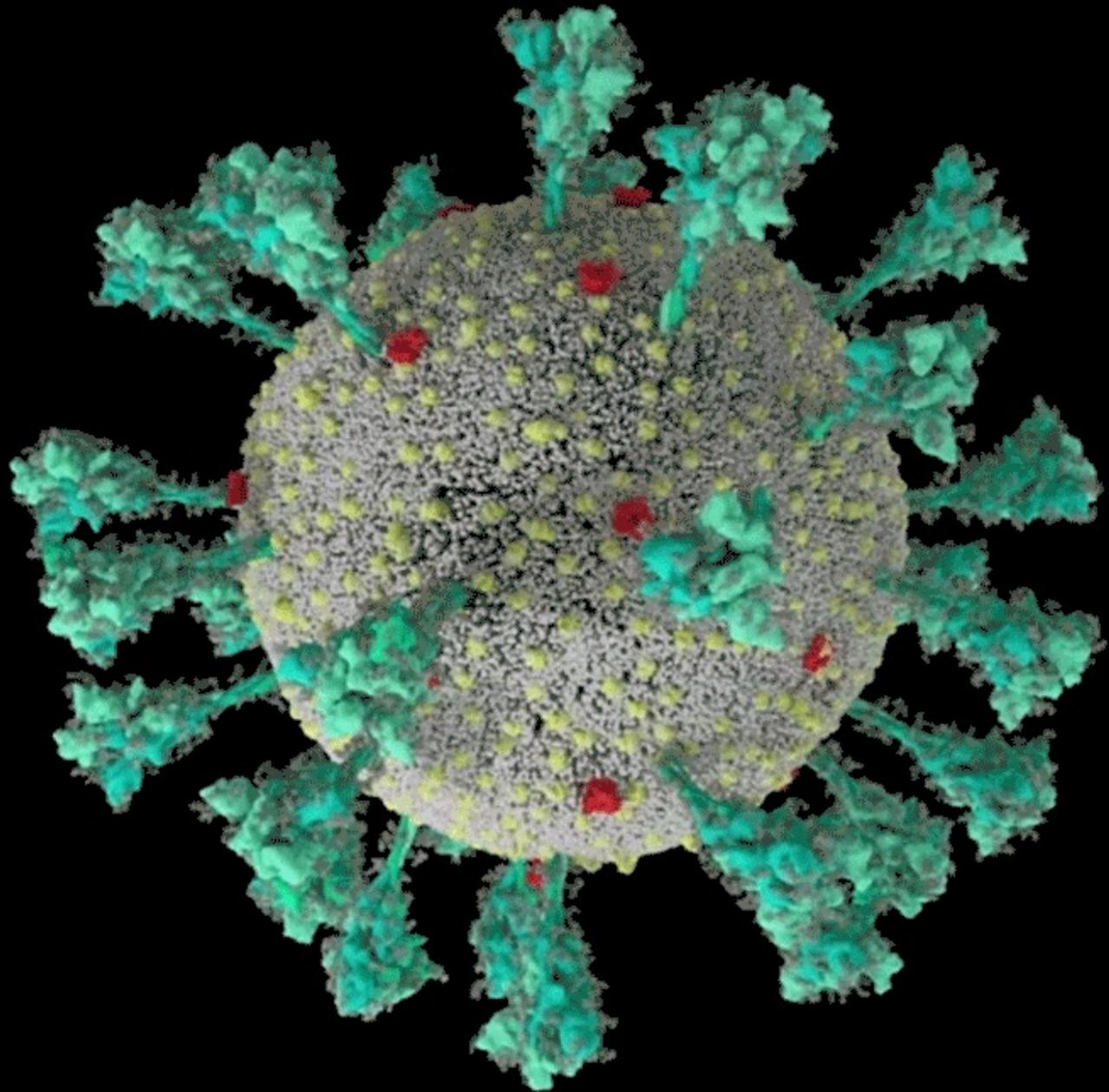
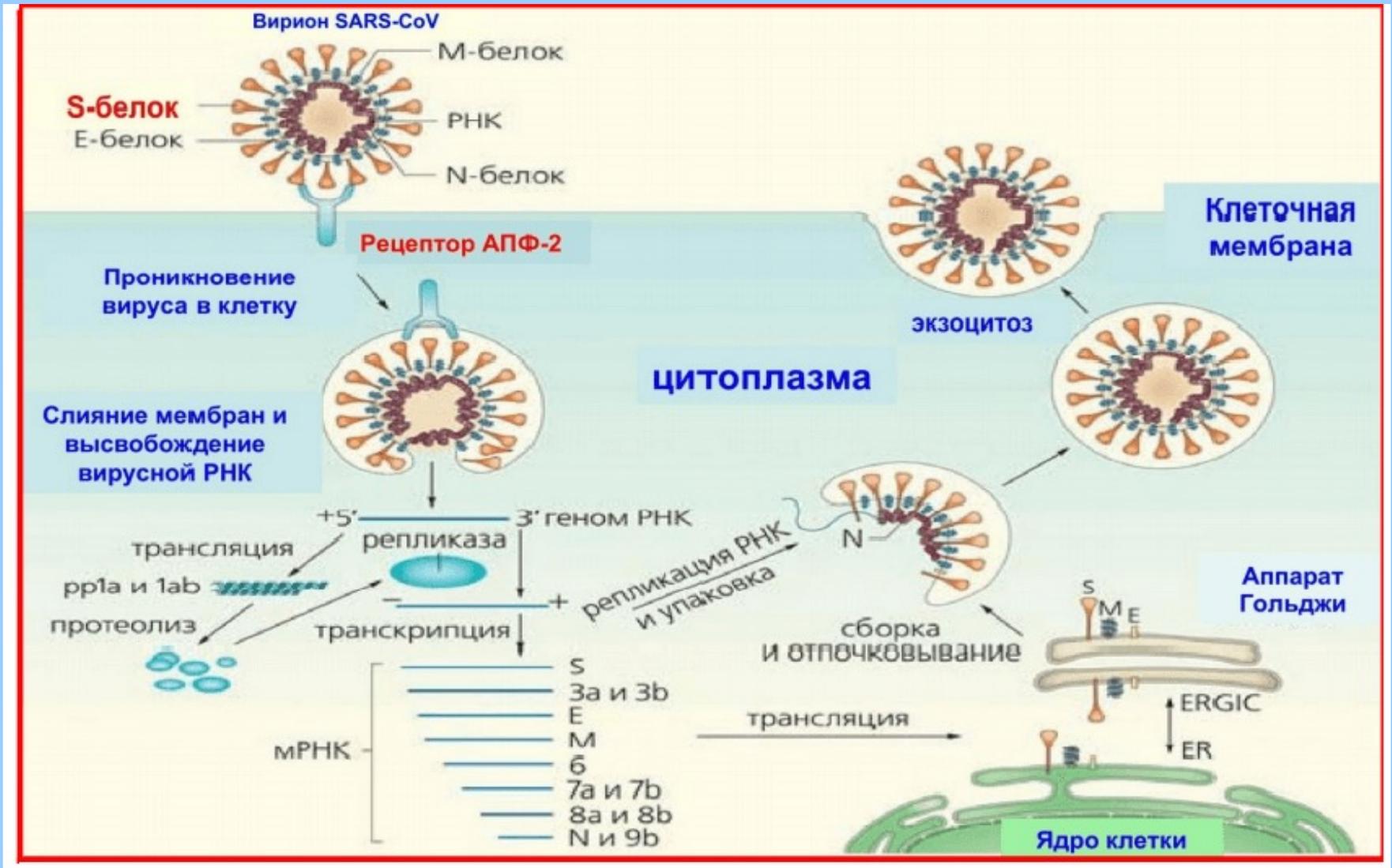


COVID-19: вирусный сепсис, бактериальные и грибковые ко-инфекции и супер-инфекции

**Вельков В.В., АО «ДИАКОН», г. Пущино,
16 декабря 2021 года**



Sars-CoV-2 (COVID-19) : жизненный цикл

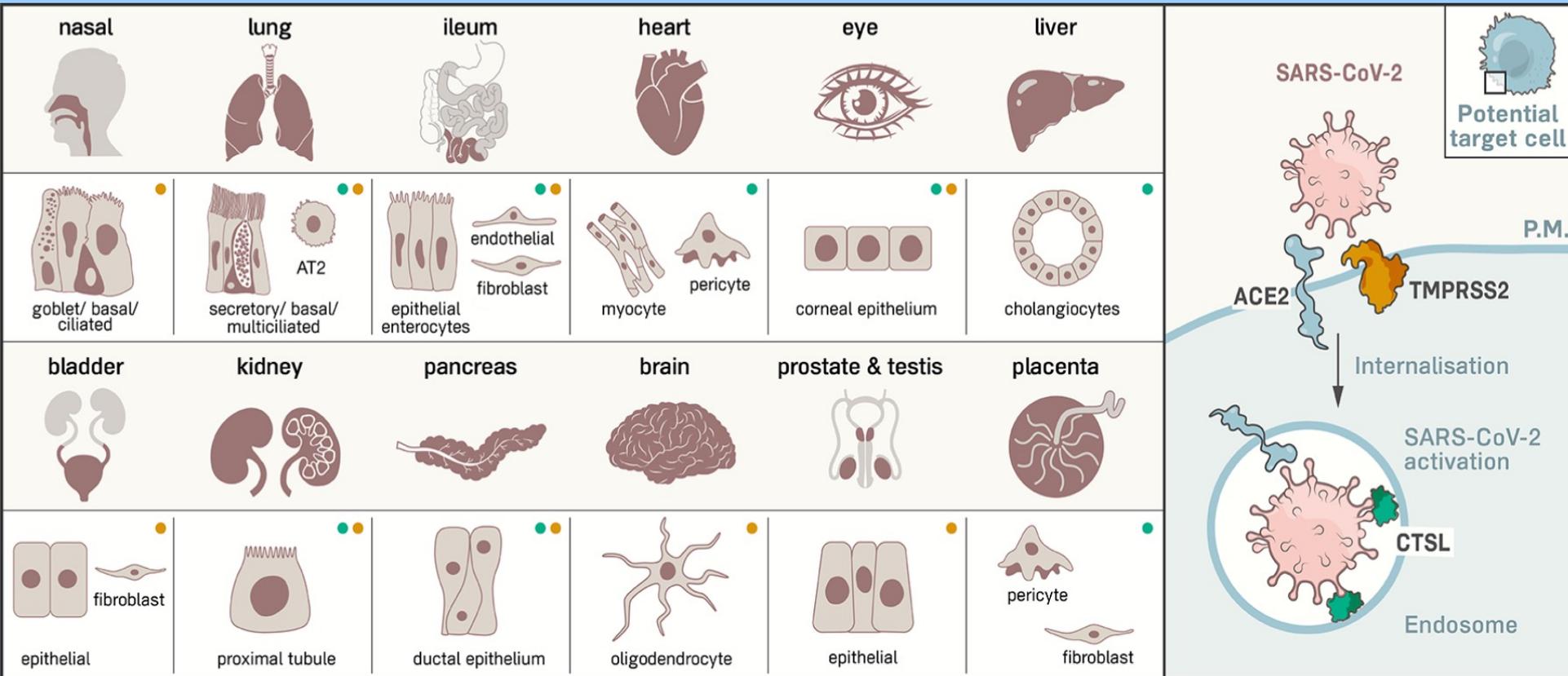


Органы, на поверхности которых расположены рецепторы для COVID-19

Ангиотензин превращающий фермент АПФ2 (ACE2)

Трансмембранная сериновая протеаза TMPRSS2

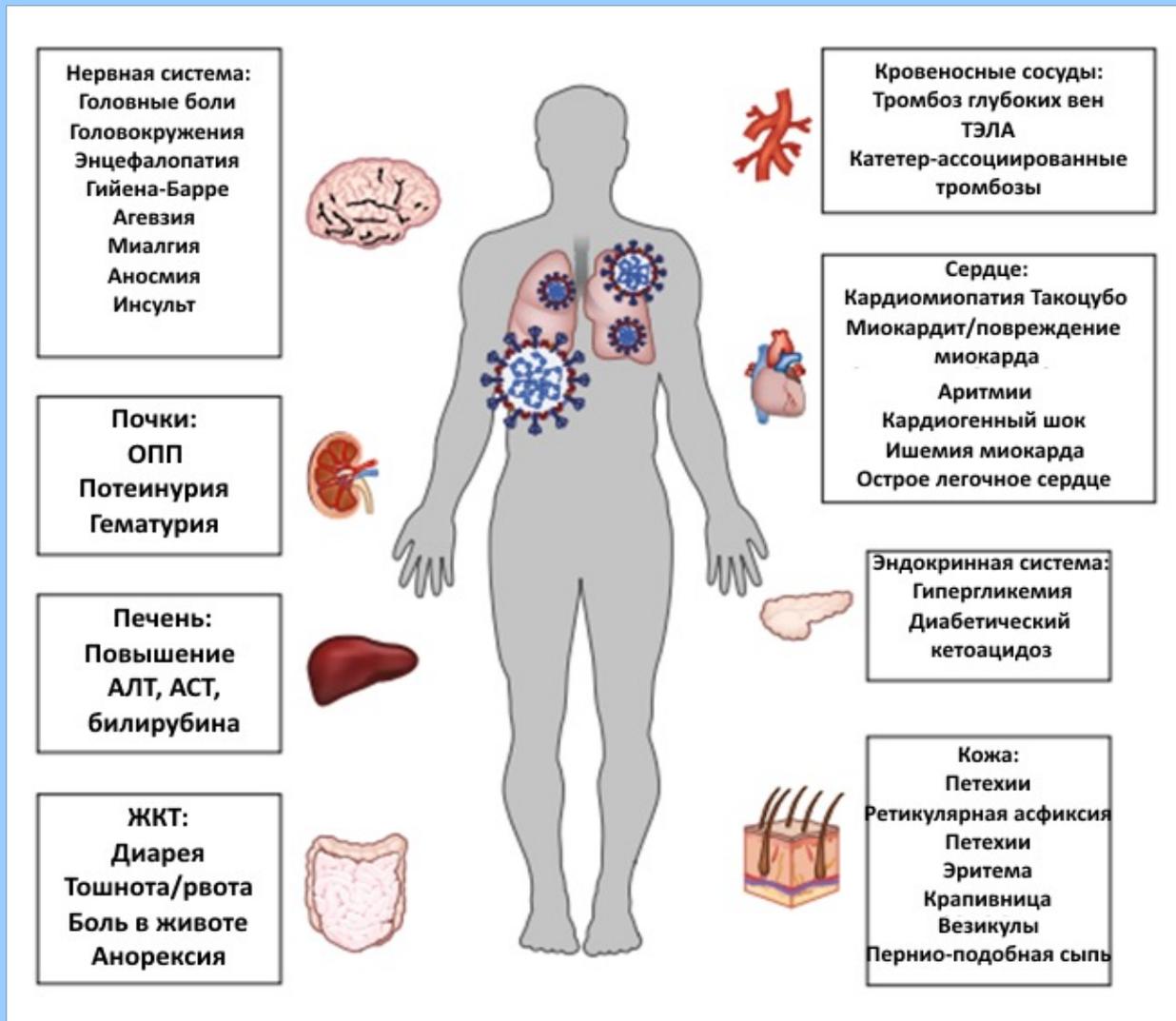
Носоглотка Легкие Подвзд кишка Сердце Глаза Печень

