





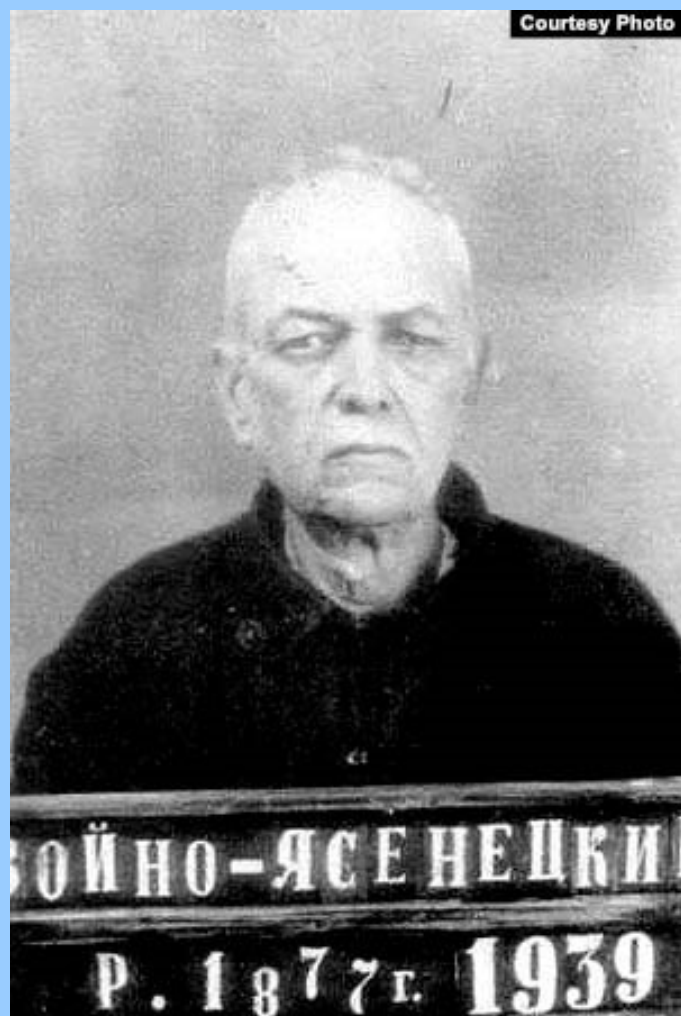


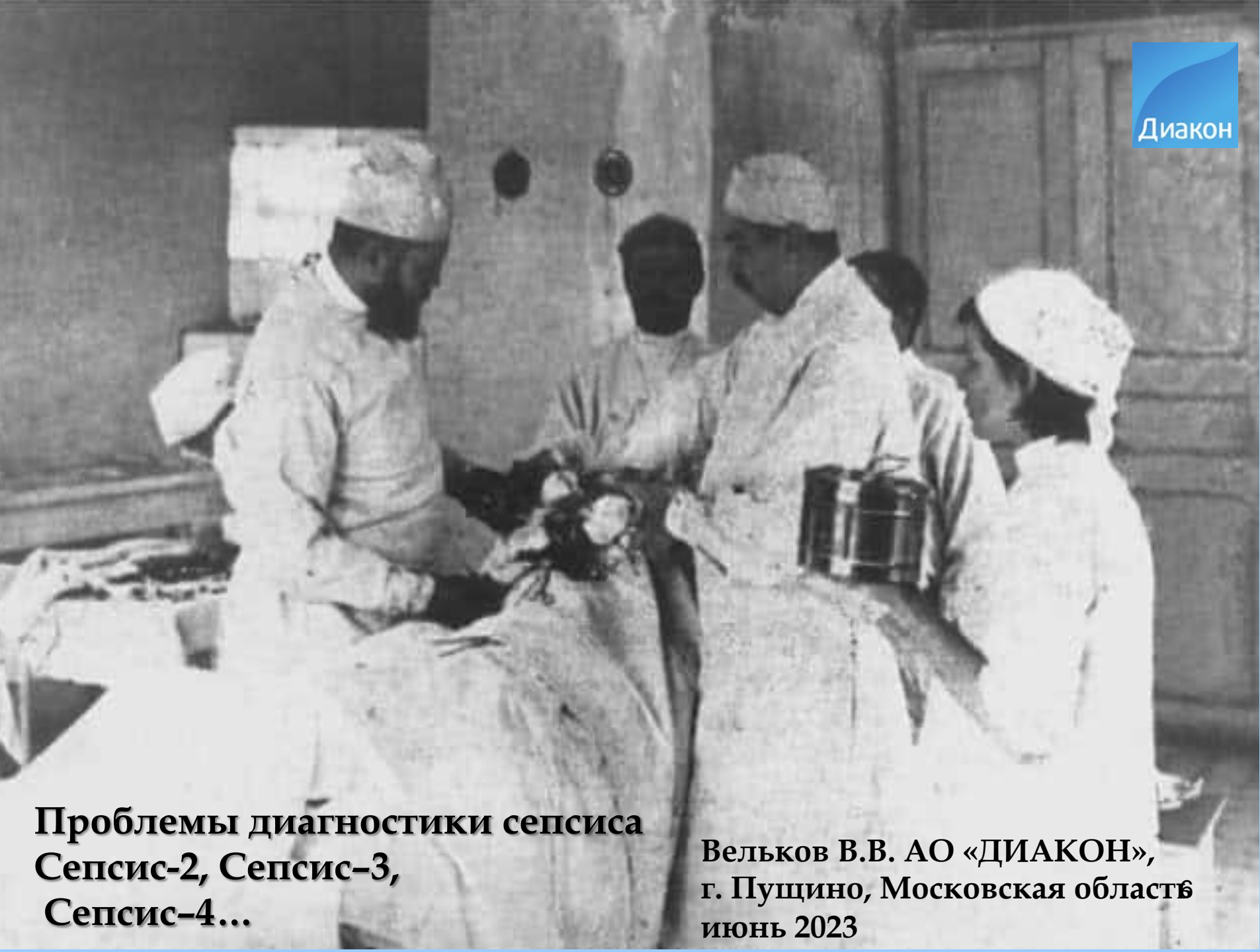
КР.RU | Общество

В областной больнице им.
Калинина открылось детское
отделение гнойной хирургии



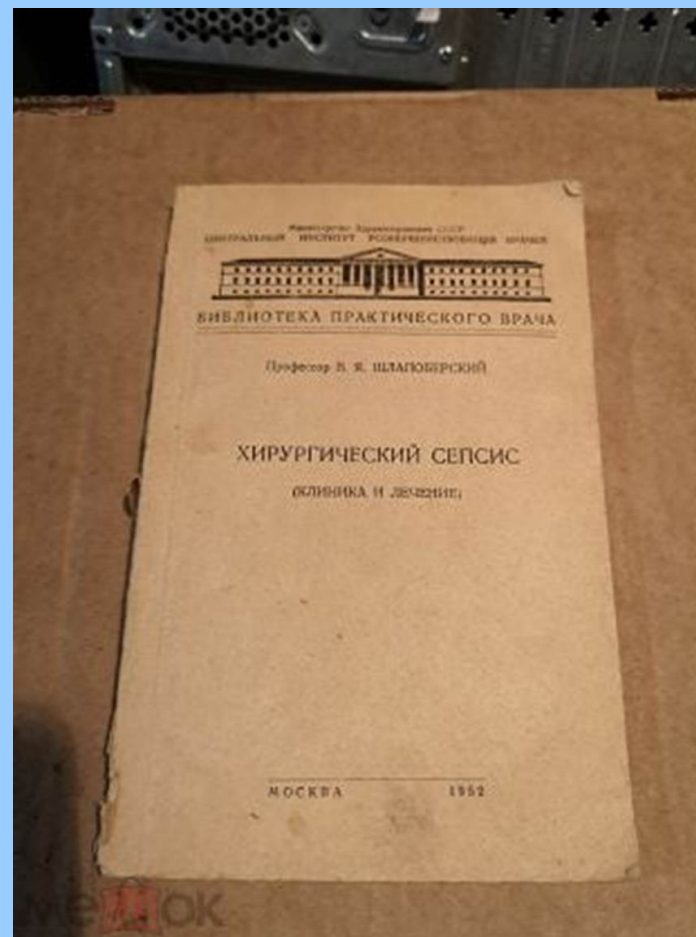
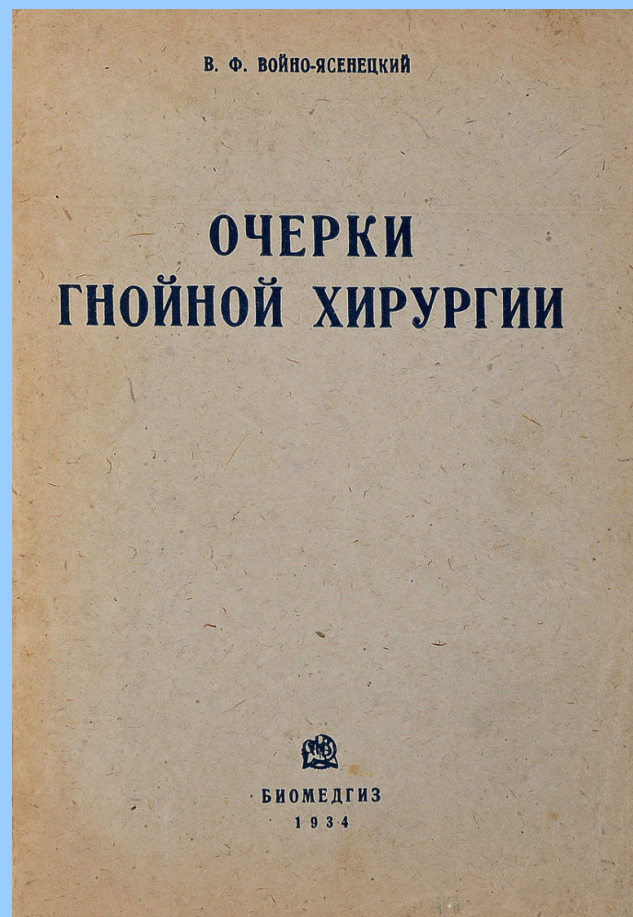
Посвящается светлой памяти
Архиепископа Луки Войно - Ясенецкого,
1877 - 1961





**Проблемы диагностики сепсиса
Сепсис-2, Сепсис-3,
Сепсис-4...**

**Вельков В.В. АО «ДИАКОН»,
г. Пущино, Московская область
июнь 2023**



**Современное название «гнойной хирургии» –
«хирургический сепсис».**

**В 1946 г. Луке Войно-Ясенецкому
была присуждена Сталинская премия
«За научную разработку новых
хирургических методов лечения
гнойных заболеваний и ранений,
изложенных в научных трудах
„Очерки гнойной хирургии“**

М О С К В А

Генералиссимусу И. В. С Т А Л И Н У

Прошу, Вас высокочтимый Иосиф Виссарионович,
принять от меня 130.000 рублей, часть моей премии
Вашего славного имени, на помощь сиротам жертвам
фашистских извергов.

