

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА  
ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

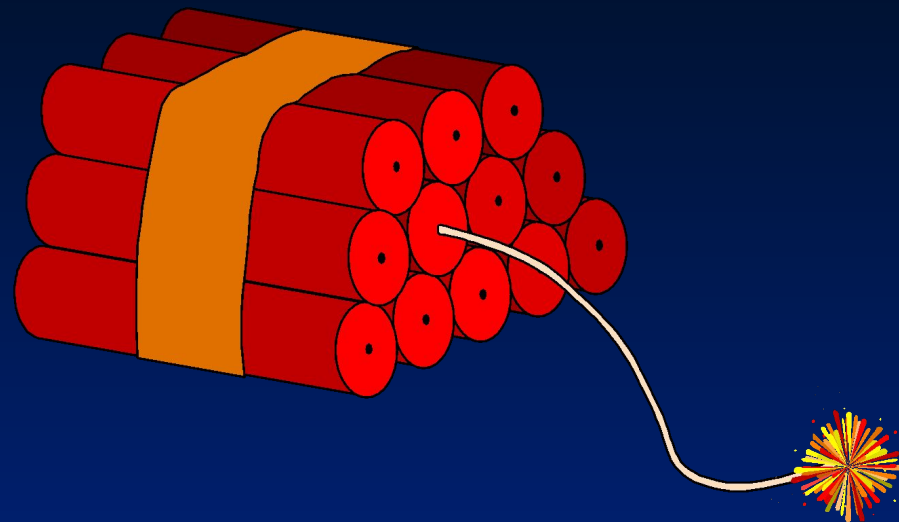
**ТЕРМИНОЛОГИЯ И АКТУАЛЬНОСТЬ.  
МЕТОДОЛОГИЯ, ЦЕЛИ И ЗАДАЧИ  
ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ**

# УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЯ (критические состояния или состояния с риском развития ПОН)



*Главный критерий  
критического состояния  
– **высокий риск смерти.***

*Отличительная особенность  
– формирование дисфункции  
(недостаточности) двух и более  
органных систем  
– **полиорганной  
недостаточности,**  
манифестируемой  
соответствующим синдромом.*



## КРИТИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ

- ◀ отражает развитие крайней степени любой патологии,
  - ◀ крайне высок риск смерти,
  - ◀ для сохранения жизни обязательна поддержка жизненно важных функций или же искусственное замещение функций.

*В медицине выделяют отдельный блок  
медицинских специальностей,  
представители которых решают задачи  
медицины критических состояний:*

- Медицина катастроф.
  - Анестезиология.
- Реаниматология и интенсивная терапия.
- Неотложная медицина (скорая помощь).

# Основная задача лабораторной службы в медицине критических состояний

Максимальное содействие принятию экстренных лечебно-тактических решений

**Частные задачи (или направления деятельности):**

1. Обследование пациентов с ургентными видами патологии на догоспитальном этапе оказания медпомощи и при госпитализации больных.
2. Контроль состояния гомеостаза в условиях острых воздействий на организм больных.
3. Мониторинг отдельных лабораторных параметров при проведении медикаментозной терапии с целью оценки ее эффективности и безопасности (гепаринотерапия, тромболитическая терапия и т.д.)

# ЦЕЛИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Лабораторная диагностика служит целям:

- формулировки или уточнения диагноза,
- мониторингования состояния пациента,
- прогноза вероятности развития осложнений и неблагоприятного исхода.

# ПРИНЦИПЫ МЕТОДОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

- ◀ Лабораторные технологии дополняют и порой определяют общую стратегию диагностики.
- ◀ Методология диагностики основывается на выявлении этиопатогенетических и клиничко-патогенетических критериев и строится на привлечении различных технологий лабораторного анализа.
- ◀ Используемые технологии ориентированы на выявление типовых синдромов патогенеза,
- ◀ Лабораторная диагностика должна быть выполнена в режиме экспресс-анализа (быстро) и максимально автоматизировано.



## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ (ЭКСПРЕСС-ЛАБОРАТОРИИ)

- Круглосуточная работа
- Мобильность, независимость от стационарных источников питания и водоснабжения, возможность развертывания в «полевых» условиях
- Быстрое реагирование (получение результата в течение 1-20 мин от момента поступления запроса на анализ)
- Работа с малым количеством образцов без их предварительной подготовки (с цельной кровью), отсутствие преаналитического этапа
- Работа с «панелями» реактивов, соответствующими стандарту медицинской помощи при лабораторном анализе различных видов патологий

# ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ЛАБОРАТОРИИ (ЭКСПРЕСС-ЛАБОРАТОРИИ) В МЕДИЦИНЕ НЕОТЛОЖНЫХ СОСТОЯНИЙ

- Отсутствие необходимости точного титрования объема образца крови
- Проведение тестов в полностью автоматическом режиме, минимизация требований к уровню подготовки персонала, простота проведения теста
- Минимизация санитарных требований к помещению
- Нетребовательность реагентов к условиям хранения (широкий температурный диапазон)
- Возможности хранения данных во внутренней памяти анализаторов и обмена данными с внешними источниками (ПК, Internet)
- Самотестирование и самоконтроль качества

# Лабораторное оборудование для оснащения экспресс- лаборатории

- Гематологический анализатор на 22-27 параметров (5 фракций лейкоцитов: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты, лимфоциты )
- Лабораторный микроскоп
- Анализатор мочи на тестовых полосках
- Биохимический автоматический анализатор
- Анализатор для определения кардиомаркеров (тропонин, миоглобин, КФК-МБ масс) и D-димера
- Анализатор глюкозы
- Анализатор электролитов
- Анализатор КОС и газов крови
- Осмометр
- Онкометр
- Тромбоэластограф
- Полуавтоматический коагулометр
- Центрифуга для определения группы крови и резус-фактора использованием гелевых технологий
- Анализатор для проведения лекарственного мониторинга

**ПОЛИОРГАННАЯ  
ДИСФУНКЦИЯ / НЕДОСТАТОЧНОСТЬ**

**ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПОН)  
СИНДРОМ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ (СПОД)**

- **ПОН** - прогрессирующая, но потенциально обратимая тяжелая дисфункция двух и более органов или систем, возникающая в восстановительном периоде после острого нарушения нормального гомеостаза в результате неспецифической реакции организма на повреждение или инфекцию;
- ПОН преимущественно оценивается критериями синдрома полиорганной дисфункции (**СПОД – MODS**)

# ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ (ПОН) ОСЛОЖНЯЕТ:

- Травматическую (ожоговую) болезнь;
  - Лучевую болезнь;
  - Тяжелые инфекции;
  - Тяжелые формы пневмонии;
- Обширные хирургические вмешательства;
  - Деструктивный панкреатит;
  - Ишемии жизненно важных органов;
- Интоксикации ядовитыми веществами и ксенобиотиками;
  - Цирроз печени;
  - Хроническую болезнь почек;
- Терминальную стадию онкологических заболеваний.