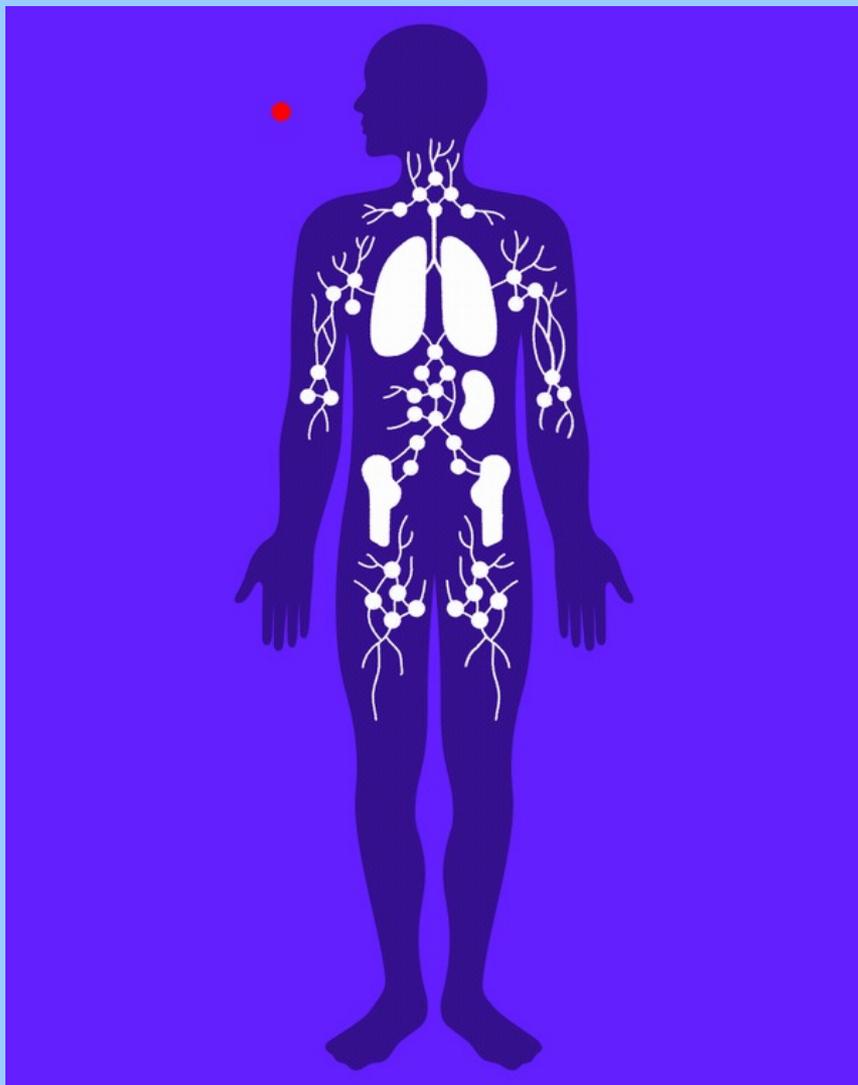


Мочевой Почки Поджел. Мозг Простата Плацента
пузырь железа

Saba L, Molecular pathways triggered by COVID-19 in different organs: ACE2 receptor-expressing cells under attack? A review Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Dec;24(23):12609-12622

COVID-19: внелегочные манифестации





**Sars-Cov-2 проникает
в различные органы
и вызывает в них
цитокиновый шторм
и гипервоспаление**

SEVERE COVID-19 ILLNESS IS VIRAL SEPSIS

ТЯЖЕЛОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19

ЭТО ВИРУСНЫЙ СЕПСИС

У ~ 20% пациентов с COVID-19 развивается критическое состояние, которое соответствует критериям СЕПСИС-3:

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

Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-81

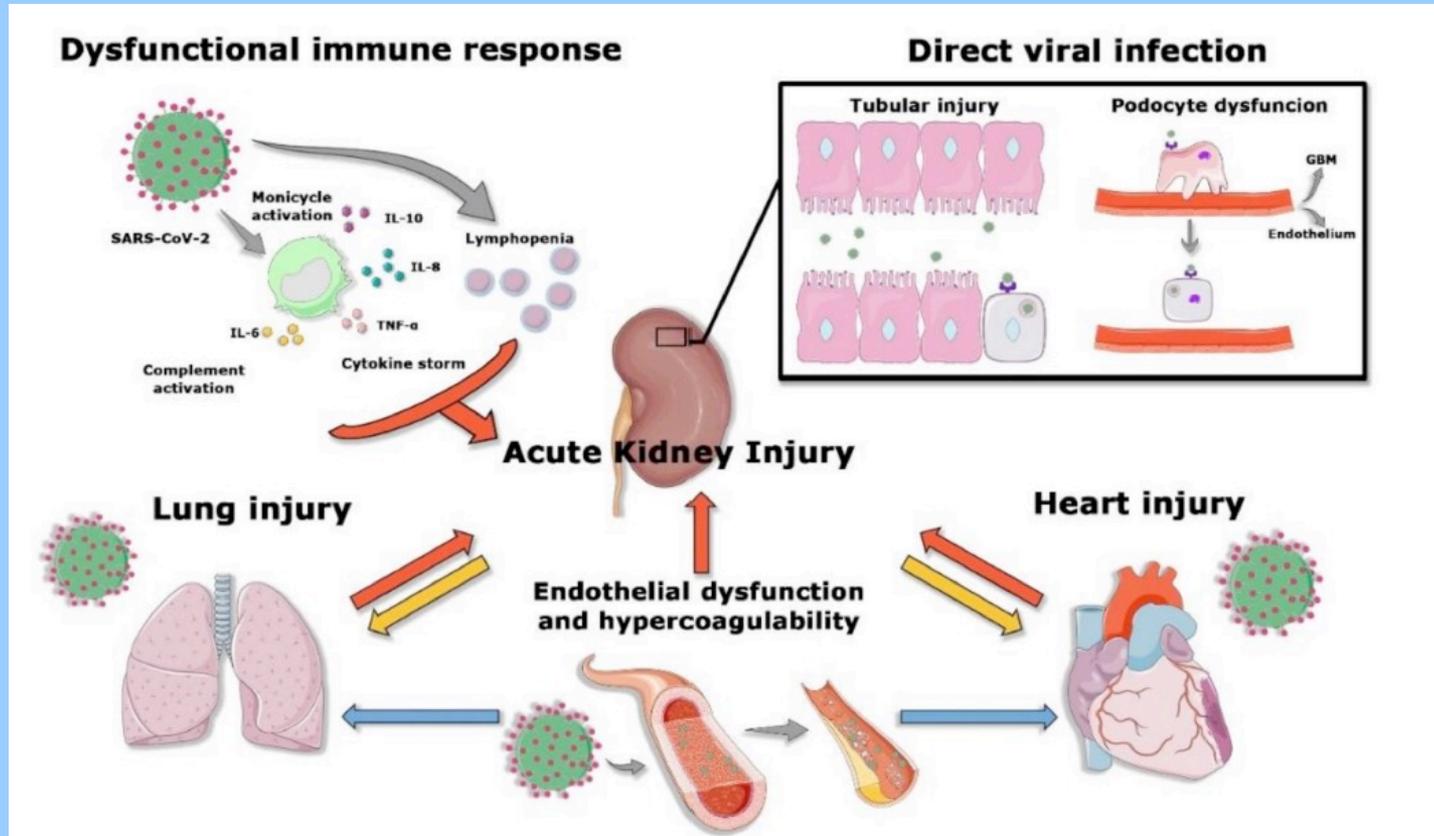
Beltran-Garcia et al: Sepsis and coronavirus disease 2019: Common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit Care Med* 2020;48:1841-1844

Эпидемиология вирусного сепсиса

	Clinical syndromes	Epidemiology
HSV	Disseminated disease Hepatitis	Neonatal disseminated disease Incidence: 2–15 per 100,000 live births Mortality: up to 29%
Enterovirus	Sepsis-like illness Myocarditis Encephalomyelitis Pulmonary oedema or haemorrhage	Incidence: 37% of young infants (<90 days of age) with sepsis ^a and without signs of localised infection Mortality of neonatal enteroviral sepsis: up to 42%
HPeV	Sepsis-like illness Meningoencephalitis	Incidence: 15% of young infants (<90 days of age) with sepsis ^a and without signs of localised infection
Influenza virus	ARDS Myocarditis Encephalopathy	Incidence: 1 million cases of severe respiratory infections in children <5 years of age worldwide annually Mortality: 290,000–650,000 respiratory deaths worldwide annually (all age groups)
Dengue virus	Severe dengue ^b Dengue shock ^b	Incidence: 58–96 million symptomatic dengue infections with 250,000–500,000 progressing to severe disease worldwide annually; 8% of sepsis cases ^c in Southeast Asian Mortality: 9,000–24,000 deaths worldwide annually
Adenovirus	Disseminated disease Meningoencephalitis Severe pneumonia	Disseminated disease in children Incidence: 2.5% of adenovirus infection Mortality: 55%

**Вирусный сепсис:
заболеваемость ~1%
по сравнению
с бактериальным
и грибковым
сепсисом**

Схема развития вирусного сепсиса COVID-19



Прямое инфицирование внутренних органов, цитокиновый шторм, повышение уровней провоспалительных медиаторов, эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, органная недостаточность

COVID-19 – причина вирусного сепсиса

Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis

- 151 исследование, N=218184, сепсис диагностировали согласно баллам по шкале SOFA.
- При поступлении сепсис диагностирован у 33% пациентов общих отделений,
- У поступивших в ОИТ – 78%. В целом, у 52% всех госпитализированных пациентов.
- ОРДС ,диагностированный у 88% пациентов ОИТ, предшествовал септическому шоку.
- Сепсис при инвазивной ИВЛ – у 62%, с последующей терапией вазопрессорами – у 50%,
- Ренальная заместительная терапия – у 20%.
- Дисфункция печени – 20,3%
- Коагулопатия – у 17,7%
- Смертность в ОИТ – 33%, при ИВЛ – 42%.

Четыре всадника вирусного Апокалипсиса: патогенез инфекции Sars Cov-2 (COVID-19)



Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis₁₁ of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887.



Review

The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19)



Pere Domingo^{a,*}, Isabel Mur^a, Virginia Pomar^a, Héctor Corominas^b, Jordi Casademont^c, Natividad de Benito^a

^a Infectious Diseases Unit, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Av. Sant Antoni M^a Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain

^b Departments of Rheumatology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^c Internal Medicine, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article History:

Received 27 May 2020

Revised 23 June 2020

Accepted 25 June 2020

Available online 29 July 2020

Keywords:

COVID-19

SARS-CoV-2

ACE2

RAS

Hyperinflammatory state

Hypercoagulability

Acute lung injury

Adult distress respiratory syndrome

SUMMARY

The pathogenesis of coronavirus disease 2019 (COVID-19) may be envisaged as the dynamic interaction between four vicious feedback loops chained or happening at once. These are the viral loop, the hyperinflammatory loop, the non-canonical renin-angiotensin system (RAS) axis loop, and the hypercoagulation loop. Severe acute respiratory syndrome (SARS)-coronavirus (CoV)-2 lights the wick by infecting alveolar epithelial cells (AECs) and downregulating the angiotensin converting enzyme-2 (ACE2)/angiotensin (Ang-1–7)/Mas1R axis. The viral feedback loop includes evading the host's innate response, uncontrolled viral replication, and turning on a hyperactive adaptive immune response. The inflammatory loop is composed of the exuberant inflammatory response feeding back until exploding in an actual cytokine storm. Downregulation of the ACE2/Ang-(1–7)/Mas1R axis leaves the lung without a critical defense mechanism and turns the scale to the inflammatory side of the RAS. The coagulation loop is a hypercoagulable state caused by the interplay between inflammation and coagulation in an endless feedback loop. The result is a hyperinflammatory and hypercoagulable state producing acute immune-mediated lung injury and eventually, adult respiratory distress syndrome.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

"Effects vary with the conditions which bring them to pass, but laws do not vary. Physiological and pathological states are ruled by the same forces; they differ only because of the special conditions under which the vital laws manifest themselves"

Claude Bernard
(1813–1878)

1. Introduction

In December 2019, a new epidemic disease appeared in the Huanan Seafood Wholesale Market, Wuhan, Hubei Province, China. It was characterized by an upper respiratory tract infection rapidly evolving to bilateral pneumonia and eventually respiratory failure [1]. The etiologic agent was a new coronavirus which was named SARS-CoV-2, whereas the disease was called COVID-19 [2]. The disease quickly expanded from its original nucleus in Hubei and by

March 11, 2020 the WHO declared it as a pandemic. As of June 23, 2020, COVID-19 has affected 188 countries around the world, with 9,131,445 confirmed cases worldwide and a death toll of 472,856 [3].