Тамбовский Архиепископ Лука Войно-Ясенецкий,
Профессор хирургии.

С подлинным верно:
Уполномоченный Совета
по делам русской православной церкви
при СНК СССР по Тамбовской области.
/ ПАВЛОВ. /

Диагностика сепсиса



Чувствительность

Специфичность

СЕПСИС-2

Ранний диагноз

– высокий риск

ложноположительных
результатов

Высокая чувствительность –
низкая специфичность.

СЕПСИС-3

Поздний диагноз –

низкий риск

ложноотрицательных
результатов

Низкая чувствительность
– высокая специфичность



СЕПСИС - 2

Высокая чувствительность - низкая специфичность.

Синдром системного воспалительного ответа - ССВО



СЕПСИС – 2

Высокая чувствительность – низкая специфичность.

**Синдром системного воспалительного ответа –
ССВО**



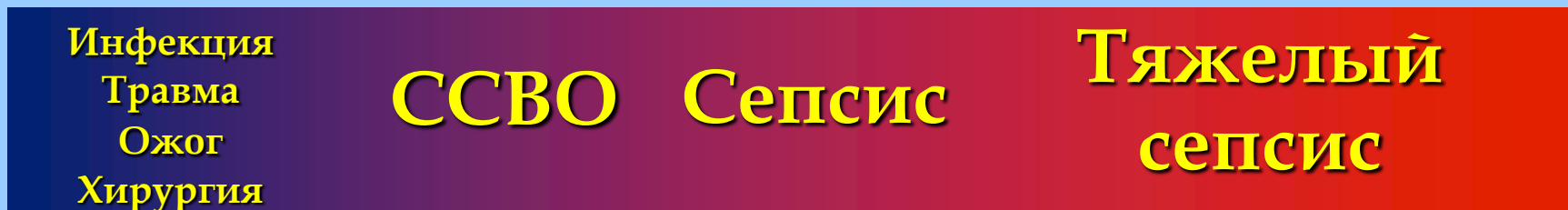
Сепсис с ≥ 1 признаком
органной недостаточности:

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

Шок

СЕПСИС - 2

Высокая чувствительность - низкая специфичность.
Синдром системного воспалительного ответа - ССВО



Может ли быть сепсис без ССВО?

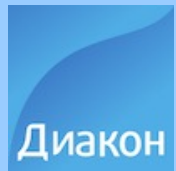
Сепсис с ≥ 1 признаком органной недостаточности:

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

Шок

ССВО больше не критерий сепсиса

SIRS is no longer criterion for sepsis



СЕПСИС – 2 (?!)

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».

Отбор проб для микробиологического анализа
после начала антибиотикотерапии снижает количество
выявляемых положительных гемокультур 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, %, n

Грамположительных

28.3% (111/392)

11.9% (116/972);

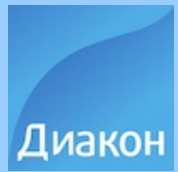
Грамотрицательных

16.3% (64/392)

9.3% (90/972);

ССВО больше не критерий сепсиса

SIRS is no longer criterion for sepsis



СЕПСИС – 2 (?!)

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:

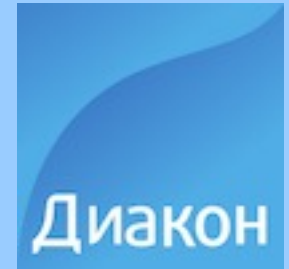
«Один из восьми пациентов (12,5%)

с тяжелым сепсисом является

«ССВО отрицательным».

СЕПСИС – 3

Высокая специфичность, низкая чувствительность (поздний диагноз)



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».

Определение органной дисфункции

Шкала qSOFA (quick SOFA) – упрощенная шкала SOFA для быстрой оценки тяжести состояния на догоспитальном этапе и вне палаты интенсивной терапии.

Показатель	qSOFA, баллы
Снижение АД (систолического АД <100 мм рт.ст.)	1
Увеличение частоты дыхания(<22 дыханий/мин)	1
Нарушение сознания (по шкале Глазго <15)	1

Количество баллов по шкала qSOFA ≥ 2 баллов – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

NB! В отделении интенсивной терапии должна использоваться шкала SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)

Биомаркеры диагностики сепсиса

Специфичность:

- по отношению к инфекции,**
- к патогенам**

**Корреляция между концентраций
и состоянием пациента,**

Прогностическое значение,

**Скорость изменения концентрации
при терапии**

С-реактивный белок. СРБ.

Неспецифический биомаркер воспалений.

**Патофизиологическое значение –
активация неспецифического иммунитета,
связанного и не связанного
с инфекциями.**

**При инфекции синтез стимулируется
компонентами микроорганизмов ,
без инфекции - собственными «измененными»
макромолекулами, токсинами,
частицами поврежденных
и некротизированных тканей.**

Прокальцитонин. ПКТ .