# ПОН ПРИ ТЯЖЕЛОЙ ТРАВМЕ (N=433)

- ✓ Частота развития **ПОН** – 19,4%
- ✓ Варианты клинического течения:
  - острая (однофазная) **ПОН**
  - подострая (двухфазная /ранняя и поздняя/) **ПОН**
- ✓ Способствующие развитию **ПОН** факторы :
  - шок любого типа
  - массивные гемотрансфузии
  - иммунокомпрометация
  - сепсис
  - ошибки терапии
- ✓ Летальность у пациентов с **ПОН** – 56%
- ✓ Основная причина смерти пациентов с **ПОН** – сепсис (42%)

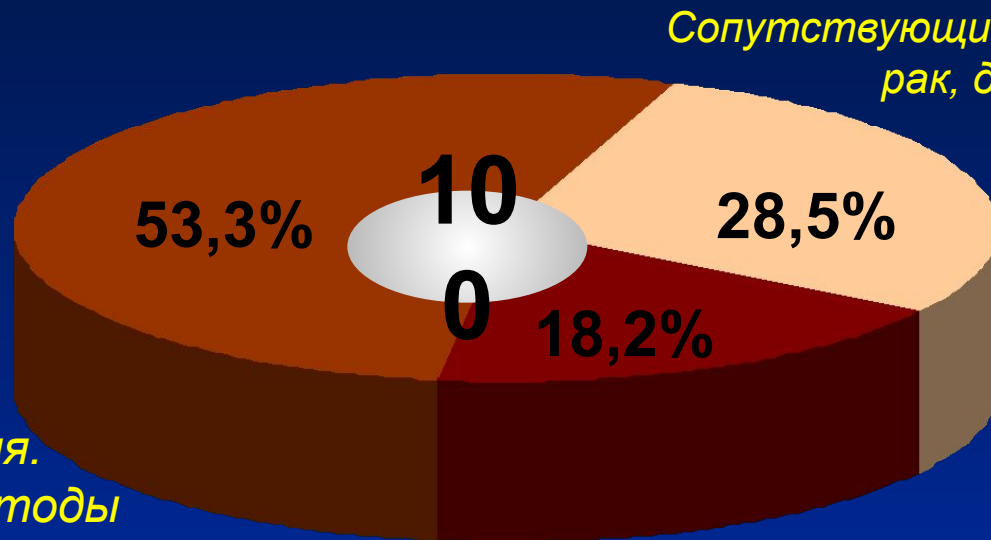
# Частота констатации недостаточности органов при механической травме

Пораженный орган	Частота недостаточности (%)	Летальность (%)
Легкие	7,9	55,0
Почки	5,3	60,0
Система свертывания	4,8	62,0
Печень	3,9	64,0
ЖКТ	0,9	25,0
Сердце	0,9	75,0

*Faist E. et al., 1983*



# Риск возникновения сепсиса

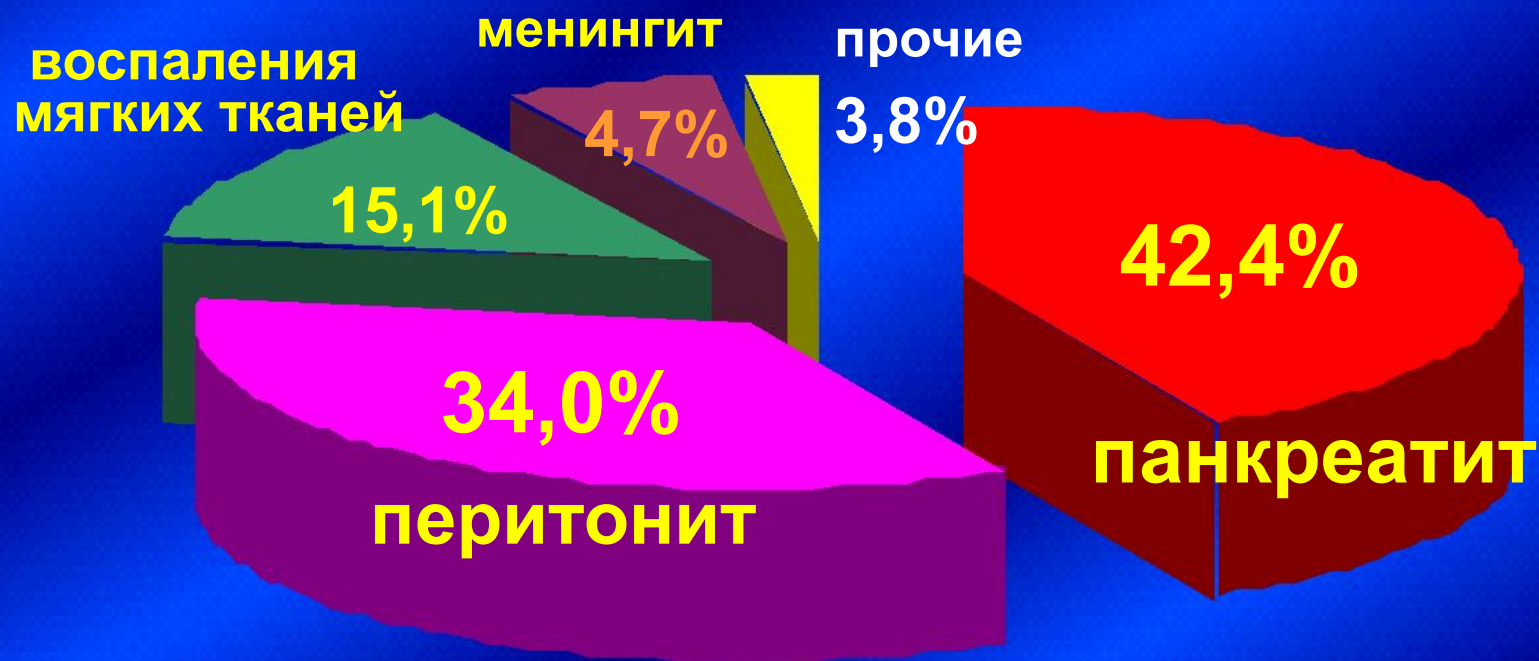


Неоднократно оперированные.  
Длительная ИВЛ.  
Перитонит.  
Панкреатит.  
Массивная гемотрансфузия.  
Ожоги. Отравления.  
«Агрессивные» методы интенсивной терапии.

Сопутствующие заболевания: цирроз, рак, диабет, ХГН (гормоны, цитостатины, метаболиты, иммуно-депрессанты, программный гемодиализ).

Молодые пациенты с внезапной атакой «агрессивной» инфекции; инвазивные исследования.

# Причины сепсиса, повлекшие развитие ПОН



*Общая летальность при ПОН- 75-80%*

2 органа - 55%

3 органа - 75%

4 органа - 90%

*Стоимость лечения СПОН:*

5 дней - 3 000 \$

21 день - 85 000 \$

полная реабилитация пациента - 300 000 \$

*Длительность лечения СПОН:*

минимум 5 -7 суток.

**ПАТОГЕНЕЗ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ  
МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ**

# ТЕХНОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ:

◀ КОМПОНЕНТ

общей диагностической стратегии,

◀ должны быть патогенетически

и синдромально ориентированными,

◀ выполняться в режиме экспресс-анализа  
(быстро) и максимально автоматизировано,

◀ служат целям: уточнения диагноза, контроля  
(мониторирования) состояния пациента,  
прогноза вероятности развития осложнений  
и неблагоприятного исхода.

# ПАРАМЕТРЫ ОБЫЧНО ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ ПРИ ЛЮБОМ ОСТРОМ ИЛИ КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДОВ ЛАБОРАТОРНОГО АНАЛИЗА:

1. Параметры гомеостаза,  
ответственные за жизнеобеспечение организма:

- Газового состава крови
- Кислотно-основного состояния
- Водно-электролитного баланса
- Гемоглобинового статуса
- Экскреторной способности почек
- Состояние системы гемостаза

2. Органно-специфические маркеры,  
определяющие повреждение  
жизненно-важных органов (например, сердца).

3. Параметры определяемые дополнительно,  
которые нужно срочно определить  
для уточнения диагноза.

# ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

**1 уровень.** Point-of-care тесты – внелабораторные анализы при помощи специальных систем

**2 уровень.** Специфические тесты для оценки критических изменения гомеостаза

**3 уровень.** Расширенная диагностика при помощи стандартных клинических лабораторных исследований. Контрольные тесты для 1 и 2 уровня.