Early in the course of the pandemic, clinicians and researchers realized that full-blown COVID-19 evolved in at least three phases: the first phase with cough, fever, wheezing, fatigue, headache, diarrhea, and dyspnea, reminiscent of an upper tract respiratory infection. The second phase, with the rapid appearance of bilateral pneumonia, infiltrates with variable degrees of hypoxemia, and Omit in the third phase in which some patients developed respiratory failure leading to death [4]. Around 80% of people have SARS-COV-2 infection asymptomatic or with mild to moderate illness, mostly restricted to the upper and conducting airways. The other 20% will develop symptomatic infection needing hospital admission, and 5% will require ventilatory support in the Intensive Care Unit (ICU) [5]. The clinical phases of the infection reflect the pathogenic events starting with the virus gaining access to the lungs. The clinical manifestations and pathogenic events of any infectious disease, and COVID-19 in particular, should be viewed in the light of the damage-response framework in which several factors and forces may tip the scales to the host or pathogen side [6]. Therefore, sometimes the

* Corresponding author.
E-mail address: pdomingo@santpau.cat (P. Domingo).

Первый всадник: коварный вирус

The first horseman: a sneaky virus

Патогенез COVID-19 это динамическое взаимодействие между четырьмя порочными циклами.

1. Цикл развития вируса.

- ОРДС «зажигает фитиль» инфицирования альвеолярных эпителиальных клеток (АЭК) за счет снижения продукции ангиотензин превращающего фермента (АПФ2/агиотензин)

Цикл развития вируса включает:

- а) преодоление вирусом активации врожденного иммунитета,
- б) неконтролируемая хозяином репликация вируса,
- с) активация гиперактивного адаптивного иммунного ответа

Второй всадник: усиление шторма

The second horseman: a gathering storm

2. Гипервоспалительный цикл:

- **избыточный воспалительный ответ приводит к «взрывному» (exploding) развитию цитокинового шторма.**

• **Третий всадник: беззащитные легкие**

The third horseman: a helpless lung

3. Не каноническое снижение эффективности цикла

АПФ2 /Ангиотензин:

- **оставляет легкие без критически необходимой защиты и**
- **переводит ренин ангиотензиновую систему в провоспалительное состояние.**

Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

Четвертый всадник: эпидемия внутри пандемии

The fourth horseman: an epidemic within the pandemic

4. Цикл гиперкоагуляции:

- Гиперкоагуляция стимулируется взаимоактивирующим взаимодействием между воспалением и коагуляцией:**
- воспаление повышает коагуляцию, повышенная коагуляция приводит к гипервоспалению, которое ведет к гиперкоагуляции –**
- к «эпидемическому» распространению микротромбозов и тромбозов внутри организма, а**
- гиперкоагуляция приводит к нарушению иммунитета и к ОРДС .**

Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

Вирусный сепсис COVID-19

и бактериальный сепсис: в чем разница?

- Многие пациенты с тяжелым COVID-19 имеют клиническую картину сепсиса (Сепсис-3) и отрицательные гемокультуры и респираторные культуры (без бактерий и грибов).
- Сравнивались лабораторные показатели у 53 пациентов ОИТ, умерших при тяжелом COVID-19 и у 26 пациентов, умерших в ОИТ другого госпиталя от бактериального сепсиса.
- Показано, что: не выжившие пациенты при COVID-19 и при бактериальном сепсисе имеют различные клинические характеристики:
 - а) органной дисфункции,
 - б) иммунологического статуса и,
 - в) коагуляции

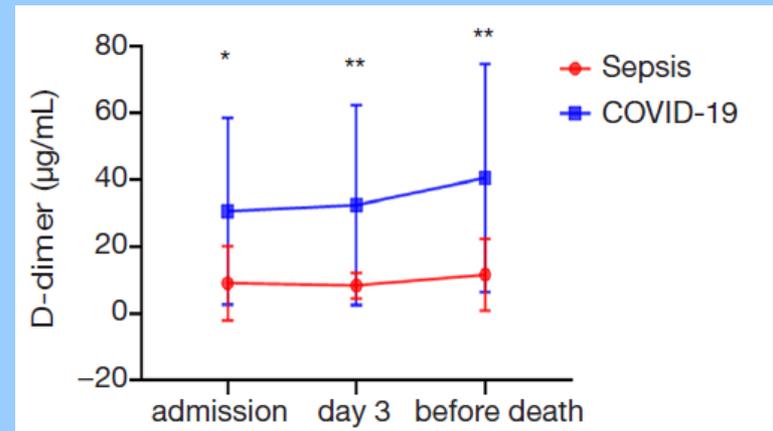
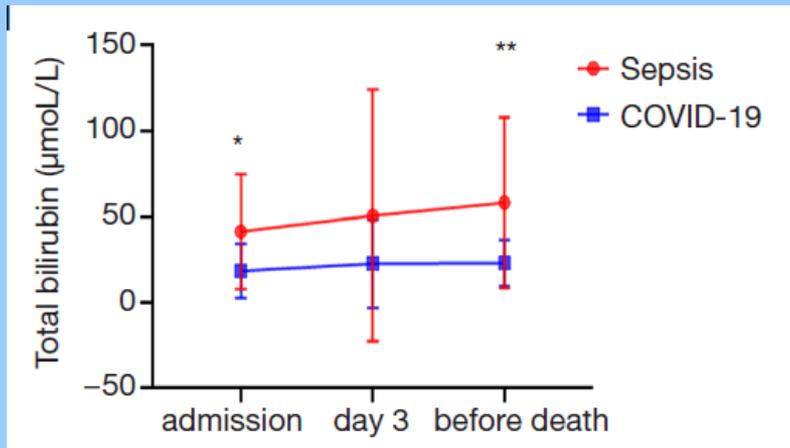
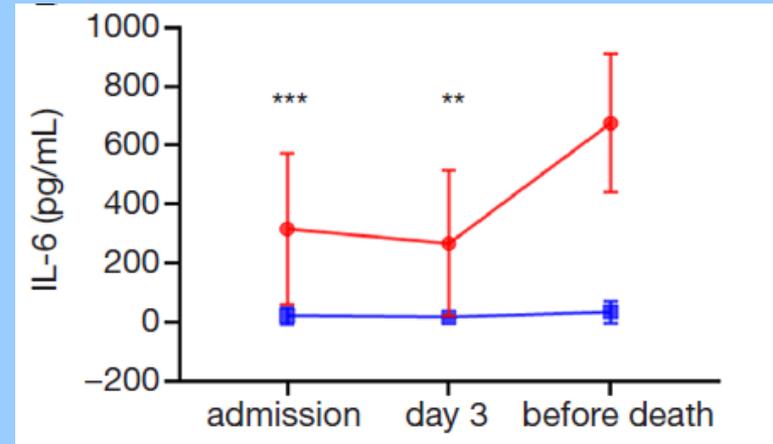
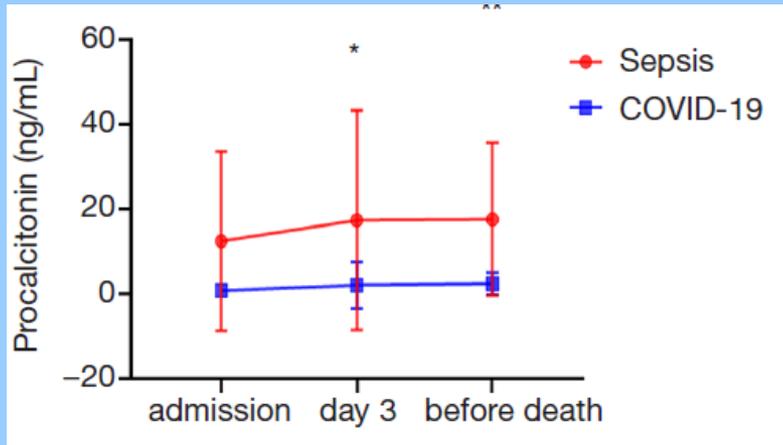
Разница между вирусным сепсисом COVID-19 и бактериальным сепсисом

При COVID-19 по сравнению с бактериальным сепсисом:

- Низкие баллы SOFA, (« шкала SOFA может быть не чувствительной к вирусному сепсису SARS-CoV-2»).
- Ограниченное повышение цитокинов,
- Уровни ИЛ-6 в 65 (шестьдесят пять) раз ниже,
- Уровни Д-димера в 5 раз выше,
- Поразительно (striking) высокий тропонин,
- Выше доля пациентов с гипертензией,
- Меньшее применение вазопрессоров.

Yu J et al. Severe COVID-19 has a distinct phenotype from bacterial sepsis: a retrospective cohort study in deceased patients. *Ann Transl Med* 2021;9(13):1054 <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1291>

Разница между вирусным сепсисом COVID-19 и бактериальным сепсисом



Yu J et al. Severe COVID-19 has a distinct phenotype from bacterial sepsis: a retrospective cohort study in deceased patients. *Ann Transl Med* 2021;9(13):1054 <https://dx.doi.org/10.21037/atm-21-1291>

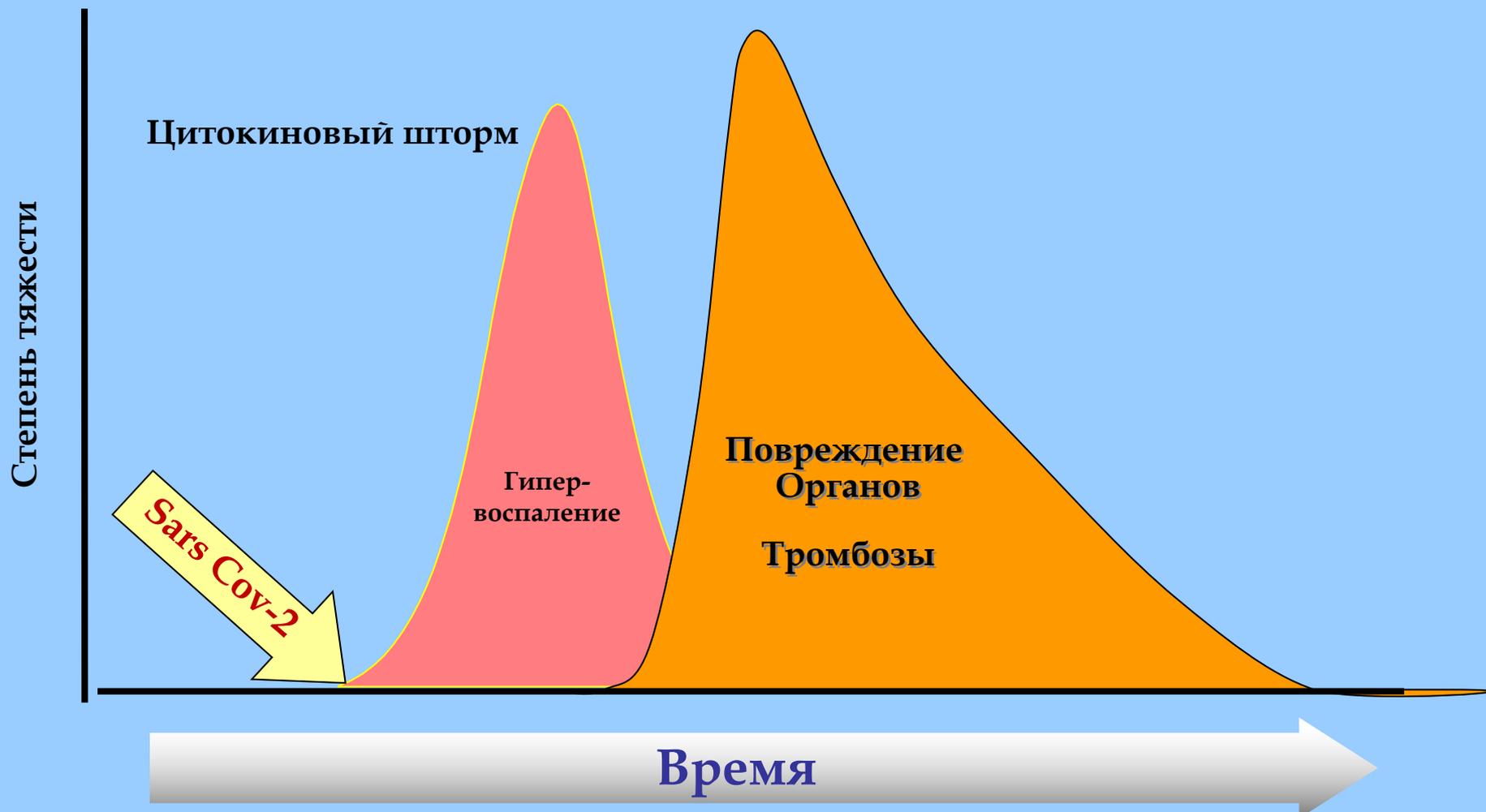
Развитие бактериального и грибкового сепсиса от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)



Faix JD. Biomarkers of sepsis.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome

Развитие вирусного сепсиса COVID-19 от ССВО (воспаление) к гипервоспалению



Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

COVID-19: ко-инфекции и супер-инфекции

COVID-19: супер-инфекции в ОИТ

Италия, N=774, тяжелый COVID-19, 8 госпиталей, супер-инфекции у 46%.

- При поступлении 69% пациентов получали по крайней мере один антибиотик, 44,9% получали антибиотики широкого спектра действия.
- Пациенты ОИТ.

Множественная антибиотикорезистентность - у 35% пациентов, , инфекции в кровотоке - у 34%, катетер ассоциированные инфекции - у 10%.

- Грамотрицательные бактерии *Enterobacteriaceae* и *Staph.* связанные с ИВЛ ассоциированной пневмонией: у 64% и у 28% пациентов, соответственно.

COVID-19: супер-инфекции, патогены

Мета-анализ, 48 исследований. Ко-инфекции - 12%,
Супер-инфекции - 14%, в ОИТ- 17%.

Патогены.

- Ко-инфекции: *Strep. pneumoniae* (17.9%), *Klebsiella pneumonia* (16.7%) и *Haemophilus influenza* (12.4%).

Вирусы: вирус гриппа А (8.1%), Rhinovirus (6.3%), коронавирус не SARS-CoV-2 (3.7%).

Грибы: *Candida spp.* (0.7%), *Mucor spp.* (0.7%)..

- Супер-инфекции: *Acinetobacter spp.* (22%), *Escherichia coli* (18%), *Pseudomonas* (16%), *Candida spp.* (14%)

Metapneumovirus человека (4%).