В норме образуется в щитовидной железе как предшественник гормона кальцитонина.

При бактериальных инфекциях синтезируется в различных органах разными типами клеток. Патофизиологическое значение не известно.

Ограничения.

Быстро повышается при отсутствии инфекции при массовой гибели клеток, при тяжелых травмах и хирургии.

Затем, при отсутствии инфекции, снижается и приходит в норму через 3-5 дней.

Пресепсин. ПСП

Высокоспецифичный и **быстрый**

биомаркер инфекций

Высокоспецифичный - повышается при
бактериальных и **грибковых** инфекциях,
при отсутствии инфекций не повышается.

Быстрый – в течение 1 – 2 часов повышается
или снижается при соответствующем
изменении тяжести инфекции.

*Концентрация ПСП отражает
интенсивность фагоцитоза*

Открыт в Японии в 2005 году
440 научных статей в PubMed.

Повышение ПСП отражает тяжесть грибковой инфекции в кровотоке

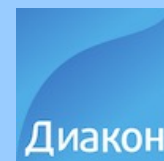


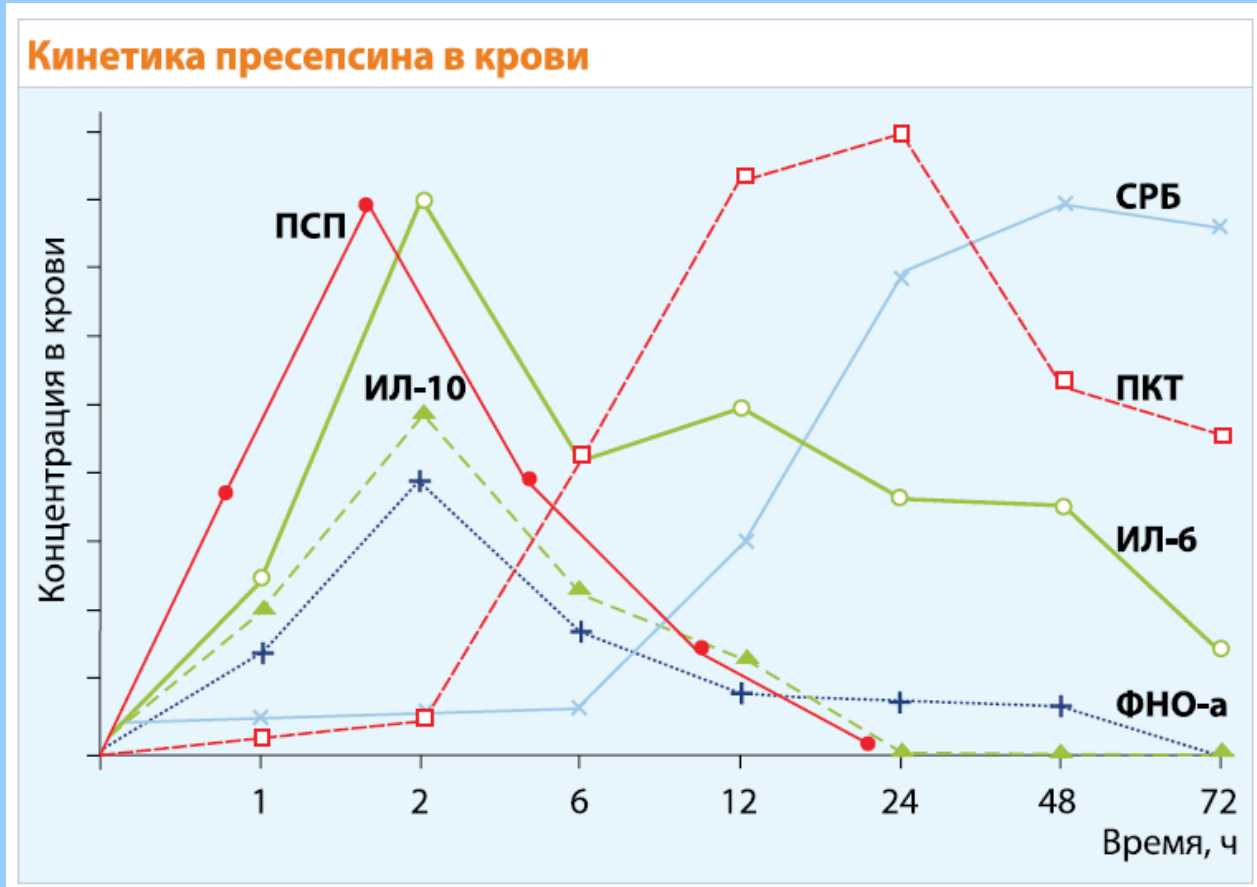
Table 1. Background characteristics of 11 patients with fungal bloodstream infection.