**4 уровень.** Особые тесты, выполняемые при помощи специализированного оборудования и методов для получения дополнительной информации или для других задач



Лабораторная диагностика при критических состояниях



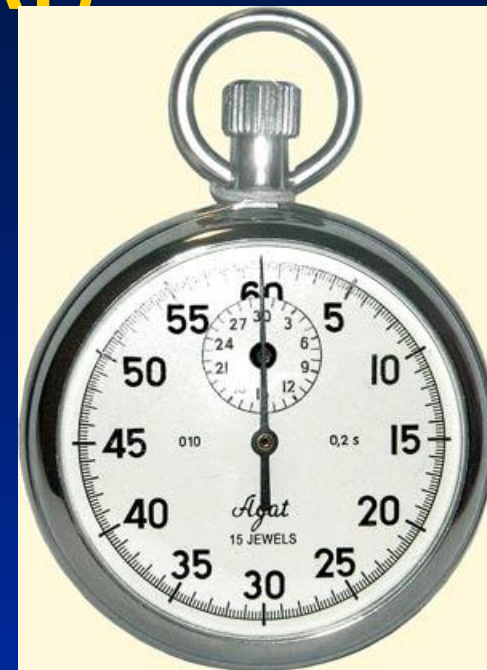
**ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕЗУЛЬТАТЫ КОТОРЫХ  
ЖИЗНЕННО ВАЖНЫ В КРИТИЧЕСКИХ СИТУАЦИЯХ  
И РЕКОМЕНДУЕМЫЕ СРОКИ ИХ ВЫПОЛНЕНИЯ**

<b>Вид исследования</b>	<b>Срок (мин)</b>
Показатели газообмена и кислотно-основного состояния крови	5
Показатели электролитного баланса (калий, натрий, кальций, хлор)	5
Гемоглобин, гематокрит	5
Основные метаболиты (лактат, глюкоза)	5-10
Показатели функционального состояния почек	10
Основные ферменты	10
Тропонин	10-15
Основные показатели гемостаза	10-15
Показатели гемореологии (вязкость)	5-7
Осмоляльность крови и мочи	5



# ВРЕМЯ ПОЛУЧЕНИЯ РЕЗУЛЬТАТА (turnaround time -TAT)

- время назначения теста +
- +время взятия пробы +
- +время предварительной обработки(если требуется) и маркировки биоматериала +
- +время транспортировки в лабораторию +
- + идентификация пробы и пациента +
- +время на контроль качества БМ +
- + время преаналитических операций в лаборатории +
- +время ожидания очереди на выполнения теста на анализаторе +
- + время анализа +
- +время обработки результата +
- + время на доставку результата



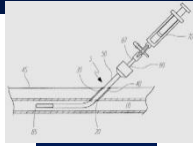
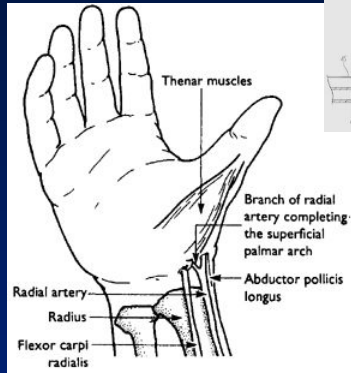
В ургентной медицине  
– оптимальное TAT  
не более 15 мин.

# Варианты взятия крови для анализа в медицине критических состояний

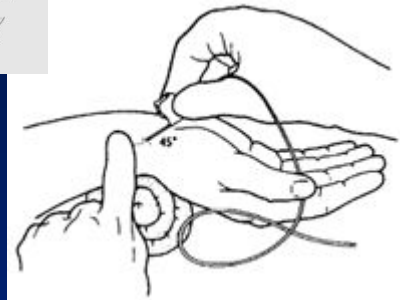
greiner bio-one

VACUETTE®  
one step ahead

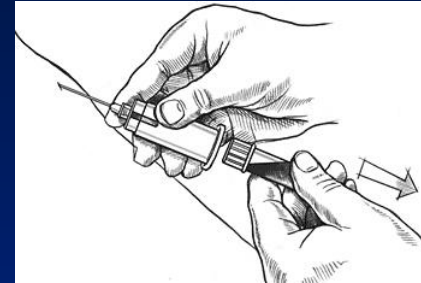
Webers  
Laborbedarf



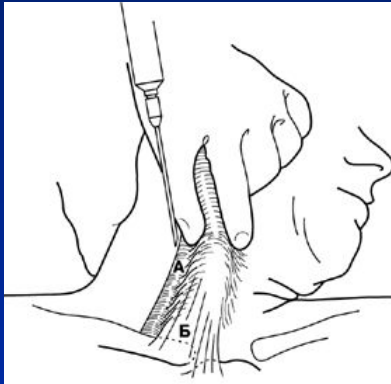
1



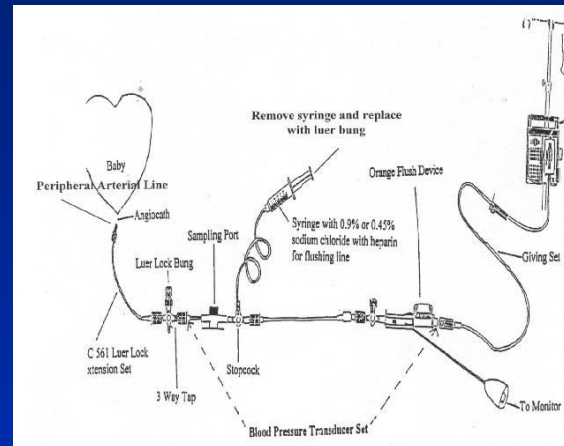
2



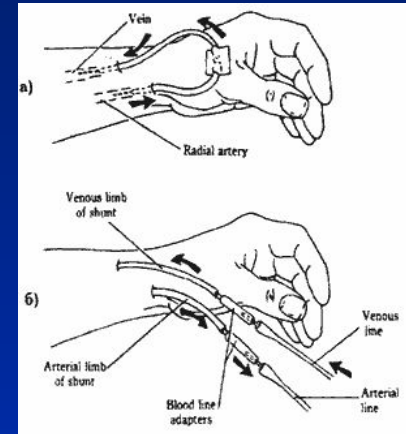
5



3



4



6

1- артериальная кровь, 2 – катетер периферического сосуда,  
3 – катетер центрального сосуда, 4 – центральный мониторинг,  
5 – венозная кровь, 6 - лечение

# Лаборатории экспресс-диагностики

- ❖ Проведение экспресс-анализов для оценки состояния пациента в условиях острых воздействий на организм повреждающих факторов по принципу **СИНДРОМАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ**
- ❖ Непосредственно «участвует» в активном лечебном процессе, управляя теми или иными действиями клиницистов
- ❖ Условие успешной работы лаборатории экспресс-диагностики – размещение в операционных и отделениях интенсивной терапии, что способствует быстрому (не более 5 мин) получению результатов

# УГРОЖАЮЩИЕ ЖИЗНИ СОСТОЯНИЯ (критические состояния или состояния с риском развития ПОН)

Формируются и развиваются  
при кооперативном  
взаимодействии следующих  
процессов и факторов:

- ✓ *Ишемии и гипоксии тканей с последующей реоксигенацией*
- ✓ *Инфекции с воздействием антигенов и факторов вирулентности микроорганизмов-возбудителей*
- ✓ *Систем быстрой и медленной адаптации организма, включая гуморальные и клеточные механизмы воспаления и иммунитета*

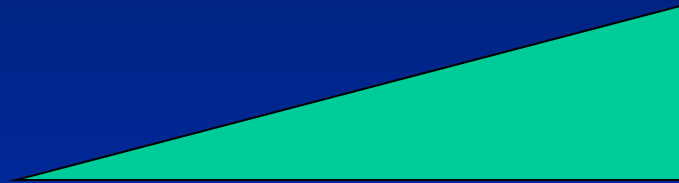
# Чувствительность органов к повреждению тканей при ишемии

1. мозг
2. печень
3. почки
4. легкие
5. миокард
6. мышцы
7. эндокринные железы
8. кожа

# ПОН/СПОД

**Ключевой признак** – вовлечение органов или систем, удаленных от первичного патологического очага, в динамику развития генерализованного патологического процесса

Обратимая  
(умеренная)  
дисфункция



Необратимая  
(выраженная)  
недостаточность

## Основное звено патогенеза

- массовая гибель клеток в различных органах и дисбаланс систем регуляторной интеграции (нервной, эндокринной, иммунной)

# ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И ТИПОВЫЕ МЕХАНИЗМЫ ГИБЕЛИ КЛЕТОК

## Процессы:

- Ишемия тканей;
- Тканевая гипоксия;
  - Реоксигенация;
- Активация макрофагов и эндотелиальных клеток;
  - Микротромбоз сосудов;
- Капилляротоксикоз;
- Оксидативный стресс.