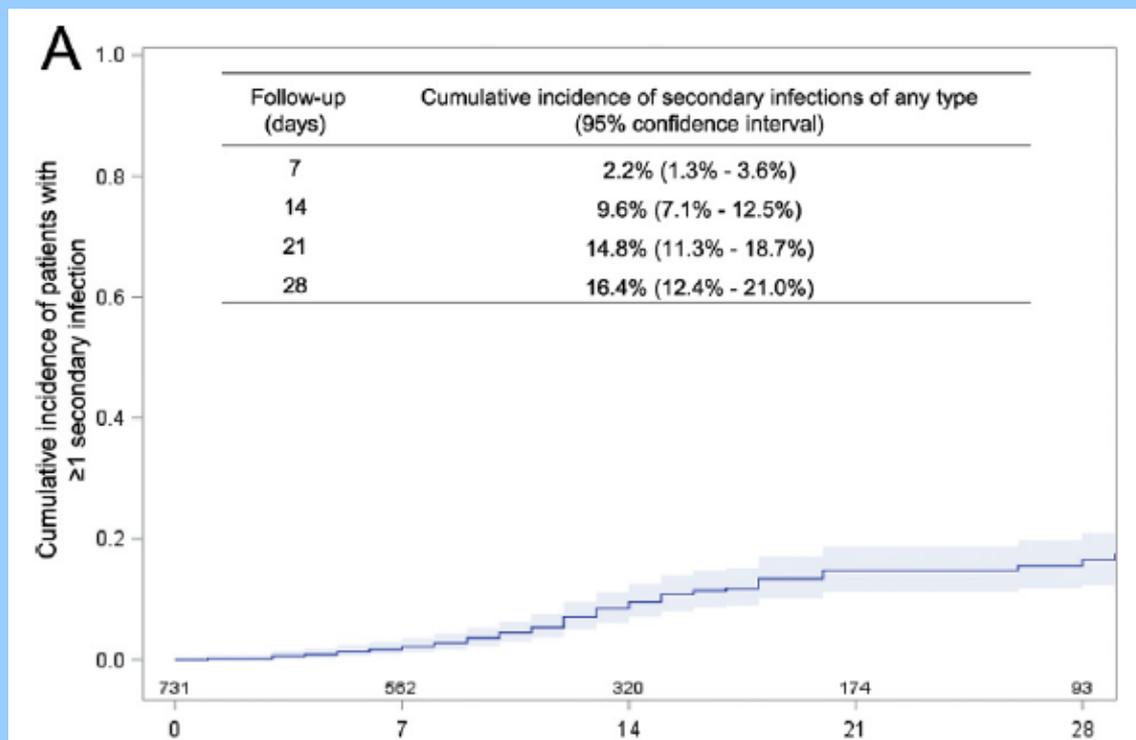
Musuuzza J, Watson L, Parmasad V, et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: A systematic review and meta-analysis. medRxiv . 2020.10.27.20220566.

COVID-19: динамика развития супер-инфекций

N = 731, супер-инфекции:

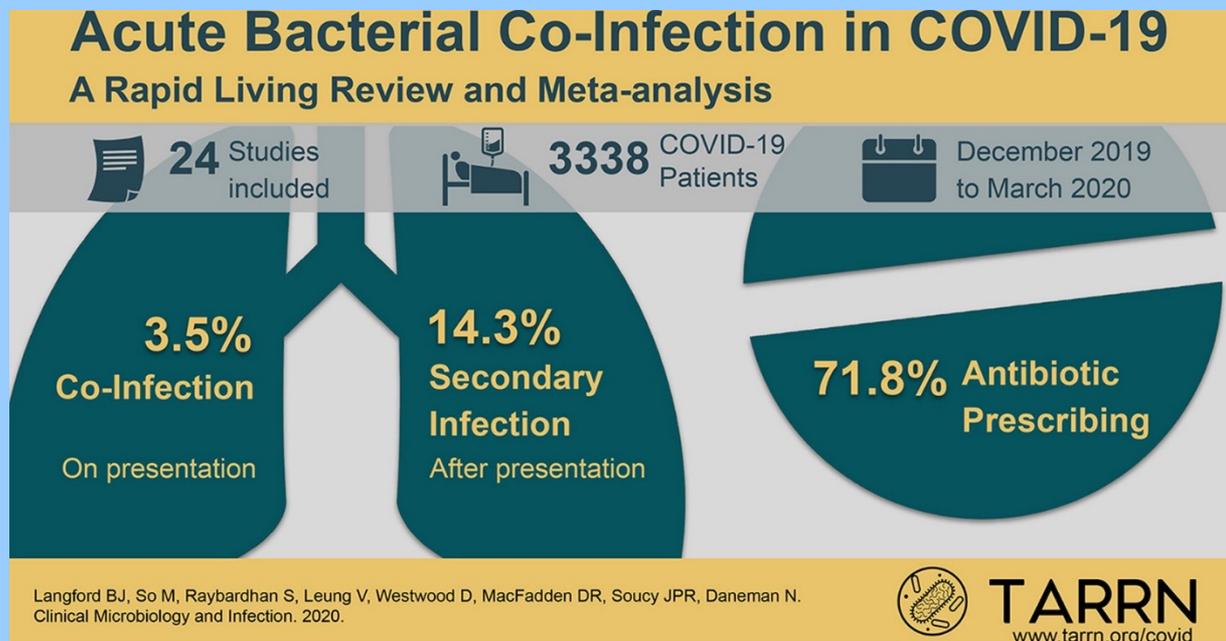
- через 48 ч после поступления) - у 7,9% пациентов
- через 28 дней - у 16.4%; грамположительные штаммы – 71,7%

Дни % лиц с супер-инфекциями



Ripa M et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. Clin Microbiol Infect. 2021 Mar;27(3):451-457

COVID-19: низкая частота ко-инфекций и супер-инфекций – «высокая» антибиотикотерапия



Мета-анализ, 24 исследования, N = 3338
Ко-инфекции - 3,5%,
Супер-инфекции - 14,3%
Все пациенты с инфекциями - 6,9%
Антибиотикотерапия - 71,8%,

Elephant in the room

Слон в комнате. Английская идиома.



«Ситуация, при которой проблема становится такой заметной и настоящей, что не замечать ее невозможно, однако ее или действительно не замечают, или по каким-то причинам игнорируют»

The Elephant in the Room

Secondary Infections and Antimicrobial Use in Patients With COVID-19



approximately one-third of all the infectious episodes were due to multidrug-resistant organisms (MDROs).

The considerable burden of infectious complications in this population necessitates additional awareness on the appropriate use of antimicrobial drugs. Previous reports have suggested that a substantial proportion of subjects with COVID-19 were treated with antibiotics at

Значительная часть пациентов с COVID-19 получает антибиотики при поступлении или в первые дни госпитализации, когда частота ко-инфекций - 5-10%. Почти у половины пациентов с COVID-19 развиваются супер-инфекции, преимущественно связанные с пневмонией, ассоциированной с ИВЛ.

~ 1/3 супер-инфекций связана с антибиотикоустойчивостью. У критических пациентов супер-инфекции в ~ 2 раза повышают тяжесть COVID-19 и неблагоприятные исходы.

При поступлении и в первые дни госпитализации антибиотикотерапия должна проводиться при объективных показателях наличия ко-инфекции.



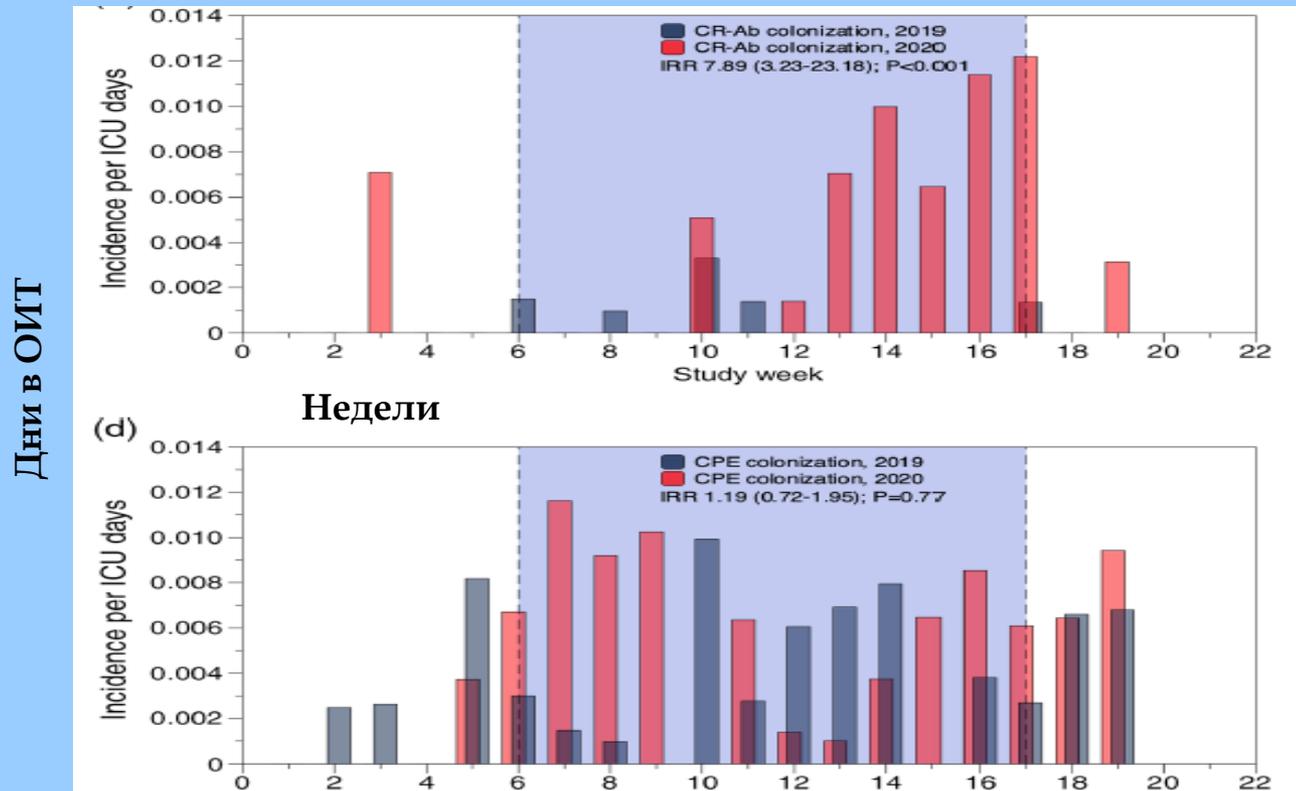
Is antimicrobial resistance exacerbating the COVID-19 pandemic?

Will efforts to save lives in cases of severe COVID-19 trigger another global health crisis once the pandemic is over?

COVID-19: резистентные штаммы колонизируют отделения неотложной терапии и их пациентов.

· От пандемии COVID-19 к пандемии антибиотикорезистентных штаммов.

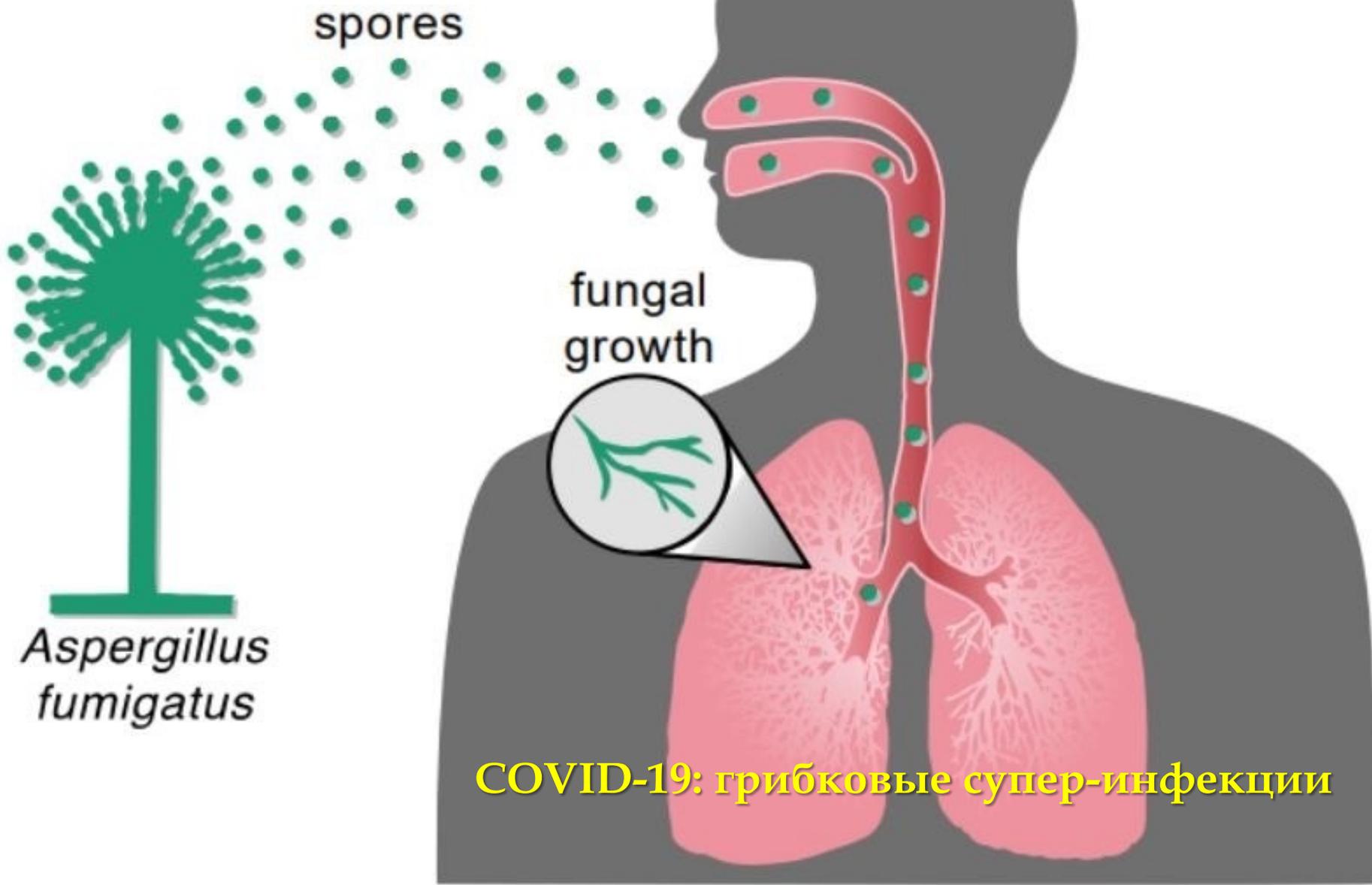
COVID-19: динамика колонизации ОИТ резистентными штаммами



Динамика появления карбапенем - резист. штаммов *Acinetobacter baumannii* (CR-Ab) и *Enterobacteriaceae* (CPE) и (период 1 (Янв.-Апр. 2019), период 2 (Янв.-Апр. 2020)).