	Age (years)	Sex	Isolates	Underlying diseases	Antifungal drugs	Clinical outcomes
1	88	F	<i>C. tropicalis</i>	extensive burn	MCFG/CPFG/FLCZ/L-AMB	survived
2	74	M	<i>C. tropicalis</i>	post treatment of invasive pneumococcal infection	MCFG	died (day 50)
3	37	F	<i>C. guilliermondii</i>	ulcerative colitis	F-FLCZ	survived
4	80	M	<i>C. albicans</i>	diabetes, peripheral arterial disease, infectious leg ulcer*	MCFG	survived
5	74	F	<i>C. parapsilosis</i>	ulcerative colitis, diabetes	F-FLCZ	survived
6	35	F	<i>C. parapsilosis</i>	intestinal pseudoobstruction	F-FLCZ	survived
7	41	F	<i>C. tropicalis</i>	acute myelogenous leukemia (post cord blood cell transplantation and remission), drug-induced lung injury, diabetes, chronic renal failure	MCFG	died (day 1)
8	80	M	<i>C. albicans</i>	pyogenic spondylitis, iliopsoas abscess	MCFG/FLCZ/L-AMB	died (day 81)
9	34	M	<i>Trichosporon spp.</i>	acute lymphoid leukemia, chronic renal failure, chronic heart failure, neutrophil aplasia	CPFG/L-AMB	died (day 4)
10	51	F	<i>C. albicans, C. glabrata</i>	systemic lupus erythematosus, short bowel syndrome	MCFG	survived
11	75	F	<i>C. albicans, E. faecium*</i>	post treatment of ventilator-associated pneumonia, chronic heart failure, chronic renal failure (on hemodialysis)	MCFG	survived

Уровни при фунгемии
 СРБ (мг/дл) 8,6 (0,2-16,6)
 ПКТ (нг/мл) 0,5 (0,1-11,5)
 ПСП (пг/мл) **975 (748-3591)**

Динамика биомаркеров развития сепсиса

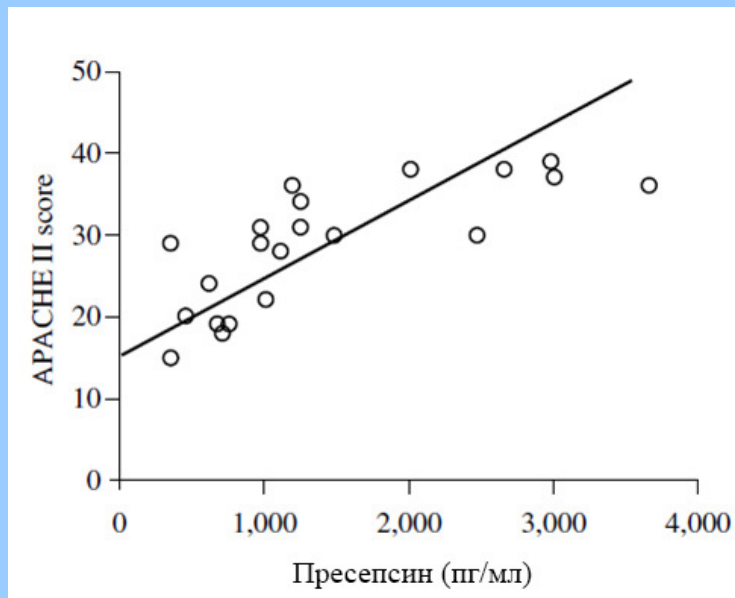
ПСП быстро повышается до повышения ИЛ-6, ПКТ, СРБ, и ФНО-альфа



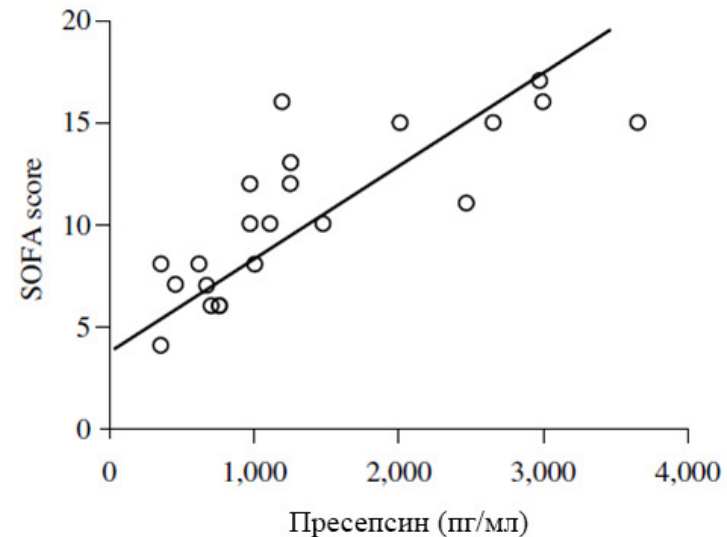
Meisner M. J Lab Med. 1999 23(5):263-272
 Nakamura M, et al. Crit Care 2008, 12(Suppl 2):P194

Динамика концентраций ПСП коррелирует с тяжестью пациентов согласно 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

**Корреляция уровней ПСП
со степенью тяжести пациентов
согласно шкалам**

**SOFA (и quick SOFA) позволяет
оценивать эффективность терапии
сепсиса при его мониторинге
с помощью ПСП**

Скорость повышения и снижения биомаркеров сепсиса при мониторинге эффективности его терапии

Маркер	Максимальная концентрация после начала воспаления	Время полу-выведения
СРБ	Через 2-3 дня	19 часов
ПКТ	Через 8 – 12 часов	25-30 часов
ПСП	Через 1 – 2 часа	2-4 часа

Полу- выведение – время снижения концентрации на 50%

ПСП – оценивает эффективность терапии сепсиса практически on-line

ПКТ и СРБ при мониторинге отражают эффективность терапии со значительной задержкой.