## Механизмы:

- Гипоксический некробиоз;
- Свободно-радикальный некробиоз;
  - Чрезмерно выраженный апоптоз.

**Усиление продукции  
активных метаболитов кислорода  
с нарушением баланса между окислительными  
и антиокислительными процессами  
в клетках различных тканей  
и клетках-эффекторах иммунореактивности  
- оксидативный стресс** оказывает на клетки  
прямое повреждающее действие  
(происходит **свободно-радикальный некробиоз** клеток,  
молекулами-эффекторами которого являются  
реакционно-способные радикалы,  
в частности **активные формы кислорода**).

**Интенсифицируется  
и процесс апоптоза клеток.**  
Эти процессы являются  
универсальными молекулярными механизмами  
формирования и углубления  
полиорганной недостаточности



*Факт возникновения  
жизнеугрожающего состояния  
констатирует несостоятельность  
систем регуляторной интеграции  
(нервной, эндокринной, иммунной)  
в поддержании гомеостаза организма.*

# Имеющие наиболее важное значение нарушения в системах жизнеобеспечения

- ❖ кислородный баланс;
- ❖ кислотно-основное равновесие крови;
- ❖ водно-электролитный баланс;
- ❖ гемостаз.

# КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ПОН

## Теории развития ПОН при политравме

Двойной  
лейкоцитарн  
ый  
удар

Снижение  
системного  
транспорта  
и  
уменьшение  
потребления  
кислорода

Реализация  
обусловленных  
цитокинами  
иммунных  
механизмов

Транслокация  
энтерогенной  
флоры

Реперфузион  
ные  
повреждения

Нарушения  
микроциркуляци  
и

# ПАТОГЕНЕЗ ПОД/ПОН

Генерализованная форма инфекции (сепсис), травма, ожог

Генерализованная воспалительная реакция (**SIRS**)

**Расстройства гемодинамики:**  
вазоспазм, вазодилатация,  
угнетение миокарда,  
реперфузионные повреждения

воспаление  
↑  
коагуляция  
↓  
фибринолиз

Циркуляторный шок + воспаление

**Микроциркуляторная дисфункция:**  
повреждение эндотелия, микротромбозы,  
эмболии, артериовенозное шунтирование крови

**Митохондриальная дисфункция:**  
нарушение утилизации кислорода,  
цитокин-индуцированный гиперметаболизм,  
гиперлактатацидоз

Микроциркуляторно-митохондриальный дистресс-синдром и оксидативный стресс

**Тканевая гипоксия и кислородное голодание клеток**

Массовая гибель клеток механизмом  
некробиоза

Массовая гибель клеток механизмом  
апоптоза

**ПОД/ПОН (MODS)**

# ГИПОКСИЯ

## **Варианты гипоксии:**

1. Артериально-гипоксемические гипоксии (респираторные гипоксии, гипоксии венозного примешивания)
2. Гемические гипоксии (анемическая гипоксия, гемоглобинтоксическая гипоксия, дезоксигемоглобиновая гипоксия)
3. Гемодинамическая гипоксия
4. Гипоксии периферического шунтирования (капиллярно-клеточная гипоксия, гипоксия артериального сброса, оксигемоглобиновая гипоксия)

# ГИПОКСИЯ

- состояние кислородного голодания как всего организма в целом, так и отдельных органов и тканей, вызванное различными факторами:
  - задержкой дыхания,
  - болезненными состояниями,
  - малым содержанием кислорода в атмосфере.
- 
- Причин возникновения гипоксии великое множество. Кислородная недостаточность может развиваться в организме при действии экстремальных факторов, таких, как гравитационные перегрузки, высокая температура среды, гиподинамия, а также при различных патологических процессах (шок, инфаркт миокарда, ишемическая болезнь сердца, бронхиальная астма, черепно-мозговая травма, сахарный диабет).

# КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПОКСИИ ПО ЭТИОЛОГИИ

- **ГИПОКСИЧЕСКАЯ (ЭКЗОГЕННАЯ)** — при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (низкое атмосферное давление или закрытые помещения);
- **ДЫХАТЕЛЬНАЯ (РЕСПИРАТОРНАЯ)** — при нарушении транспорта кислорода из атмосферы в кровь (дыхательная недостаточность);
- **ГЕМИЧЕСКАЯ (КРОВЯНАЯ)** — при снижении кислородной емкости крови (анемия; инактивация гемоглобина угарным газом или окислителями);
- **ЦИРКУЛЯТОРНАЯ** — при недостаточности кровообращения (сердца либо сосудов), сопровождается снижением артериовенозной разницы по кислороду;
- **ТКАНЕВАЯ (ГИСТОТОКСИЧЕСКАЯ)** — при нарушении использования кислорода тканями (пример: цианиды блокируют цитохромоксидазу — фермент дыхательной цепи митохондрий);
- **ПЕРЕГРУЗОЧНАЯ** - вследствие чрезмерной функциональной нагрузки на орган или ткань (в мышцах при тяжелой работе, в нервной ткани во время эпилептического приступа);
- **СМЕШАННАЯ** — любая тяжелая/длительная гипоксия приобретает тканевой компонент (гипоксия > ацидоз > блокада гликолиза > отсутствие субстрата для окисления > блокада окисления > тканевая гипоксия).

# Для характеристики гипоксии обычно определяют:

- гемоглобин,
  - гематокритный объем
  - насыщение кислородом артериальной и венозной крови – газы крови (особенно важна фракция растворенного в крови кислорода -  $pO_2$ ),
  - кислотно-основное равновесие (для обеспечения этого компонента гомеостаза помимо достаточного поступления кислорода необходимо адекватное функционирование почек).
  - **Уровень лактата в крови**
- Недостаточное насыщение кислородом венозной крови может сразу указать на неблагополучие**