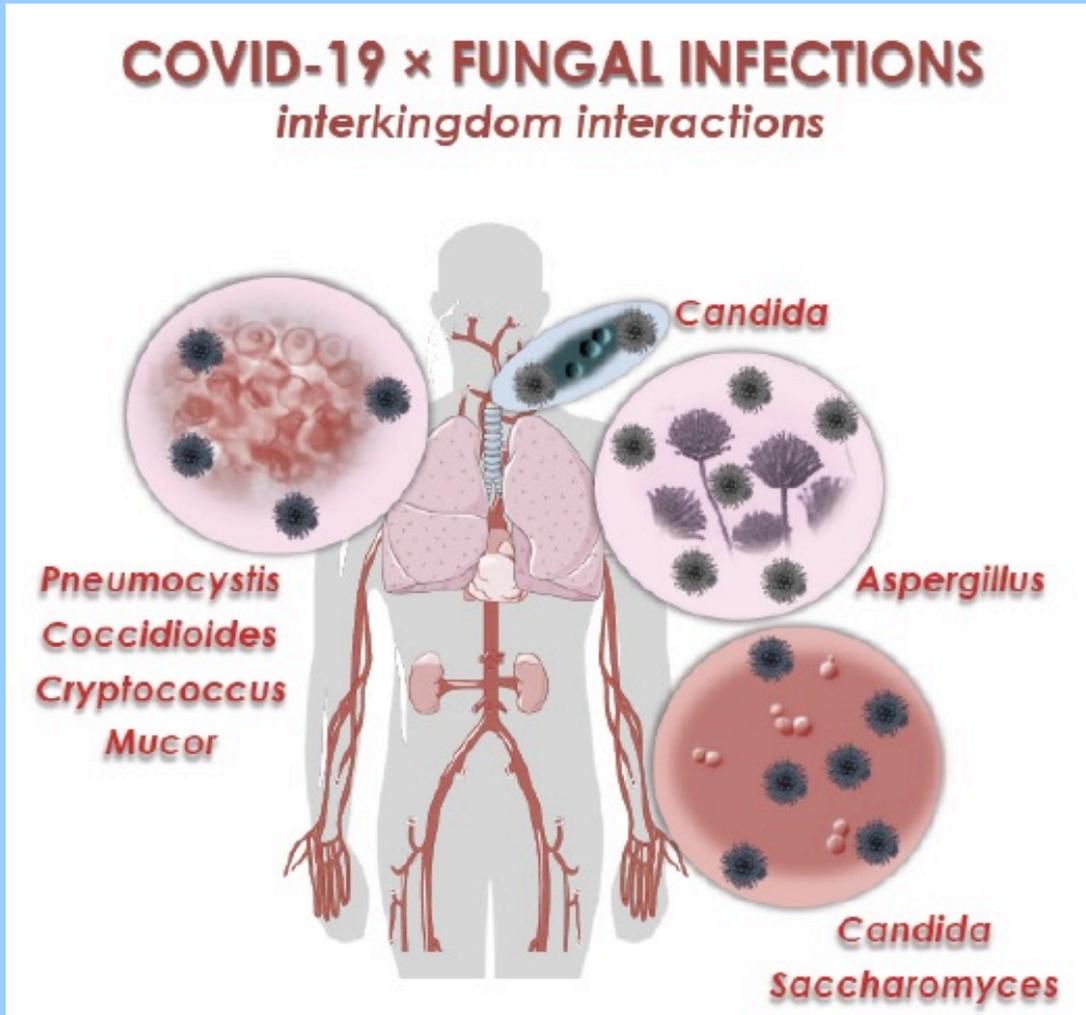
**Скорость еженедельной колонизации (период 1 против 2)
повысилась в 7,5 и 5,5 раз соответственно**

Pascale R, et al. Carbapenem-resistant bacteria in an intensive care unit during the coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pandemic: A multicenter before-and-after cross-sectional study. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021 Apr 16:1-6



COVID-19: грибковые супер-инфекции

COVID-19: грибковые супер-инфекции.



Ранняя диагностика
в образцах из
респираторной
системы:
культуры грибов,
тесты на
галактоманан и
β-D-глюкан

COVID-19: аспергилез

ОРДС предрасполагает к развитию аспергилеза.

КНР. Штаммы *A. flavus* и *A. fumigatus* обнаружены в трахеальных образцах у 28,6% пациентов.

Страны ЕС. Хронический пульмонарный аспергилез диагностирован у 20-35% пациентов.

Пакистан. *Aspergillus spp.* Найден в трахеальных аспиратах:

- у 39,1% COVID-19 положительных пациентов, из них
- у 21,7% диагностирован аспергилез, из них
- колонизация – у 17,4%.

Silva LN et al. Fungal Infections in COVID-19-Positive Patients: A Lack of Optimal Treatment Options. Curr Top Med Chem. 2020;20(22):1951-1957

COVID-19: инвазивный пульмонарный аспергиллез

Результаты 34 исследований. Частота ИПА - 19,6% - 33,3%.

Основные факторы риска - ОРДС, ИВЛ. Смертность до 64,7%.

Lai C-C et al. COVID-19 associated with pulmonary aspergillosis: A literature review. J Microbiol Immunol Infect. 2021 54, 46-53



19 исследований, N=1421, частота ИПА - 13,5% .

Время развития - 8 - 26 дней от начала COVID-19, смертность - 48,4%.

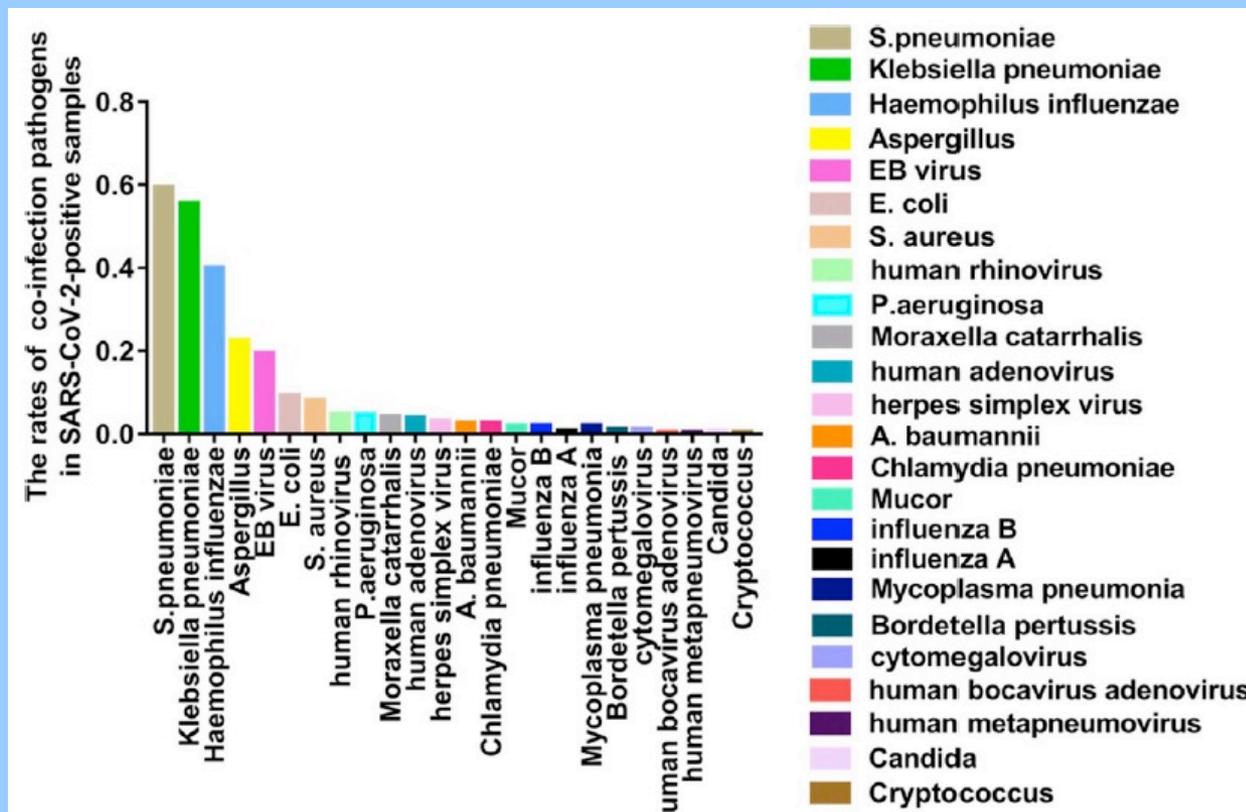
Chong WH et al. Incidence, diagnosis and outcomes of COVID-19-associated pulmonary aspergillosis (CAPA): a systematic review. J Hosp Infect. 2021 Jul;113:115-129

COVID-19: кандидоз

- США, Нью Йорк. *Candida* spp. - наиболее часто идентифицировалась в кровотоке у пациентов с центральными венозными катетерами (central venous catheters).
- Англия. *Candida* spp. Обнаружена в респираторном тракте у 21,4% пациентов

Silva LN et al. Fungal Infections in COVID-19-Positive Patients: A Lack of Optimal Treatment Options. Curr Top Med Chem. 2020;20(22):1951-1957

COVID-19: респираторные патогены бактериальных, грибковых и вирусных супер-инфекций



КНР. N=257, обнаружены 24 респираторных патогена.

94,2% пациентов были инфицированы одним или более патогенами.

Большинство случаев инфицирования - в течение 1-4 дней после начала заболевания.

Максимальные частоты супер-инфекций - при тяжелом COVID-19.

COVID-19: повышенная частота контаминации гемокультур

- **Аргентина – 18,4%**

Haedo MF et al. Usefulness of blood cultures in COVID-19 pneumonia. *Medicina (B Aires)*. 2020;80 Suppl 6:44-47.

- **Италия – 16,5%**

Russo E et al., Increased blood culture contamination rate during COVID-19 outbreak in intensive care unit: A brief report from a single-centre. *J Intensive Care Soc*. 2021, Vol. 0(0),

- **Испания – 12,3%**

Mormeneo Bayo S, et al. Bacteremia during COVID-19 pandemic in a tertiary hospital in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2021.01.015>

- **Швеция – 10,6%**

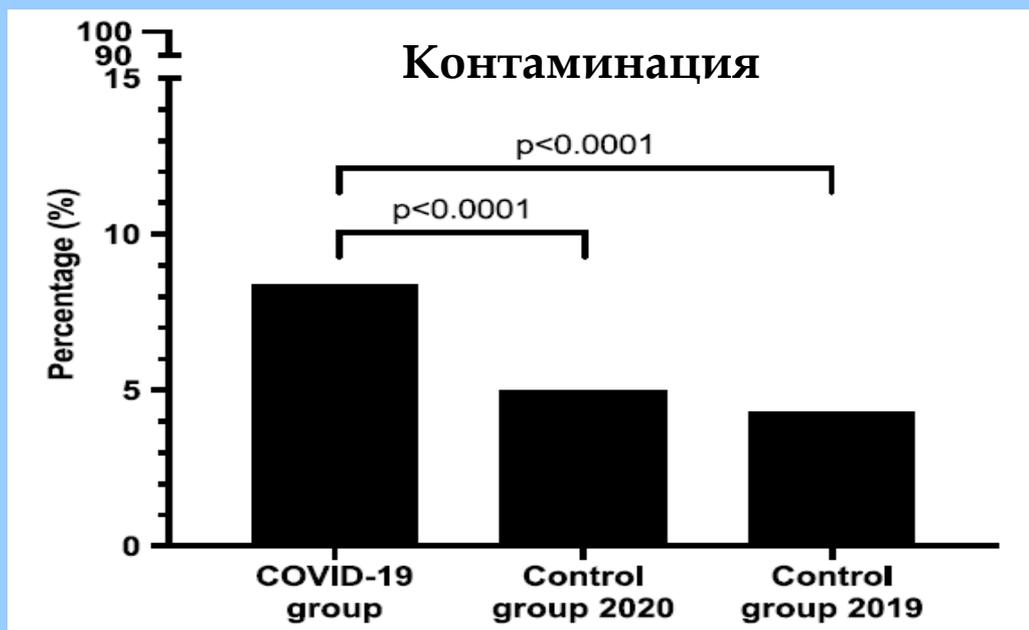
Yu D et al. Low prevalence of bloodstream infection and high blood culture contamination rates in patients with COVID-19. *PLoS One*. 2020 Nov 23;15(11):e0242533.

- **Голландия – 6,3%**

Kaal A et al. Diagnostic yield of bacteriological tests and predictors of severe outcome in adult patients with COVID-19 presenting to the emergency department. *Emerg Med J*. 2021 Sep;38(9):685-691.

COVID-19: низкий уровень супер-инфекций – высокий уровень контаминации гемокультур

Швеция. ОИТ. COVID-19 N=2240, Контроль: 2020, N=6022; 2019, N=6841



Инфекции в кровотоке, %

6,5 10,8 10,4

Контаминация, %

10,6 5,6 7,9

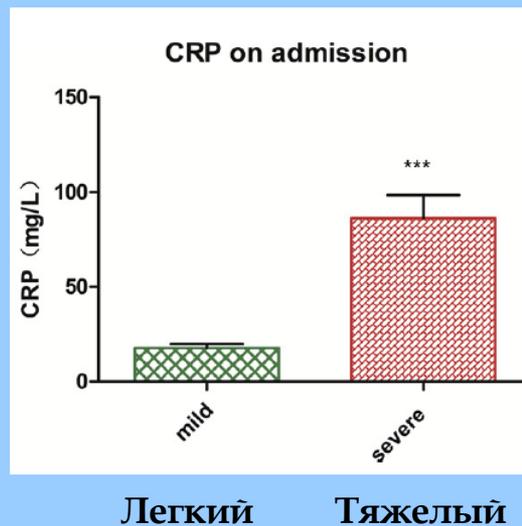
COVID-19:

**являются ли С-реактивный белок и прокальцитонин
маркерами присоединения
бактериальных инфекций?**

COVID-19: СРБ - маркер сепсиса и индикатор тяжести повреждения легких

Повышается *после* повышения
провоспалительных цитокинов
при инфекциях
и при повреждениях
собственных органов.