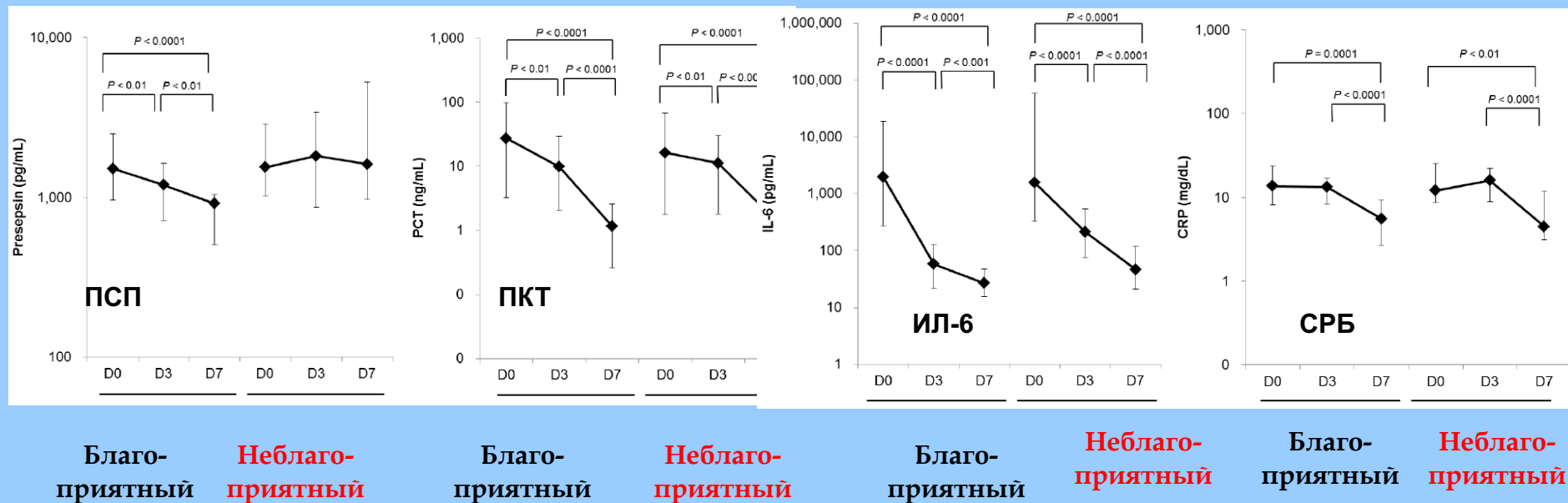
Динамика ПСП прогнозирует развитие сепсиса, пациенты с благоприятным (n=27) и неблагоприятным (n=26) прогнозом по шкале SOFA

103 пациента, поступили в ОНТ или в ОРИТ с подозрением на сепсис,

3 группы: сепсис, тяжелый сепсис, септический шок

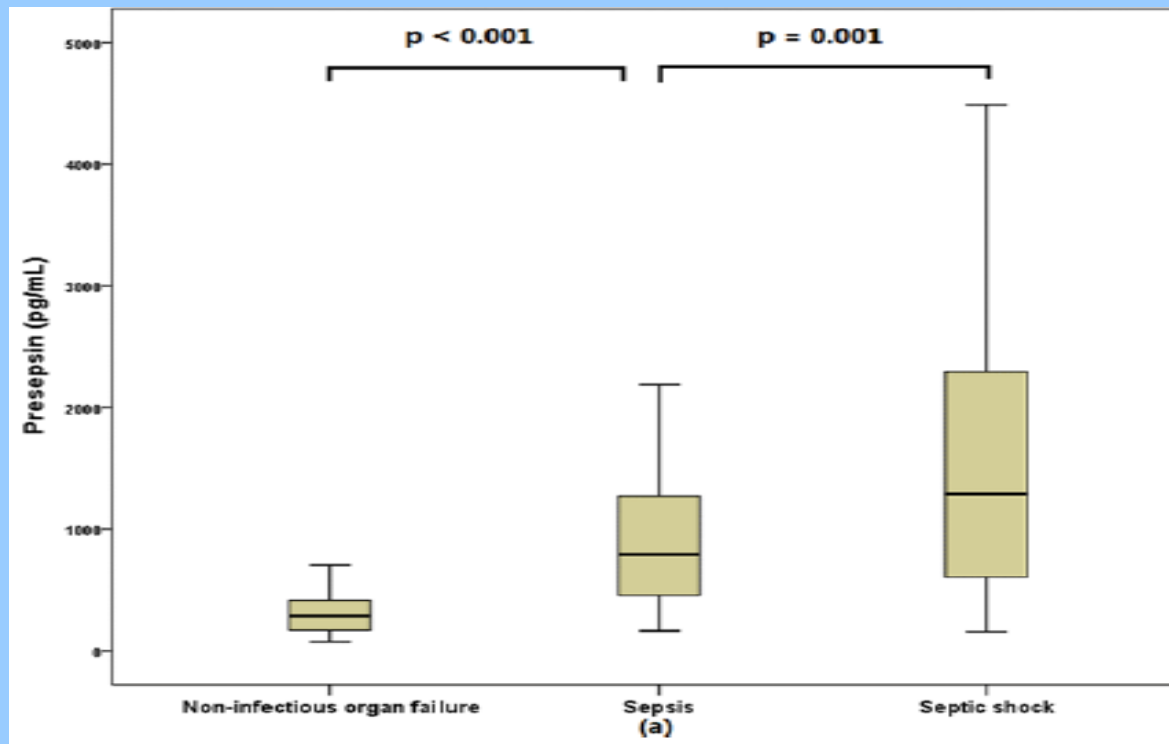
Согласно показателям по шкалам SOFA и APACHE II группы
с благоприятным и неблагоприятным прогнозом

Измерения ПСП, ПКТ, ИЛ-6 СРБ при поступлении, на 1, 3, 5 и 7 день.