**в гемодинамике и, следовательно,**

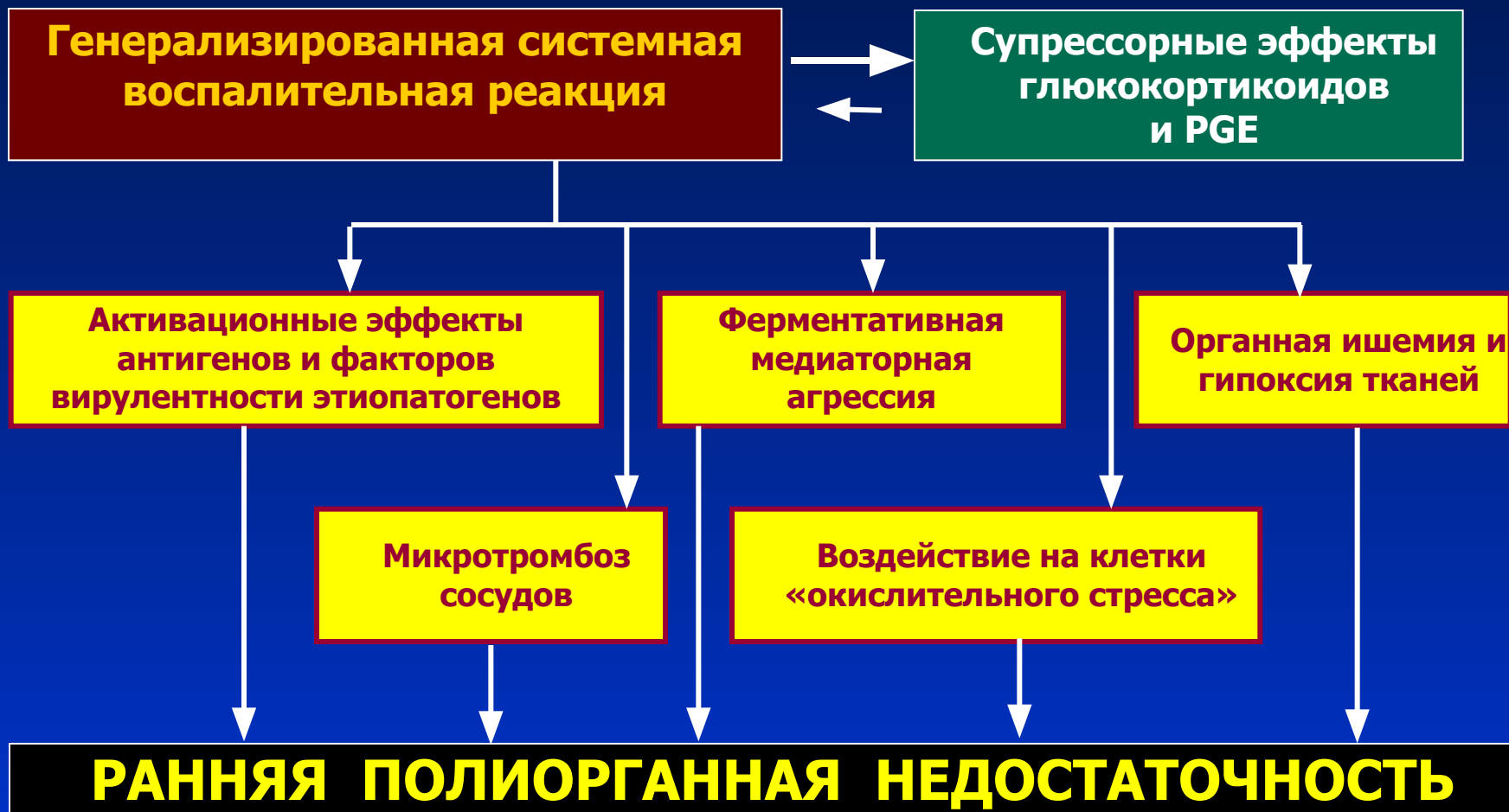


# ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ДЫХАТЕЛЬНОГО АЦИДОЗА:

- уменьшение дыхательной поверхности легких
  - нарушения функции внешнего дыхания
- снижение активности дыхательного центра или же паралич дыхательной мускулатуры
- продолжительная гиповентиляция легких

**Причиной ацидоза может быть  
тяжелая и длительная диарея**

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ РАННЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ (ПОН)



**ДИ  
СФ**

**ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС**

**КЦ  
ИЯ  
(П**

▶ ИНТЕНСИФИКАЦИЯ ОБРАЗОВАНИЯ АКТИВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ КИСЛОРОДА

▶ НАРУШЕНИЕ БАЛАНСА ОКИСЛИТЕЛЬНЫХ И АНТИОКИСЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ (ВКЛЮЧАЯ КЛЕТКИ ЭФФЕКТОРЫ ИММУНОРЕАКТИВНОСТИ)

**ОН**

РЕАЛИЗАЦИЯ СВОБОДНО-РАДИКАЛЬНОГО НЕКРОБИОЗА / ПРЯМОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТОК /

ИНИЦИАЦИЯ АПОПТОЗА / ПРОГРАММИРУЕМОЕ САМОУБИЙСТВО КЛЕТОК /

**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ МОЛЕКУЛЯРНЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ И УГЛУБЛЕНИЯ ПОН, ВКЛЮЧАЯ ВТОРИЧНУЮ ДИСФУНКЦИЮ / НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ**

# МЕДИАТОРЫ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

- цитокины ( *IL-1, IL-6, IL-8, TNF* );
  - тромбоксаны;
- эйкозаноиды ( *простагландины, лейкотриены* );
- медиаторные амины ( *гистамин, серотонин, октопамин* );
- опиоиды и нейротрансмиттеры ( *энкефалины, бета-эндорфины* );
  - гормоны ( *тироксин, гормон роста, инсулин, глюкагон* );
    - факторы роста;
  - компоненты комплемента;
    - кинины;
    - фибронектин;
- энзимы ( *протеазы, лизосомальные ферменты* );
  - окись азота (NO);
  - продукты перекисного окисления липидов ( *супероксидные радикалы, гидроксирадикалы, перекиси* ).

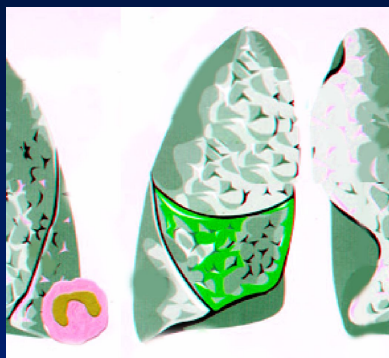
# СИСТЕМНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦИТОКИНОВ ( $TNF\alpha$ , $IL-1\beta$ , $IL-6$ )

- Системная вазодилатация и последующая гипотония (коллапс);
- Повышение проницаемости сосудов и экстравазация плазмы (интерстициальные отеки);
- ДВС-синдром, коагулопатия потребления, кровоточивость;
- Нарушение перфузии почек, печени, сердца и легких;
- Гипертермия (активация гипоталамуса);
- Гипогликемия и дисметаболизм клеток головного мозга;
- Активация эндотелиоцитов и дисфункция эндотелия;
- Существенная потеря массы тела (кахексия).

# Роль нейтрофилов в развитии ПОН

PCD ↑

пневмоциты  
II типа



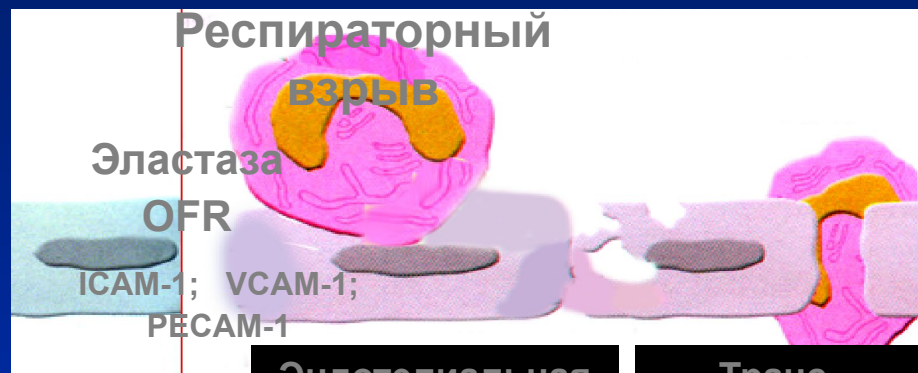
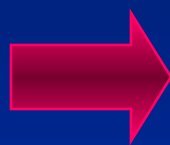
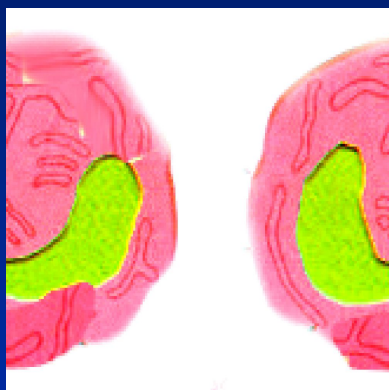
СОПЛ

легочное повреждение

**Повреждение  
эндотелия  
активированными PMN**

IL-1 IL-6

**АКТИВАЦИЯ**



Эндотелиальная  
деструкция

Транс-  
миграция

IL-8 TNF $\alpha$

INOS

Потеря рецепторов  
к Ig  
ФАГОЦИТОЗ ↓

Внутриклеточный  
КИЛЛИНГ ↓

МИГРАЦИЯ  
PMN **X**

# Генерализованные формы инфекционных осложнений

**Сепсис** – патологическое состояние, развивающееся при ответе организма на инфекционные возбудители.

**Необходимо наличие:**

- признаков системного воспалительного ответа (СВО) (два и более признака/критерия SIRS - systemic inflammatory response syndrome),
  - бактериемии (тест положительной гемокультуры) и/или инфекционного очага.