СРБ при поступлении



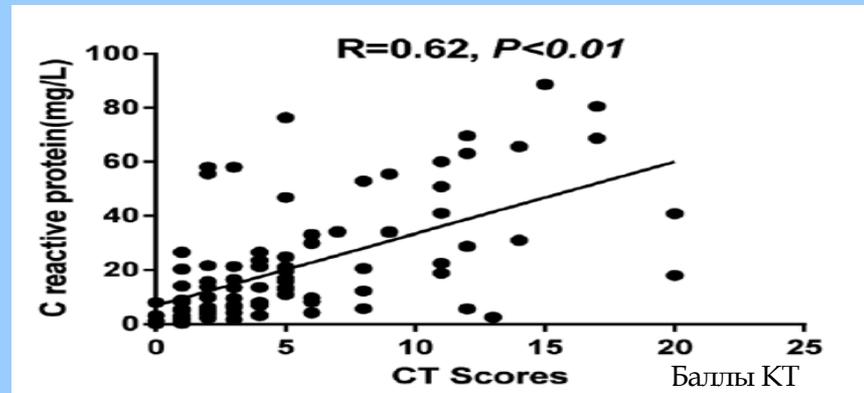
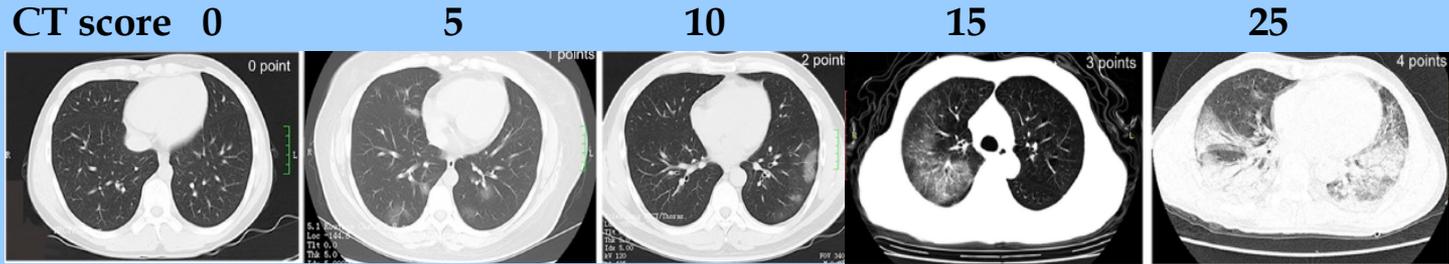
Jang Liu et al. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. J Clin Virol, 2020

COVID-19: корреляция между СРБ и тяжестью повреждения легких



Ling W. C-reactive protein levels in the early stage of COVID-19
Med Mal Infect. 2020;50(4):332-33.

COVID-19: уровни СРБ коррелируют с размером области «матового стекла» при КТ



Chaochao Tan et al. C-reactive Protein Correlates With Computed Tomographic Findings and Predicts Severe COVID-19 Early. *J Med Virol.* 2020;92(7):856-862.

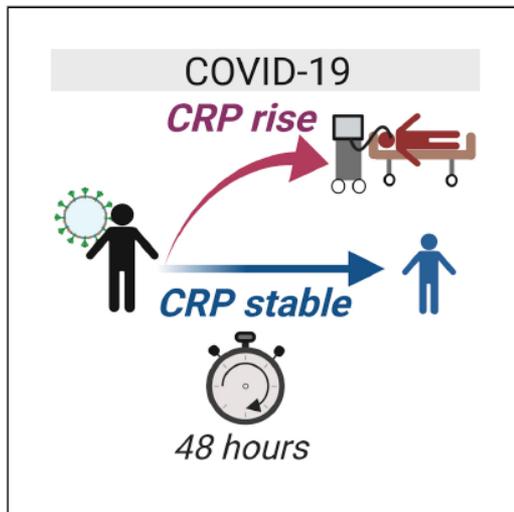
COVID-19: динамика СРБ прогнозирует развитие респираторной недостаточности

Cell Reports
Medicine

Report

Inflammatory Biomarker Trends Predict Respiratory Decline in COVID-19 Patients

Graphical Abstract



Authors

Alisa A. Mueller, Tomoyoshi Tamura, Conor P. Crowley, ..., Erin H. Penn, Anthony F. Massaro, Edy Y. Kim

Correspondence

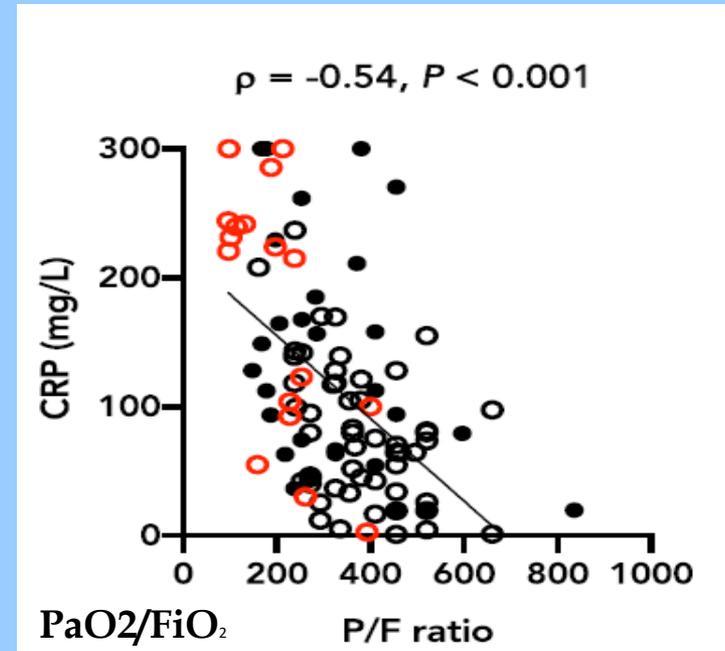
ekim11@bwh.harvard.edu

In Brief

Mueller et al. demonstrate in hospitalized COVID-19 patients that trending C-reactive protein (CRP), an inflammatory biomarker, is a simple and accessible strategy for predicting respiratory deterioration. An early rise in CRP predicts intubation, and CRP levels correlate with IL-6 levels and physiological measures of hypoxemic respiratory failure.

Highlights

- Rising CRP levels predict intubation in COVID-19 inpatients stable at admission
- Early CRP trend outperforms initial CRP level in prediction of respiratory failure
- CRP trend outperforms a physiological index (ROX) in prediction of respiratory failure
- CRP and IL-6 levels correlate with each other and with hypoxemia (P_aO_2/F_iO_2)



Быстрое повышение СРБ в течение первых 48 ч после поступления прогнозирует ухудшение респираторной функции и последующую интубацию.

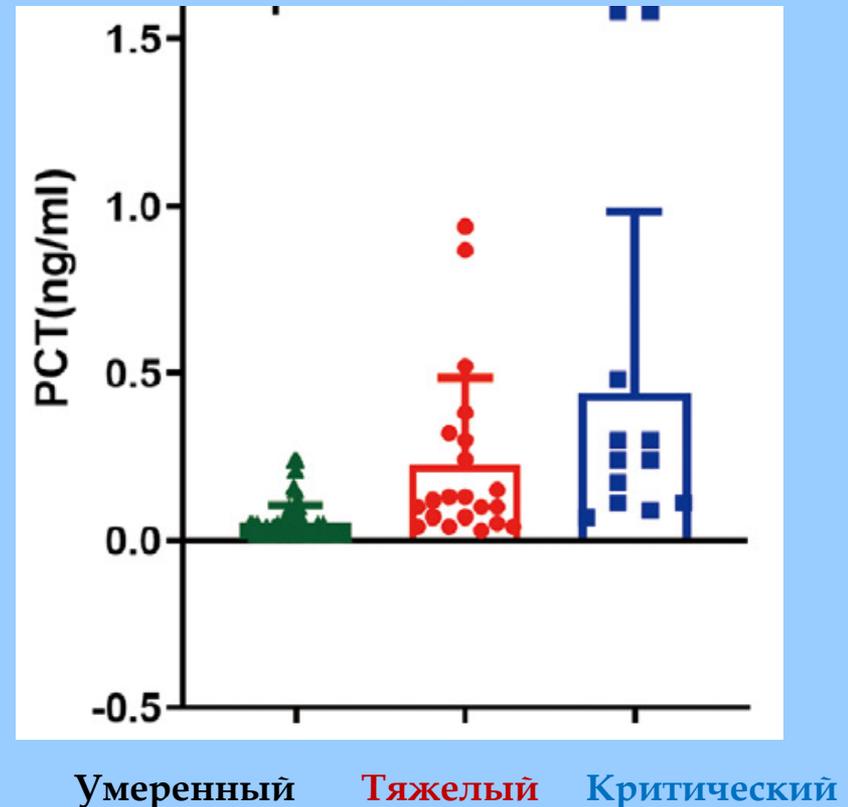
COVID-19: прокальцитонин

ПКТ повышается *после*
повышения цитокинов

ПКТ (нг/мл) при COVID-19:

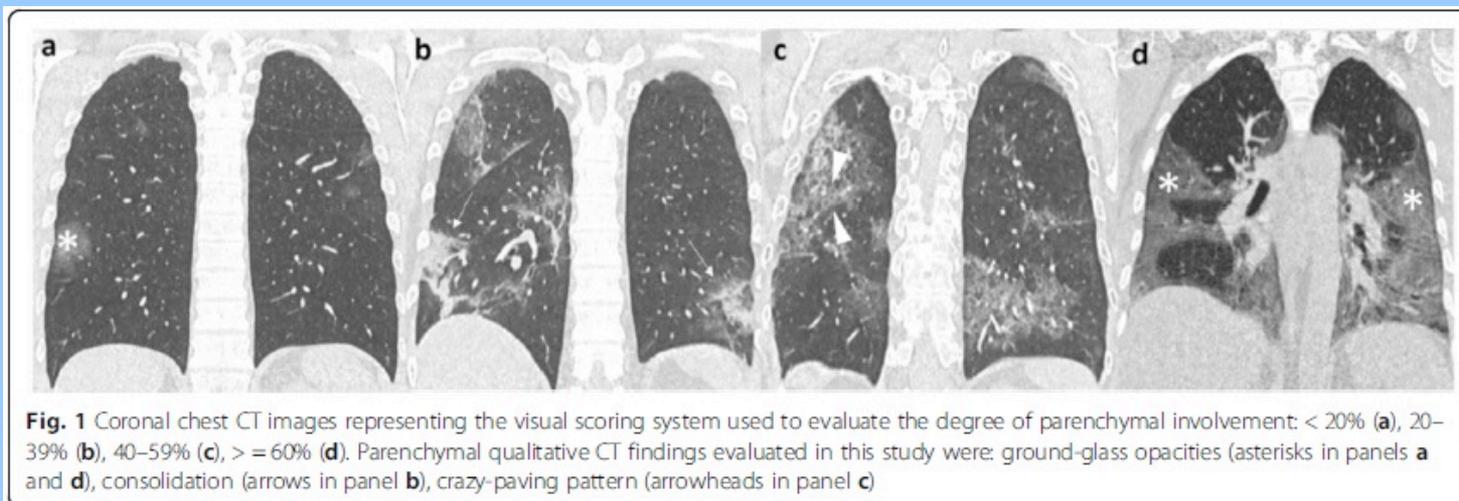
- умеренном - 0,03;
- тяжелом - 0,05;
- критическом > 0,25 .

СРБ повышен у 30-60%
пациентов
с повышенным ПКТ.



- Hu R et al. Procalcitonin levels in COVID-19 patients. Int J Antimicrob Agents. 2020 Aug;56(2):106051.

Корреляция между уровнями ПКТ и СРБ и размером повреждения легких согласно КТ



	< 20% (n = 339)	20–40% (n = 340)	40–60% (n = 120)	> 60% (n = 67)
ПКТ нг/мл	0,09	0.13	0.18	0.26
СРБ мг/л	15.00	43.0	84.60	122.50

Canovi S et al., The association between clinical laboratory data and chest CT findings explains disease severity In a large Italian cohort of COVID-19 patients. BMC Infect Dis. 2021 Feb 8;21(1):

**COVID-19: СРБ и ПКТ
в диагностике супер-инфекций**

COVID-19: прогностическое значение ПКТ

Мета-анализ, результаты 52 исследований,
77% исследований из КНР, N = 15296.

- Пограничные уровни ПКТ при COVID-19:
- 0,05 нг/мл в 35% исследованиях,
- 0.5 нг/мл в 17,5% исследованиях.

85% исследований – показана статистически достоверная корреляция между повышением ПКТ и тяжестью COVID-19

Данные о корреляции уровней ПКТ с COVID-19

и грамположительными и грамотрицательными гемокультурами не приводятся.

COVID-19: прогностическое значение ПКТ

Мета-анализы

- Мета-анализ, 25 исследований, N= 5350. Повышенный ПКТ связан с повышенными: неблагоприятными исходами, отношение рисков - 3,92; со смертностью, ОР - 6,26; с тяжелым COVID-19, ОР - 3,93.

ПКТ $\geq 0,5$ нг/мл - чувствительность - 88%,

специфичность - 68%. Данные о корреляции уровней ПКТ с гемокультурами не приводятся* .

- Мета-анализ, 10 исследований, .N= 7716. Повышенный при поступлении ПКТ связан с риском развития тяжелого и критического COVID-19. Данные о корреляции уровней ПКТ с гемокультурами не приводятся** .

* Huang I, et al. C-reactive protein, procalcitonin, D-dimer, and ferritin in severe coronavirus disease-2019: a meta-analysis. Ther Adv Respir Dis. 2020 Jan-Dec;14:1753466620937175.