**Только динамика ПСП адекватно прогнозирует
тяжесть развития сепсиса**

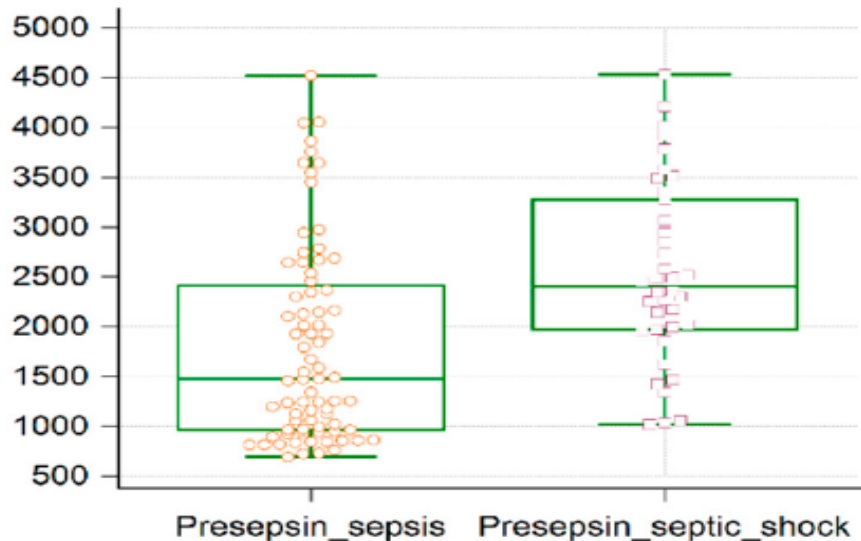
**ПСП прогнозирует развитие,
не инфекционной органной недостаточности,
сепсиса и септического шока**



Не инфекционная органная недостаточность, сепсис, септический шок
**ПСП эффективно дискриминирует не инфекционную
органную недостаточность, сепсис и септический шок
и выявляет пациентов с неблагоприятным прогнозом.**

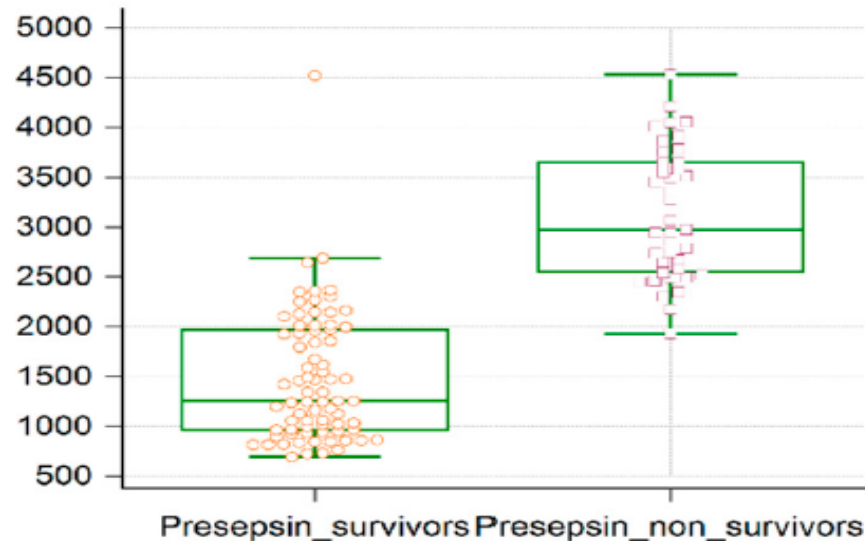
ПСП прогнозирует развитие септического шока и летальность

ПСП повышен у пациентов с развивающимся септическим шоком - 2538 нг/мл, и у не выживших пациентов - 3138 нг/мл



Сепсис

Септический шок



Выжившие Не выжившие

Drăgoescu AN, Pădureanu V, Stănculescu AD et al. Presepsin as a Potential Prognostic Marker for Sepsis According to Actual Practice Guidelines. J Pers Med. 2020 Dec 22;11(12):2.

ПСП прогноирует развитие хирургического сепсиса



Мониторинг ПСП при антибактериальной терапии, исходы через 28 дней

Трансплантация

48 ч 96 ч 144 ч 15 дн 28 дн.

Patient	48 h	96 h	144 h	15 d	Outcome
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
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
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
28	894	764	550	/	alive
29	991	781	560	/	alive
30	1,380	1,455	788	/	alive

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 послеоперационный период позволяют вычислять дельту, отражающую текущую тяжесть сепсиса.