# Наиболее значимые звенья патогенеза сепсиса

- Бактериемия и/или микробная токсемия
- Эндо(ауто)токсикоз
- Системный воспалительный ответ
- Иммунная недостаточность
- Генерализованный деструктивный васкулит
- Коагулопатия и тромбогеморрагический синдром
- Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови
- Септический шок



# ТЯЖЕЛЫЙ СЕПСИС



Тяжелым  
считается  
сепсис,  
осложненный  
полиорганной  
недостаточностью  
(несостоятельностью)

- ПОН

# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ ПОЗДНЕЙ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



# ПАТОГЕНЕЗ ПОД / ПОН



Современная модель  
патогенеза ПОН  
отводит феномену  
гиперкатаболизма –  
аутоканнибализму  
– одно из центральных мест  
как универсальному  
компоненту  
формирования  
полиорганной  
дисфункции

# РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ: ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМ ПРИ ПОД / ПОН

<b>Метаболизм протеинов</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Перераспределение обмена протеинов на увеличение синтеза белков ответа острой фазы и цитокинов;<ul style="list-style-type: none"><li>• Усиление катаболизма белков другой функциональной специализации, отрицательный азотистый баланс;</li></ul></li><li>• Увеличение расхода протеинов и мобилизация аминокислот из миоцитов скелетной мускулатуры и клеток висцеральных органов для обеспечения процессов глюконеогенеза.</li></ul>
<b>Метаболизм углеводов</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Увеличение скорости продукции глюкозы гепатоцитами с 2,5 до 4,4–5,1 мг/(кг × мин);</li><li>• Толерантность периферических тканей к глюкозе и инсулину при одновременной активизации процессов глюконеогенеза.</li></ul>
<b>Метаболизм липидов</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Активация липолиза;</li><li>• Уменьшение активности липопротеинлипазы;</li><li>• Снижение утилизации тканями жирных кислот и триглицеридов.</li></ul>

# Современная методология оценки тяжести ПОН

- В основе методологии диагностики ПОН лежит своевременное выявление признаков развития органной дисфункции по всем основным системам жизнеобеспечения и оценка тяжести состояния пациента.
- Для оценки тяжести состояния пациентов и выраженности ПОН достаточно широко используются несколько шкал оценки (APACHE, SAPS, MODS, SOFA), которые отличаются по пороговым значениям физиологических переменных и по количеству включенных для оценки параметров, определение которых осуществляется в том числе с использованием методов лабораторной диагностики.



# Современная методология оценки тяжести ПОН

- Основная цель применения систем оценки тяжести состояния пациента (*APACHE, SAPS*)
  - прогноз вероятности развития осложнений и оценка риска летального исхода.
- Цель использования методик оценки полиорганной недостаточности (*MODS, SOFA*) – другая, а именно - описание дисфункции органа, причем индивидуально для конкретного больного и в динамике. Эти системы позволяют также оценить эффективность проводимого лечения, но их прогностические возможности ограничены.

# Характеристика систем APACHE и SAPS

<p style="text-align: center;"><b>APACHE</b> (Acute Physiological, Age and Chronic Health Evaluation) Позволяет оценивать острые и хронические функциональные изменения</p>	<p style="text-align: center;"><b>SAPS</b> (Simplified Acute Physiological Score) Упрощает оценку для острых функциональных изменений</p>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Оценка физиологического состояния больного (APS = Acute Physiological Score)<ul style="list-style-type: none"><li>- 12-16 параметров;</li><li>- Оценка возраста пациента;</li></ul></li><li>- Оценка сопутствующих заболеваний с учетом плановых и экстренных операций.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Нет необходимости регистрации или расчета среднего АД;<ul style="list-style-type: none"><li>- Исключены параметры газового состава крови и концентрация креатинина в крови;</li><li>- Отсутствуют «поправки» на сопутствующие заболевания (хронический статус).</li></ul></li></ul>

# Характеристика систем оценки полиорганной недостаточности

<p style="text-align: center;"><b>MODS</b> (Multiple organ dysfunction score)</p> <p style="text-align: center; color: red;">Позволяет оценивать выраженность полиорганной дисфункции</p>	<p style="text-align: center;"><b>SOFA</b> (Sepsis-related Organ Failure Assessments Score, Sequential Organ Failure Assessment)</p> <p style="text-align: center;">Позволяет оценивать органную недостаточность при сепсисе, создает возможность последовательной оценки недостаточности органов</p>
<p>- Оценка степени дисфункции 6 систем: дыхательной, выделительной, пищеварительной, гемостаза, нервной, сердечно- сосудистой системы (PAR=ЧСС x ЦВД/СрАД)</p>	<p>- Оценка степени дисфункции 6 систем; - Упрощена оценка сердечно-сосудистой системы (АД или применение катехоламинов); Оценка функции почек по уровню креатининемии или почасовому диурезу</p>



# Различия между шкалами оценки состояния больных и шкалами оценки выраженности полиорганной дисфункции

<b>Методики оценки состояния больных – APACHE, SAPS</b>	<b>Методики оценки полиорганной дисфункции - MODS, SOFA</b>
Оценка риска летального исхода	Оценка осложнения
Цель – прогноз летального исхода в первые сутки лечения в ОИТ	Цель – диагностика и описание динамики синдрома
Достаточно сложны для практического использования	Просты для практического использования
Прогностически значимы для группы больных, не позволяют осуществлять прогноз у отдельного больного	Приемлемы для динамического наблюдения за больным
Не дают возможности определить степень дисфункции/недостаточности отдельных систем и органов	Позволяют оценить степень дисфункции/недостаточности отдельных систем и органов

# ОБОБЩЕННЫЕ КРИТЕРИИ ПОЛИОРГАННОЙ ДИСФУНКЦИИ

- **Дисфункция системы гемостаза.**

*Коагулопатия потребления:* продукты деградации фибриногена  $>1/40$ : димеры  $>2$ ; протромбиновый индекс  $<70\%$ ; тромбоциты  $<100$  (с 2001 г.) –  $150 \cdot 10^9/\text{л}$ ; фибриноген  $<2$  г/л; или динамические изменения: снижение тромбоцитов  $>50\%$ , увеличение протромбинового времени  $>20\%$ . С 2001 г. – активированное парциальное тромбопластиновое время  $>60$ сек.

- **Дисфункция сердечно-сосудистой системы.**

Систолическое давление  $<90$ мм.рт.ст. или среднее давление  $<70$ мм.рт.ст., некорректируемое возмещением жидкости в течение как минимум 1 часа (кристаллоиды 20-30 мл/кг за 30 мин  $\pm$  допамин  $\geq$ мкг/кг/мин). Необъяснимый иными причинами **ацидоз** ( $\text{pH} \leq 7,3$ ) или дефицит оснований  $\geq 5,0$  ммоль/л + более чем полуторократное в сравнении с нормой **повышение уровня лактата в плазме** ( $>1$ ммоль/л, с 2001 г.).

