < 600

Норма: до 2 мес. - 39 - 437

Септические новорожденные > 800

Педиатрические пациенты

Норма: от 2 мес. - 17 лет 79 - 110 пг/мл

Септические педиатрические пациенты > 200 пг/мл

Неонатальный и педиатрический сепсис: рекомендуемые пограничные уровни пресепсина (пг/мл)

- **Норма: до 2 мес. - 39 - 437 пг/мл**
- **Здоровые новорожденные < 600 пг/мл**
- **Септические новорожденные > 800 пг/мл**

- **Педиатрические пациенты**
- **Норма: от 2 мес. - 17 лет 79 - 110 пг/мл**
- **Септические педиатрические пациенты > 200 пг/мл**

Повышенный пресепсин в ликворе – маркер гнойного менингита

Предварительные референтные уровни

В ликворе здоровых новорожденных -
129,00 (74 -180) пг/мл,

При диагностированном менингите –
742 (544-1239) пг/мл

Измерение в ликворе проводится так же, как и в крови.
Объем пробы – 100 мкл

Е.М. КОЗЛОВА и сотрудники, 2016.

Пресепсин: новые возможности.

- **ПСП – циркулирующий белок, образуемый макрофагами при фагоцитозе инфицирующих грамположительных, грамотрицательных бактерий и грибков.**
- **Уровни ПСП отражают наличие фагоцитоза и его тяжесть.**
- **При большинстве вирусных инфекций и воспалениях, не связанных с инфекциями («стерильные» хирургия, травмы и ожоги) не повышается.**
- **При хирургии, открытых травмах и ожогах – *ранний* индикатор присоединения инфекции.**
- ***Уровни ПСП можно использовать как указание для начала антибиотикотерапии даже при отсутствии клинических симптомов тяжелого сепсиса, которые должны проявиться через 48 - 72 ч (гемокультуры).***
- **Диагностические чувствительность и специфичность ПСП сходны таковыми для ПКТ.**

Диагностические и прогностические преимущества пресепсина

- *Быстрота повышения.* **При инициации сепсиса ПСП повышается через 30 мин - 1 ч после начала системной инфекции, что быстрее, чем прокальцитонин (через 6 - 8 ч) и С-реактивный белок (через 12 - 24 ч).**

- **Демонстрирует раннее повышение при развитии пневмонии и тяжелых инфекционных осложнений таких патологий, как: цирроз печени, тяжелый холангит, критическая ишемия нижних конечностей, септический ДВС-синдром; инфекционный эндокардит, острый панкреонекроз, острый пиелонефрит, инфицированный ревматоидный артрит.**

- *Прогностическое значение.* **Уровни ПСП при поступлении прогнозируют риск благоприятных и неблагоприятных исходов, а также развитие полиорганной недостаточности.**
- **Другие маркеры, применяемые для диагностики сепсиса, такими характеристиками не обладают.**

Диагностические преимущества пресепсина

- *Оперативный мониторинг терапии.*

  Время полу-жизни ПСП в кровотоке – 30 мин - 1 час (у прокальцитонина – 25 - 30 ч). Это означает, что при мониторинге сепсиса снижение или повышение ПСП *быстро и надежно* отражают эффективность терапии (антибиотики, экстракорпоральные мероприятия), что позволяет оперативно принимать клинически обоснованные решения.

- **Изменения уровней ПСП (значения дельты) надежно отражают эффективность терапии и *при отсутствии снижения служат указанием на необходимость немедленного изменения терапии (смену антибиотиков).***

- **«При мониторинге ПСП прогнозирует рецидивы сепсиса после ремиссии, когда клинические характеристики пациента временно нормализуются. В этих случаях не снижающиеся уровни ПСП подают клиницисту сигнал тревоги,**

- **чтобы он не приостанавливал антибиотикотерапию даже после исчезновения клинических симптомов сепсиса и возвращения уровней прокальцитонина к норме».**

Sargentini V et al. Presepsin as a potential marker for bacterial infection relapse in critical care patients. A preliminary study. Clin Chem Lab Med. 2015;53(4):567-73.

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST® (LSI Medience Corporation, Япония)

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

Один анализ – один картридж
6 каналов для одновременного измерения в режиме «произвольный выбор»

Другие измеряемые параметры:

Кардиомаркёры:
Высокочувствительный тропонин I;
высокочувствительный СРБ, КК-МБ, Миоглобин, NTproBNP, Д-димер.

Диагностика беременности: ХГЧ

ДИАКОН

Мы работаем больше, чтобы вы сомневались меньше

АО ДИАКОН
142 290, Пущино, МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980- 63-39; 980- 63-38.
Тел/факс: (495) 980- 66-79

ООО ДИАКОН-М
117 105, г. Москва,
ул. Нагатинская д.1, стр.2
Тел.: (499) 788-78-58

sale@diakonlab.ru
www.diakonlab.ru
www.presepsintest.ru

Спасибо за внимание