** Shen Y et al. Elevated Procalcitonin Is Positively Associated with the Severity of COVID-19: A Meta-Analysis Based on 10 Cohort Studies. Medicina (Kaunas). 2021 Jun 9;57(6):594

COVID-19: СРБ и ПКТ в диагностике супер-инфекций (Положительные гемокультуры)

	Супер-инфекции	Без супер-инфекции
<u>СРБ (мг/л)</u>		
При поступлении	130,6	73,4
Макс. уровень	292,5	93,9
День макс. уровня	6 (2,3-11,8)	2 (1-3)
<u>ПКТ (нг/мл)</u>		
При поступлении	0,4	0,1
Макс. уровень	2,9	0,1
День макс. уровня	4,5 (1-10,8)	1 (1-2)

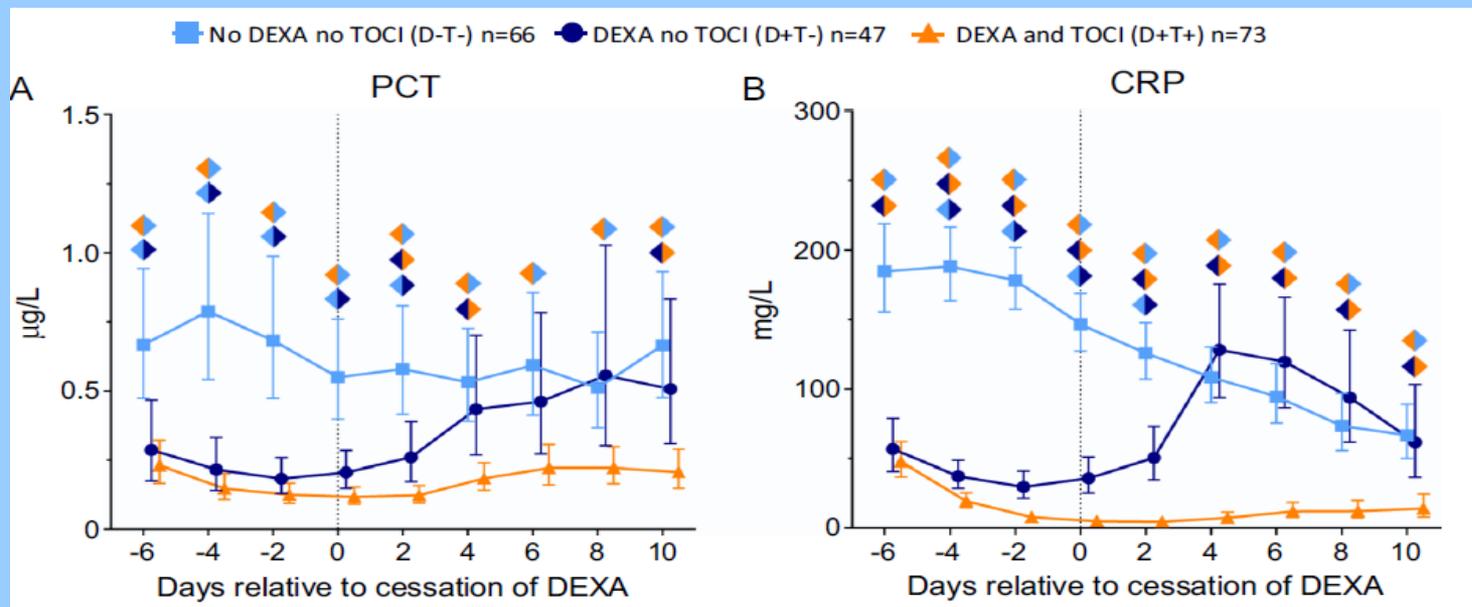
Для диагностики супер-инфекций cut-off, чувствит. специф.

ПКТ - 0,55 нг/мл, 91% и 81% соответственно

СРБ - 172 мг/л, 81% и 76% соответственно.

COVID-16: кинетика ПКТ и СРБ при терапии дексаметазоном

Пациенты ОИТ, иммуномодуляторная терапия:
дексаметазон (Д) и тоцилизумаб (Т)



Прекращение терапии Д приводит к повышению СРБ и ПКТ, что снижает их эффективность для диагностики супер-инфекций. Полагается, что при COVID-19 высокие уровни СРБ и ПКТ также связаны и с гипервоспалением

Kooistra EJ et al. Dexamethasone and tocilizumab treatment considerably reduces the value of C-reactive protein and procalcitonin to detect secondary bacterial infections in COVID-19 patients. Crit Care. 2021 Aug 5;25(1):281



The Association for
**Clinical Biochemistry &
Laboratory Medicine**

Better Science, Better Testing, Better Care

Annals of Clinical Biochemistry
0(0) 1–8
© The Author(s) 2021
Article reuse guidelines:
sagepub.com/journals-permissions
DOI: 10.1177/
00045632211022380
journals.sagepub.com/home/acb

**Повышенные концентрации ПКТ при тяжелом COVID-19
могут не отражать бактериальную ко-инфекцию**

**Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19
may not reflect bacterial co-infection**

N=60, 68% на инвазивной ИВЛ, 45% - умерли.

- **Максимальные уровни ПКТ были ассоциированы с инвазивной ИВЛ (отношение рисков - 3,2) и со смертностью (отношение рисков - 2,6).**

- **Достоверные различия между максимальными концентрациями ПКТ и положительными и отрицательными гемокультурами отсутствовали.**

Heer RS, et al. Elevated procalcitonin concentrations in severe Covid-19 may not reflect bacterial co-infection. *Ann Clin Biochem.* 2021 Jun 18:45632211022380.

COVID-19: ПКТ повышается и при отсутствии бактериальных супер-инфекций

США. Мичиган, 38 госпиталей, от 13-3-2020 до 18-6-2020.

Бактериальные ко-инфекции* Без ко-инфекций

N=59

N=1646

ПКТ, нг/мл

0,0-0,1

14,7

32,3

0,1-0,25

26,5

30,7

0,25-0,5

2,9

15,8

>0,5

55,9

21,2

*Ко-инфекции: положительные гемокультуры или респираторные культуры, ПЦР, специфические антигены: определение в течение ≤ 3 дней после поступления.

Антимикробная терапия – 28% - 74% пациентов.

COVID-19: ПКТ не дискриминирует между бактериальной и вирусной пневмонией

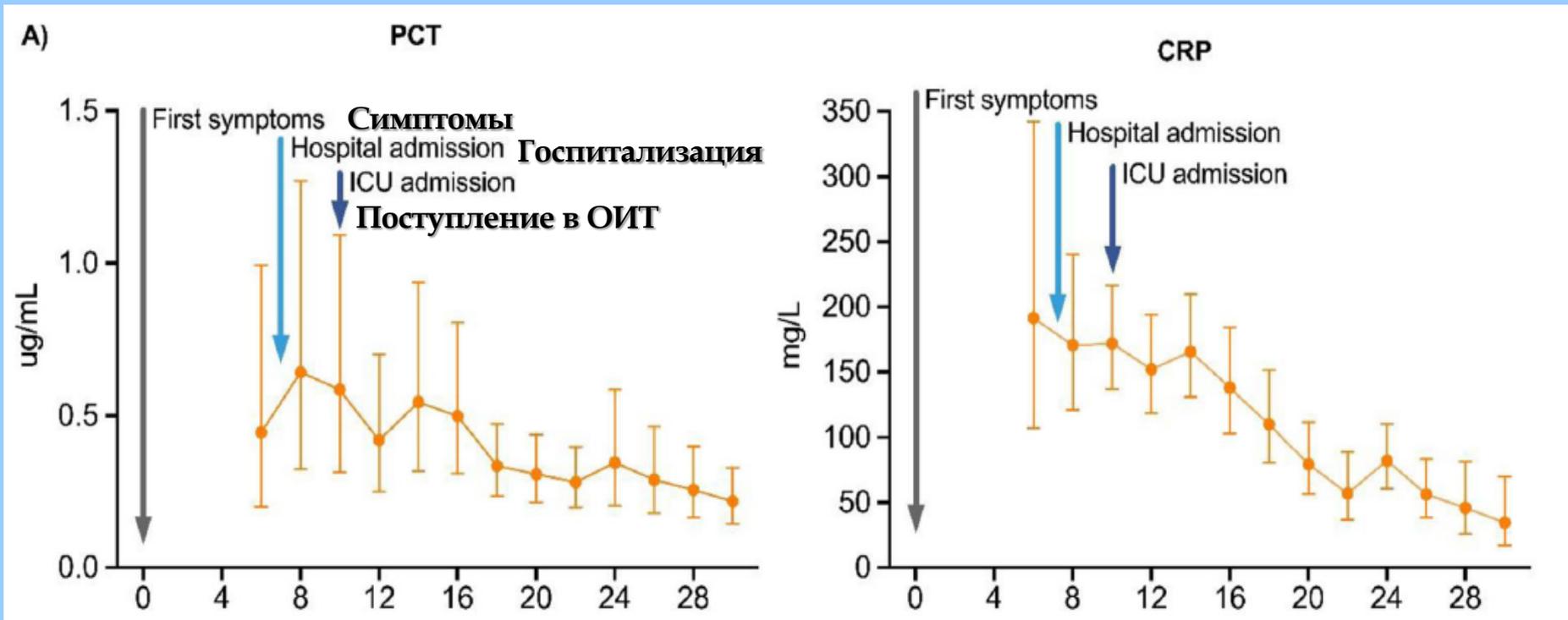
N=211, пациенты ОИТ, бактериальная или вирусная этиология внебольничной пневмонии (ВБП) установлена микробиологическими тестами

<u>ПКТ (нг/мл)</u>	<u>ВБП бактериальная</u>	<u>против вирусной</u>
	Чувствительность	Специфичность
> 0,1	78,3	32,0
> 0,25	60,9	70,3
> 0,5	52,2	82,0

ПКТ, дискриминация: бактериальная или вирусная ВБП
AUC ROC – 0,68 (0,53–0,83).

«Измерение ПКТ при поступлении в ОИТ не может точно дискриминировать между бактериальной и вирусной этиологией ВБП».

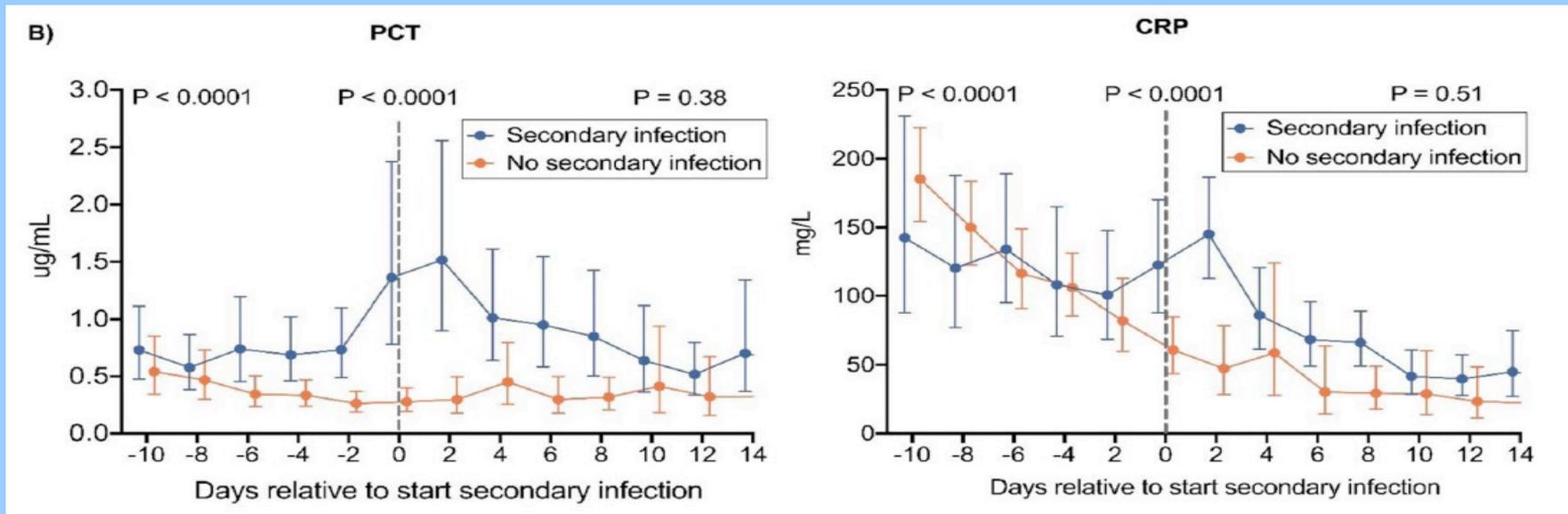
COVID-19: динамика ПКТ и СРБ без развития супер-инфекции (отрицательные гемокультуры)



Высокие исходные уровни СРБ и низкие-умеренные уровни ПКТ не свидетельствуют о суперинфекции

van Berkel M et al. Biomarkers for antimicrobial stewardship: a reappraisal in COVID-19 times? Crit Care. 2020 Oct 6;24(1):600.

COVID-19: динамика ПКТ и СРБ при развитии супер-инфекции



День 0 – начало развития **супер-инфекции** (положительные гемокультуры)

Для диагностики и мониторинга супер-инфекций необходимо измерение СРБ и ПКТ и анализ гемокультур

Отбор проб для гемокультур **после начала антибиотикотерапии снижает количество выявляемых положительных культур ~ в 2 раза**

559 пациентов, анализ гемокультур в начальной фаза сепсиса

% положительных гемокультур

Пробы взяты

До начала антибиотикотерапии

50.6% (78/154)

После начала, (% , n)

27.7% (112/405)

% выявленных патогенов

Грамположительных

28.3% (111/392)

11.9% (116/972);

Грамотрицательных

16.3% (64/392)

9.3% (90/972);

Scheer CS, et al., Impact of antibiotic administration on blood culture positivity at the beginning of sepsis: a prospective clinical cohort study. Clin Microbiol Infect. 2018 Jun 4.