- **Острый РДСВ (в рамках синдрома острого повреждения легких – СОПЛ)**

1) Острое начало, 2) двусторонняя лёгочная инфильтрация (билатеральные легочные инфильтраты на рентгенограмме), 3) давление «заклинивания» легочной артерии  $<18$  мм рт.ст., необходимость ИВЛ с ПДКВ  $>5$  см вод.ст., 4) гипоксемия, рефрактерная к оксигенотерапии. Отличие СОПЛ от РДСВ – в степени гипоксемии, выраженной в форме отношения  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ . При СОПЛ  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ , при РДСВ -  $<200$  мм.рт.ст.

- **Почечная дисфункция.**

Креатенин крови  $>176$  мкмоль/л, или повышение креатинина  $>0,5$  мкмоль/л (с 2001 г.); натрий мочи  $<40$  ммоль/л; темп диуреза  $<0,5$  мл/кг за 1 час при адекватном восполнении ОЦК.

- **Печеночная дисфункция.**

Билирубин крови  $>70$  мкмоль/л (с 2001 г.), увеличение АСТ, АЛТ или щелочной фосфатазы в 2 раза и более от нормы.

- **Дисфункция ЦНС.**

$< 15$  баллов по шкале Глазго.

# РАСШИРЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

## Инфекция в сочетании со следующими изменениями

### Ключевые изменения:

- Лихорадка (сублингвальная температура  $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- Гипотермия (сублингвальная температура  $< 36\text{ }^{\circ}\text{C}$ )
- Частота сердечных сокращений  $> 90$  уд/мин ( $> 2$  стандартных отклонений от возрастной нормы)
- Тахипноэ
- Нарушение сознания
- Отеки или необходимость достижения положительного водного баланса ( $> 20$  мл/кг за 24 ч)
- Гипергликемия ( $> 7,7$  ммоль/л) при отсутствии сахарного диабета

### Воспалительные изменения:

- Лейкоцитоз  $> 12 \times 10^9/\text{л}$
- Лейкопения  $< 4 \times 10^9/\text{л}$
- Сдвиг клеточной формулы в сторону незрелых форм ( $> 10\%$ ) при нормальном содержании лейкоцитов
- С-реактивный белок (увеличение)  $> 2$  стандартных отклонений от нормы
- Прокальцитонин (увеличение)  $> 2$  стандартных отклонений от нормы ( $1\text{ нг/мл}$ )

# РАСШИРЕННЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА

## Инфекция в сочетании со следующими изменениями

### Изменения гемодинамики:

- Артериальная гипотензия:  $AD_{\text{сист}} < 90$  мм рт. ст.,  $AD_{\text{ср}} < 70$  мм.рт.ст.
- Снижение  $AD_{\text{сист}}$  более чем на 40 мм рт. ст. (у взрослых)
- Снижение  $AD_{\text{сист}}$  на 2 и более стандартных отклонения от возрастной нормы
- Сатурация  $S_{\text{VO}_2} > 70$  %
- Сердечный индекс  $> 3,5$  л/мин/м<sup>2</sup>

### Проявления органной дисфункции:

- Артериальная гипоксемия —  $PaO_2/FiO_2 < 300$
- Острая олигурия  $< 0,5$  мл/(кг × ч)
- Повышение креатинина более чем на 44 мкмоль/л (0,5 мг %)
- Нарушение коагуляции: АПТВ  $> 60$  с. или МНО  $> 1,5$
- Тромбоцитопения  $< 100 \times 10^9$ /л
- Гипербилирубинемия  $> 70$  ммоль/л
- Кишечная непроходимость (отсутствие кишечных шумов)

### Индикаторы тканевой гипоперфузии:

- Гиперлактатемия  $> 1$  ммоль/л
- Синдром замедленного заполнения капилляров, мраморность конечностей

# НОВЫЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ СЕПСИСА

## ОСНОВНЫЕ УСИЛИЯ СОСРЕДОТОЧЕНЫ НА ПОИСКЕ СЛЕДУЮЩИХ МАРКЕРОВ:

- ◀ **новые молекулярные критерии факта наличия альтерационного потенциала генерализованной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции**  
(инициирующие генерализованное воспаление факторы: LPS и его рецепторы, связывающие LPS белки, белок жгутиковых бактерий – флагеллин);
- ◀ **критерии манифестирующие системный воспалительный ответ :**  
накопление внутриклеточного фактора NF-κB, увеличение степени экспрессии toll-like рецепторов на иммунореактивных клетках, уровень продукции клетками цитокинов и особенности спектра продуцируемых цитокиновых медиаторов, признаки активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток /уровень экспрессии молекул клеточной адгезии и генов основных цитокинов/, увеличение уровней в крови цитокинов /TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ/, эластазы и других протеаз, изменение соотношения оксидантов/антиоксидантов, рост уровня NO радикалов, накопление антиоксидантов - каталазы, гипоксантина, липидов, супероксиддисмутазы, церулоплазмина, трансферрина, глутатионредуктазы,
- ◀ **критерии, определяющие гемостаз:**  
фактор Виллебранда, компоненты системы протеина C+S и эндотелин,
- ◀ **критерии развития гиперферментемии /КФК-МВ, АЛТ, АСТ, ЛДГ/,**
- ◀ **критерии гипокальциемии,**
- ◀ **критерий наличия резко увеличенного содержания миоглобина в моче.**

# ПРОКАЛЬЦИТОНИН (РСТ)

- Прокальцитонин (РСТ) - определенно не является ни инициирующим, ни завершающим фактором патогенеза сепсиса (системного воспалительного ответа),
- уровни РСТ в плазме пациентов тесно коррелируют с уровнями TNF $\alpha$ , IL-6 и IL-8,
- в сыворотке пациентов с генерализованной инфекцией при уровнях РСТ более чем 1 нг/мл маркер имеет чувствительность 89% и специфичность 94% при диагностики сепсиса, что делает этот параметр значительно более точным диагностическим критерием, чем традиционные маркеры CRP, IL-6, TNF $\alpha$ .

*F.M. Brunkhorst et al., 2000; J. Wicher et al., 2001; F.C. Riche et al., 2003; B.C. Савельев, Б.Р. Гельфанд, 2006, 2011.*

# ПРЕСЕПСИН (ПСП)

- Пресепсин (ПСП) - белок, физиологически взаимосвязанный с активацией фагоцитов в ответ на ЛПС и ответом острой фазы воспаления, концентрация ПСП в крови быстро возрастает при развитии сепсиса.
- Пресепсин – новый высокочувствительный и высокоспецифичный маркер сепсиса, позволяющий мониторировать динамику фаз септического процесса.

*Y. Yaegashi et al., 2005; B.B. Вельков, 2012*

# ЛАБОРАТОРНЫЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ ОБЩЕЙ ДЕПРЕССИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОМ СЕПСИСЕ

Показатель	Диагностический критерий (тенденция и/или значение)
<b>Общая лимфопения</b>	Абсолютное количество лимфоцитов в периферической крови $\leq 1,2 \cdot 10^9 / \text{л}$ .
<b>Субпопуляционная моноцитопения</b>	Относительное количество HLA-DR <sup>+</sup> моноцитов в периферической крови $\leq 30\%$ .
<b>Преобладающая иммуносупрессорная активность крови больных</b> (по наличию в периферической крови больных сепсисом преимущественно иммуносупрессорных факторов)	Индекс супрессорной активности (ИСА) сыворотки больных в отношении митогениндуцированной бласттрансформации донорских мононуклеаров $\leq 0,8$ .
<b>Регуляторная иммуносупрессия</b> (цитокиновый дисбаланс с преобладанием в системной циркуляции у больных сепсисом иммуносупрессорных цитокинов)	Отношение концентраций в периферической крови оппозитных цитокинов (IL-1Ra/TNF $\alpha$ ) $\geq 10$ .
<b>Разнонаправленная интенсивность апоптоза клеток крови</b> (иммуносупрессорно-активационный дисбаланс лимфоцитов и нейтрофилов)	Содержание в периферической крови апоптотических лимфоцитов $\geq 10\%$ , содержание в периферической крови апоптотических нейтрофилов $\leq 18\%$ .