Умер

Умер

Умер

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. Sep;45(7):2750-3

При поступлении ПСП – прогнозирует развитие септической органной недостаточности

Многоцентровое исследование, 997 пациентов, поступивших в 40 различных ОИТ с признаками сепсиса и септического шока

ПСП при поступлении у всех пациентов - 946 (492-1887) пг/мл,
3 группы пациентов согласно терцилям ПСП (пг/мл) :

1. <597; 2. 597-1397; 3. >1397

Высокий ПСП при поступлении наиболее сильно связан с последующим:

- Повышением сывороточного креатинина,
- Повышением лактата
- Снижением гемоглобина,
- Снижением выхода мочи,
- Развитием иммунодефицитности (распространением инфекции из первичного очага или иммунным параличом)

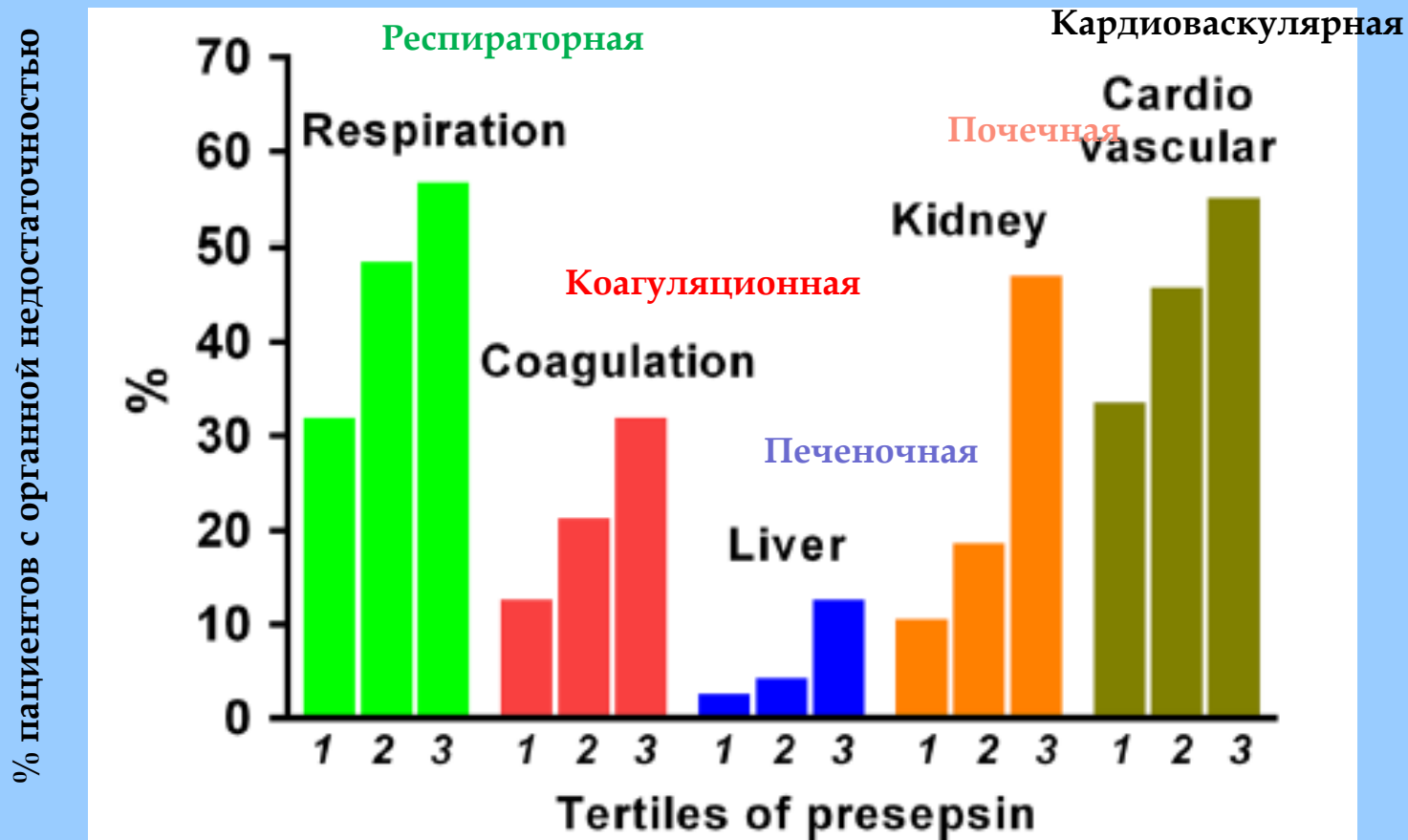
Мониторинг ПСП в первые 7 дней – хороший индикатор:

- эффективности антибиотикотерапии
- длительности антибиотикотерапии

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 при поступлении - предиктор развития септической органной недостаточности СЕПСИС - 3

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



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

Сепсис-4

Для определения Сепсис-4
был бы полезен биомаркер, который бы мог
-при поступлении пациента прогнозировать
развитие органной дисфункции,
- повышаться только
при бактериальных и грибковых инфекциях,
- и в течение нескольких часов
снижаться или повышаться
при изменении эффективности терапии.

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого



Спасибо за внимание!
Всем всего доброго!

Иммунохемилюминесцентный анализатор PATHFAST (Япония)



Точное количественное измерение

Пресепсин

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:

Прокальцитонин

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

ДИАКОН

Диакон

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



www.presepsintest.ru

sale@diakonlab.ru

www.diaconlab.ru

142290, Пущино,
МО, ул. Грузовая 1а.
Тел.: (495) 980 6339; 980 6338.
Тел\факс: (495) 980 6679
117452, Москва,
Тел\факс: (495) 975-78-12