Пандемия COVID-19: первая и вторая волна

Англия. 1-ая волна 09-03-2020 - 09-05-2020, n=65, ОИТ

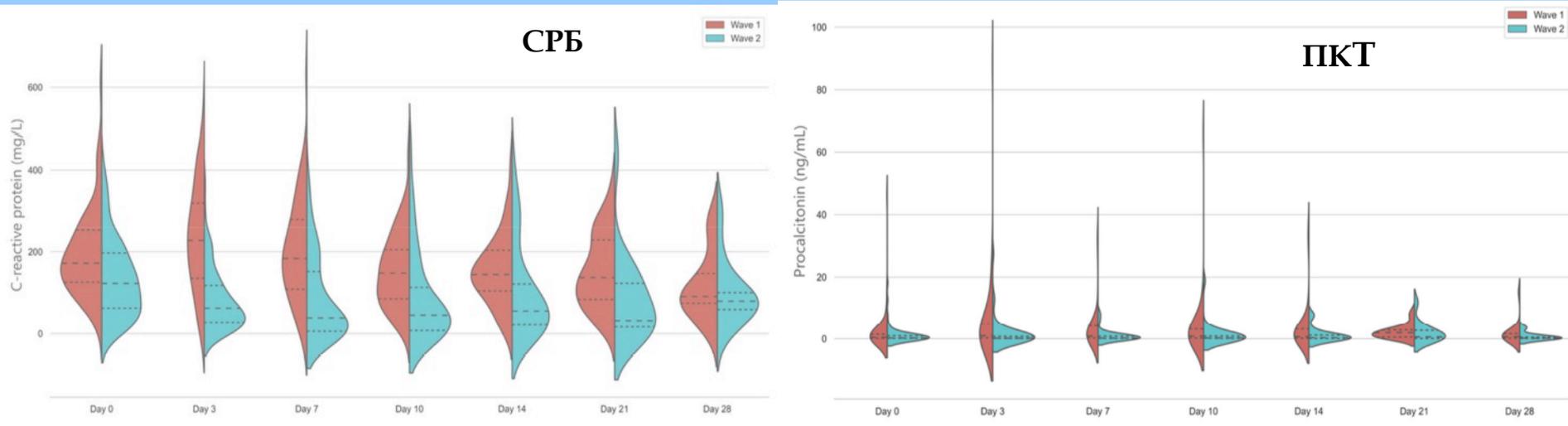
2-ая волна 17-11-2020 - 15-03-2021, n =113, ОИТ

	1-ая волна	2-ая волна
SOFA		
при поступлении, %	10 (7-12)	8 (5-9)
ИВЛ, %	98,5	91,2
Дексаметазон, %	21,5	100
Тоцилизумаб, %	3,1	55,8
Дни в ОИТ	18 (13-30)	8,2 (4-16,7)
Смертность		
госпитальная, %	32,3	47,8

Szakmany, T.. et al. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. J. Clin. Med. 2021, 10, 3290.

Пандемия COVID-19: СРБ и ПКТ при первой и второй волне

Англия. 1-ая волна 09-03-2020 - 09-05-2020, n=65, ОИТ
2-ая волна 17-11-2020 - 15-03-2021, n=113, ОИТ
Скрипичный график (Violin plot)



Вертикальная ось – диапазон концентраций (min.-max).

Горизонтальная ось - % пациентов с концентрацией, равной соответствующей точке на вертикальной оси.

«Во 2-ой волне произошло снижение уровней СРБ и ПКТ, связанное с широким применением иммуномодуляторной терапии».

COVID-19: пресепсин – диагноз и прогноз

ПСП, открыт в 2005 г., ранний маркер

- активации врожденного иммунитета

при бактериальном и грибковом сепсисе.

Повышается через 30 - 60 мин. после появления

в крови патогенов, до повышения цитокинов

и за 2 – 3 дня до клинической манифестации сепсиса;

**отражает интенсивность активации фагоцитоза в
ответ на присутствие патогенов;**

**при поступлении прогнозирует органную
недостаточность и исходы;**

**при мониторинге быстро (4 – 12 ч) отражает
изменение эффективности терапии.**

www.presepsintest.ru

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, септического шока	- более 1000

- **Сепсис при остром повреждении почек (ОПП).**

При ОПП и отсутствии сепсиса ПСП повышается из-за снижения его клиренса.

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

ПСП: стратификация рисков развития COVID-19

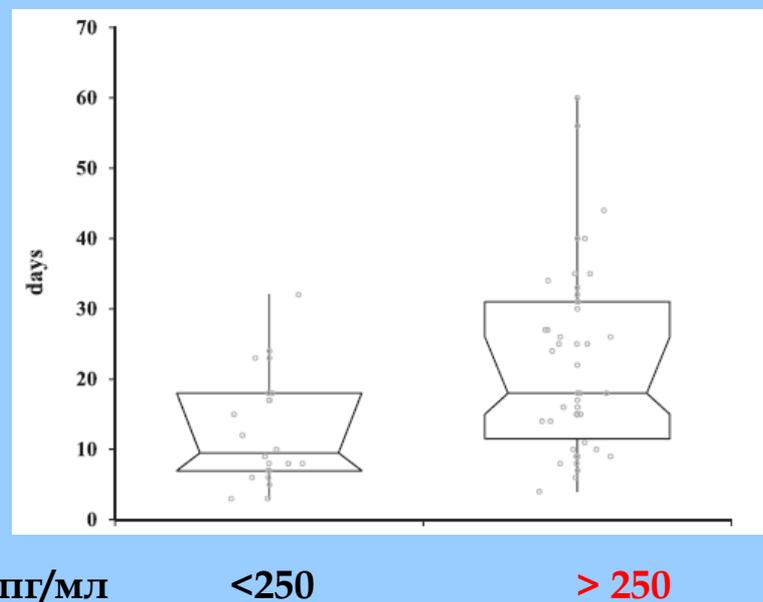
N=75, 72% поступили в инфекционное отделение (ИО); 28% в ОРИТ, через несколько дней 52% пациентов из ИО переведены в ОРИТ.

ПСП (пг/мл) на 2-ой и 3-ий день: у умерших - 1047 против 417 у выживших.

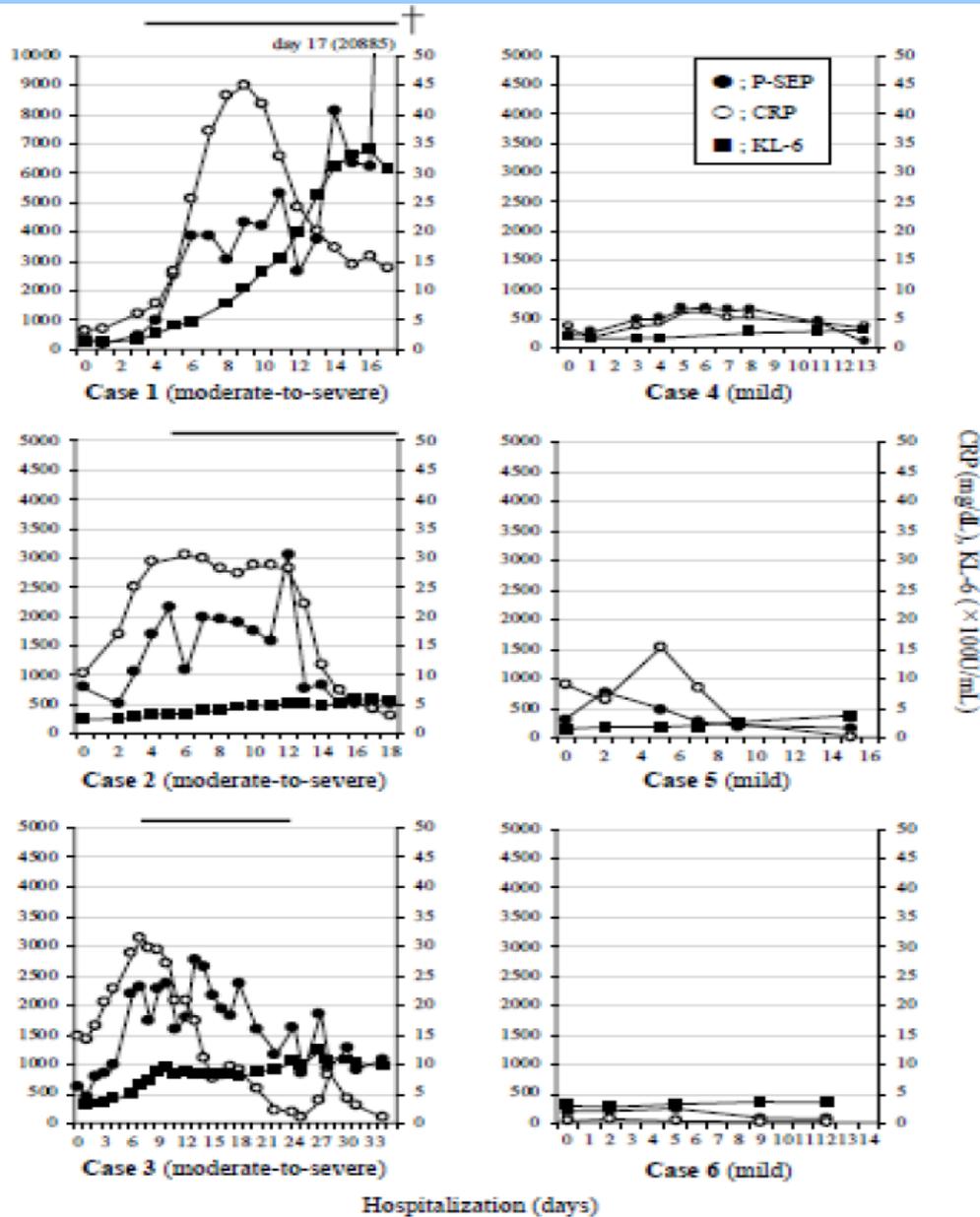
При этом слабая корреляция с СРБ и умеренная с ПКТ.

При ПСП > 250 пг/мл - 18 госпитальных дней и неблагоприятные исходы, при ПСП <250 пг/мл - 10 дней и благоприятные исходы.

Длительность госпитализации

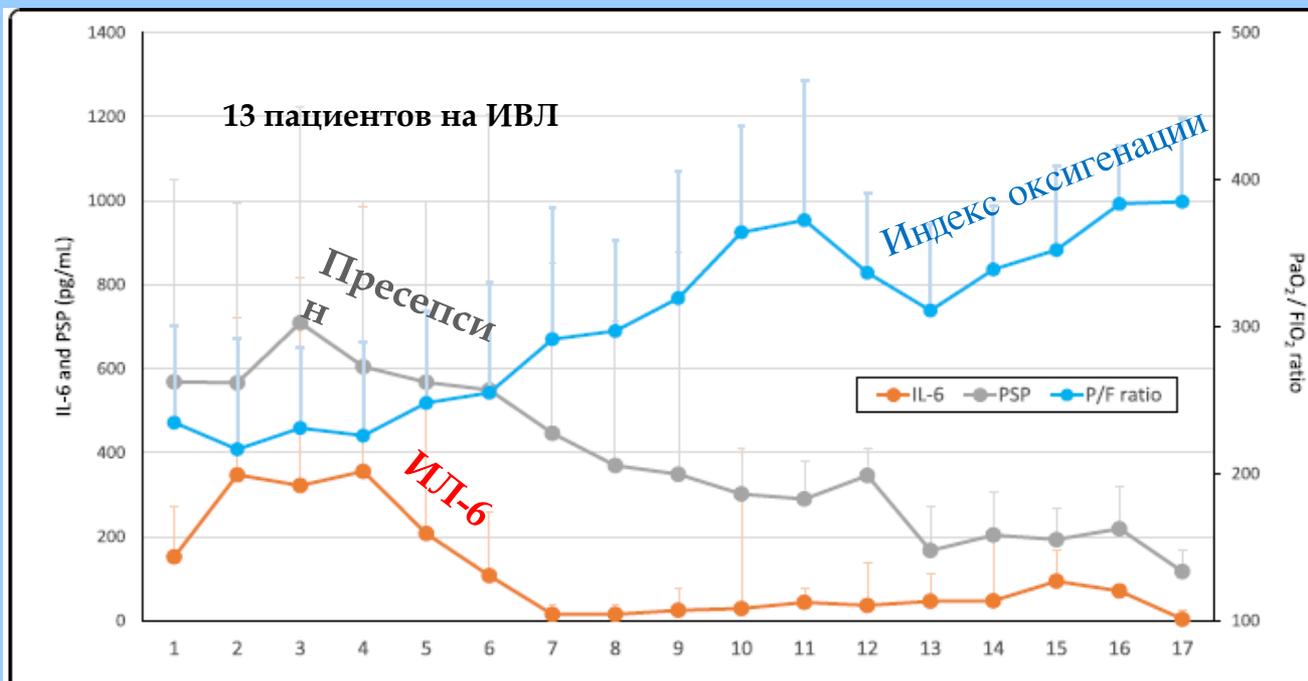


Динамика ПСП, СРБ и ИЛ-6 при COVID-19



Fukada A et al. Presepsin as a Predictive Biomarker of Severity in COVID-19: A Case Series . J Med Virol. 2020 Jun 12

Динамика ПСП при мониторинге терапии COVID-19



Дни после введения favipiravira

Yamamura et al. Effect of favipiravir and an antiinflammatory strategy for COVID-19. Critical Care (2020) 24:413

COVID-19 – это вирусный сепсис.

Патофизиология вирусного сепсиса COVID-19 отличается от патофизиологии бактериального сепсиса.

При COVID-19 частота ко-инфекций составляет 3-7%, а супер-инфекций – 30-40%.

При этом антибиотики получают 70-80% пациентов. Неоправданная массовая антибиотикотерапия приводит к развитию множественной антибиотикорезистентности и к колонизации резистентными штаммами отделений интенсивной терапии и их пациентов.

Аспергилез и кандидоз развиваются у 10-40% пациентов. Уровни С-реактивного белка и прокальцитонина повышаются и при отсутствии сопутствующих бактериальных инфекций. Для диагностики ко-инфекций и супер-инфекций необходимо применение микробиологических исследований.

Спасибо, доктор!



Китай. После 16 дней терапии и при выписке из больницы пятилетняя COVID пациентка благодарит врачей за лечение.⁶⁵

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (LSI Medience Corporation, Япония)



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

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

Измерения при COVID-19:

Д-димер

Пресепсин

Высокочувствительный СРБ

Высокочувствительный тропонин I

NTproBNP

Миоглобин

КК-МБ

ДИАКОН

**Мы работаем
больше,
чтобы вы
сомневались
меньше**



АО ДИАКОН
142 290, Пушкино, 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