# ИММУННЫЕ МАРКЕРЫ ПОН

## Ранние:

- ✓ доля апоптотических нейтрофилов ( менее 18% );
- ✓ доля апоптотических лимфоцитов ( более 10% );
- ✓ дисбаланс оппозитных цитокинов.

## Поздние:

- ✓ лимфопения ( менее  $1.2 \times 10^9$ /л );
- ✓ уменьшение HLA-DR+ мононуклеаров ( менее 30% );
- ✓ IL – 1Ra / TNF -  $\alpha$  ( более 10 ).



**ТЕХНОЛОГИИ ЛАБОРАТОРНОЙ  
ДИАГНОСТИКИ  
И ПАРАМЕТРЫ ОПРЕДЕЛЯЕМЫЕ  
ЭКСПРЕСС-МЕТОДАМИ**

# КРИТИЧЕСКИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ

## Критические значения лабораторных показателей

– это значения конкретных параметров, определяемых в лабораторных тестах, которые свидетельствуют о развитии угрожающего жизни состояния.

# Перечень исследований для определения показателей в лаборатории экспресс-диагностики

## Гематологические исследования:

- гемоглобин,
- эритроциты и эритроцитарные индексы,
- гематокрит,
- лейкоциты,
- тромбоциты,
- лейкоцитарная формула.

# Перечень исследований для определения показателей в лаборатории

## экспресс-диагностики

### Биохимические исследования:

- глюкоза,
- креатинин,
- общий белок,
- АСТ и АЛТ,
- билирубин,
- Амилаза (**альфа-амилаза – биохимический маркер повреждения клеток при многих заболеваниях, особенно при остром панкреатите**),
- креатинкиназа МВ фракция, тропонин Т или I (**молекулярные маркеры острого повреждения миокарда**),
- калий, натрий, кальций, хлориды
- Газовый состав крови и кислотно-основное состояние

**Для ранней диагностики инфаркта  
миокарда используют также  
определение миоглобина  
в сыворотке крови**

Для развития **гипогликемической**  
**комы** критичным уровнем глюкозы  
в крови является **2,2 ммоль/л**

# **КИСЛОТНО-ОСНОВНОЕ РАВНОВЕСИЕ**

(для обеспечения этого компонента гомеостаза необходимо достаточное поступление кислорода в организм и в ткани, адекватное функционирование почек).

## **Причины развития ацидоза:**

- уменьшение дыхательной поверхности легких
- нарушения функции внешнего дыхания
- снижение активности дыхательного центра и паралич дыхательной мускулатуры
- продолжительная гиповентиляция легких
- тяжелая и длительная диарея.
- 

## **Причины развития алкалоза:**

- гипервентиляция легких
- длительная искусственная вентиляция легких
- стимуляция дыхательного центра лекарственными препаратами
- при печеночной и почечной недостаточности

**Гипокалиемия может наблюдаться:**

- ◀ при тяжелой рвоте**
- ◀ при длительной диарее**



# Перечень исследований для определения показателей в лаборатории экспресс-диагностики

## Гемостаз:

- активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ),
- протромбиновое время (с расчетом % протромбина по Квику и МНО\*)
- фибриноген,
- длительность кровотечения
- D-димер

---

\* МНО (международное нормализованное отношение)  
– соотношение протромбинового времени человека к стандартному протромбиновому периоду.

# Перечень исследований для определения показателей в лаборатории экспресс-диагностики

- Общеклинические исследования:
  - Моча: общий анализ, амилаза
  - Кровь на малярийный плазмодий
  - Кал: скрытая кровь, эритроциты, лейкоциты
  - Ликвор: белок, глюкоза, хлориды, цитоз.
  - Содержимое полостей: наличие белка, наличие цитоза.

# КЛИНИЧЕСКИЕ ПОДРАЗДЕЛЕНИЯ, ГДЕ НЕОБХОДИМО ПРОВЕДЕНИЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТОВ

- Кардиохирургическая операционная
- Рентгенооперационная
- Отделение анестезиологии и реанимации
- Кардиореанимация
- Отделение гемодиализа
- Ожоговое отделение
- Родильный дом
- Нефрологическое отделение
- Нейрохирургическое отделение
- Выездная реанимационная бригада
- Мобильный госпиталь

# СПОСОБЫ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОВЕДЕНИЯ ЭКСТРЕННЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ТЕСТОВ

- Внеочередное выполнение отдельных исследований в основной клинико-диагностической лаборатории учреждения;
- Выделение в составе основной клинико-диагностической лаборатории учреждения круглосуточного (дежурного) подразделения;
- Создание отдельной лаборатории (экспресс-лаборатории) для круглосуточного выполнения экстренных лабораторных исследований;
- Выделение должностей лабораторных специалистов в штате профильных клинических подразделений, в которых часто возникает потребность в экстренном выполнении лабораторных исследований, с оснащением их необходимыми средствами лабораторного анализа и методическим руководством со стороны заведующего основной клинико-диагностической лабораторией учреждения;
- Обучение персонала клинических подразделений применению портативных аналитических устройств для проведения некоторых необходимых исследований при общем контроле за качеством результатов исследований со стороны основной клинико-диагностической лаборатории учреждения

# ИССЛЕДОВАНИЯ, ВЫПОЛНЯЕМЫЕ В ЛАБОРАТОРИИ ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКИ

## Общеклинические исследования

- 1.Общеклиническое исследование крови
- 2.Время свертывания крови
- 3.Подсчет количества ретикулоцитов в крови
- 4.Исследование крови на присутствие плазмодий малярии
- 5.Общеклиническое исследование спинномозговой жидкости
- 6.Исследование биологического материала на скрытую кровь

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Кислотно-основное состояние крови (КОС)
- Альбумин в сыворотке
- Креатинин в сыворотке
- Азот мочевины в сыворотке
- АСТ в сыворотке
- АЛТ в сыворотке
- КФК общ, КФК-МБ в сыворотке
- Тропонин I или T в сыворотке
- Миоглобин в сыворотке
- BNP в сыворотке
- Альфа-амилаза в сыворотке и моче
- Альфа-амилаза в содержимом брюшной полости
- Липаза в сыворотке
- Глюкоза в крови
- Глюкоза в спинномозговой жидкости
- Глюкоза в моче
- Кетоновые тела в моче
- Общий билирубин в сыворотке
- Прямой билирубин в сыворотке
- Калий в сыворотке
- Натрий в сыворотке
- Общий или ионизированный кальций в сыворотке

# БИОХИМИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Хлор в сыворотке
- Хлор в спинномозговой жидкости
- Молочная кислота (лактат) в крови
- Пировиноградная кислота (пируват) в сыворотке
- Прокальцитонин в сыворотке
- Коллоидно-осмотическое давление в плазме
- Осмолярность плазмы
- Осмолярность мочи
- Индекс осмолярности
- Клиренс свободной воды
- Осмолярность спинномозговой жидкости
- Уровень средних молекул в сыворотке
- Уровень средних молекул в моче
- Концентрация алкоголя в крови
- Бета-хорионический гонадотропин в моче

# ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

- Активированное время свертывания крови
- Протромбиновое время
- Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ)
- Тромбиновое время
- Антитромбин III
- Фибриноген
- Плазминоген
- Продукты деградации фибриногена (ПДФ)
- D-димер
- Тромбоэстограмма



# ИММУНОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Группа крови
- Резус-фактор