



СВФУ

СЕВЕРО-ВОСТОЧНЫЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.К. АММОСОВА

Современная и своевременная
диагностика
тяжелых инфекций и сепсиса

Ахременко Я.А.
Якутск 2017

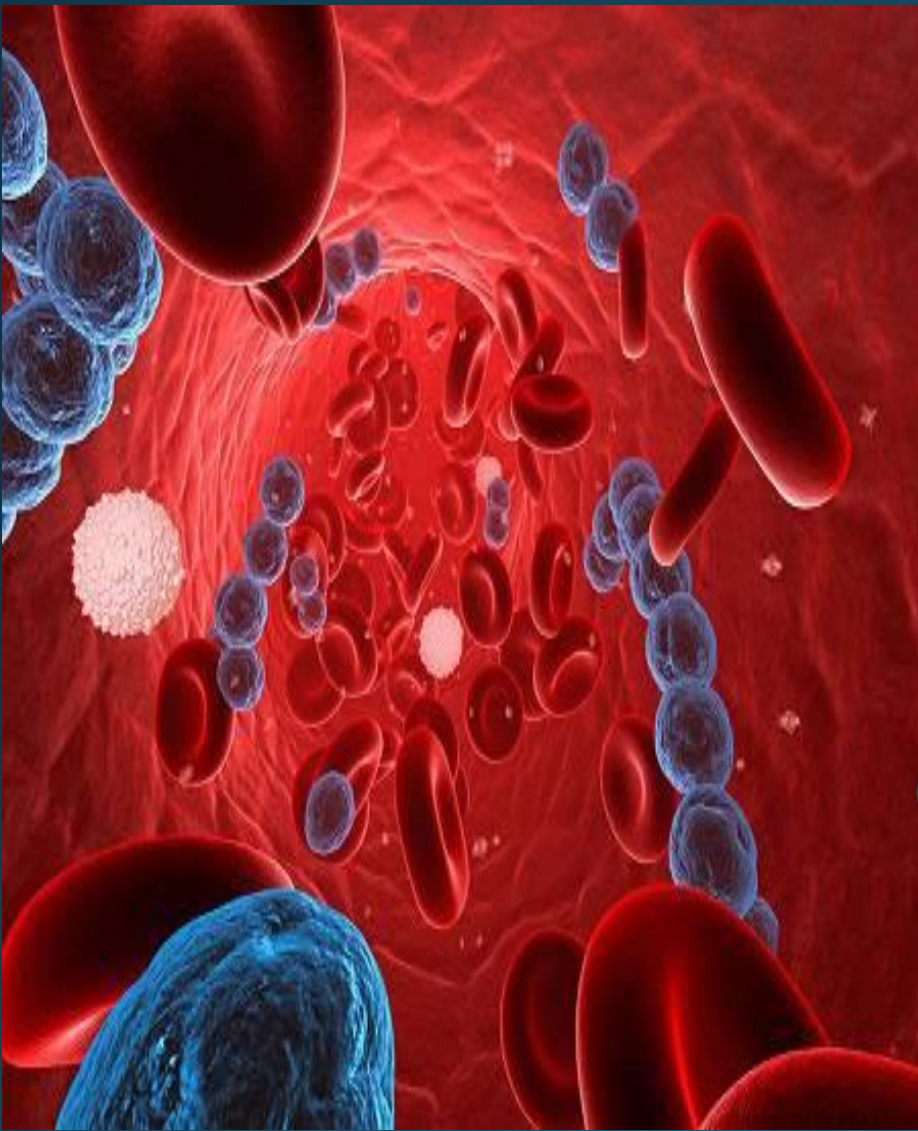
- Определение и критерии сепсиса были пересмотрены в 2015 году на Международном септическом форуме
- В 2016 году были опубликованы новые определения сепсиса и септического шока
- В том же году были разработаны Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях Санкт-Петербурга
- В 2017 году выпущено 4е издание монографии под ред. Академика РАН Гельфанда Б.Р. «Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение»

Сепсис - это

... патологический процесс, в основе которого лежит реакция организма в виде генерализованного (системного) воспаления на инфекцию различной природы (бактериальную, вирусную, грибковую) в сочетании с остро возникшими признаками органной дисфункции и/или доказательствами микробной диссеминации.

Б.Р. Гельфанд с соавт.

2017



В настоящее время сепсис остается одной из лидирующих причин смертности пациентов в хирургических стационарах всего мира.

Каждую минуту в мире от сепсиса погибает 14 человек, а ежегодная летальность из-за развития сепсиса больше, чем от рака простаты, молочной железы и ВИЧ-инфекции, вместе взятых.

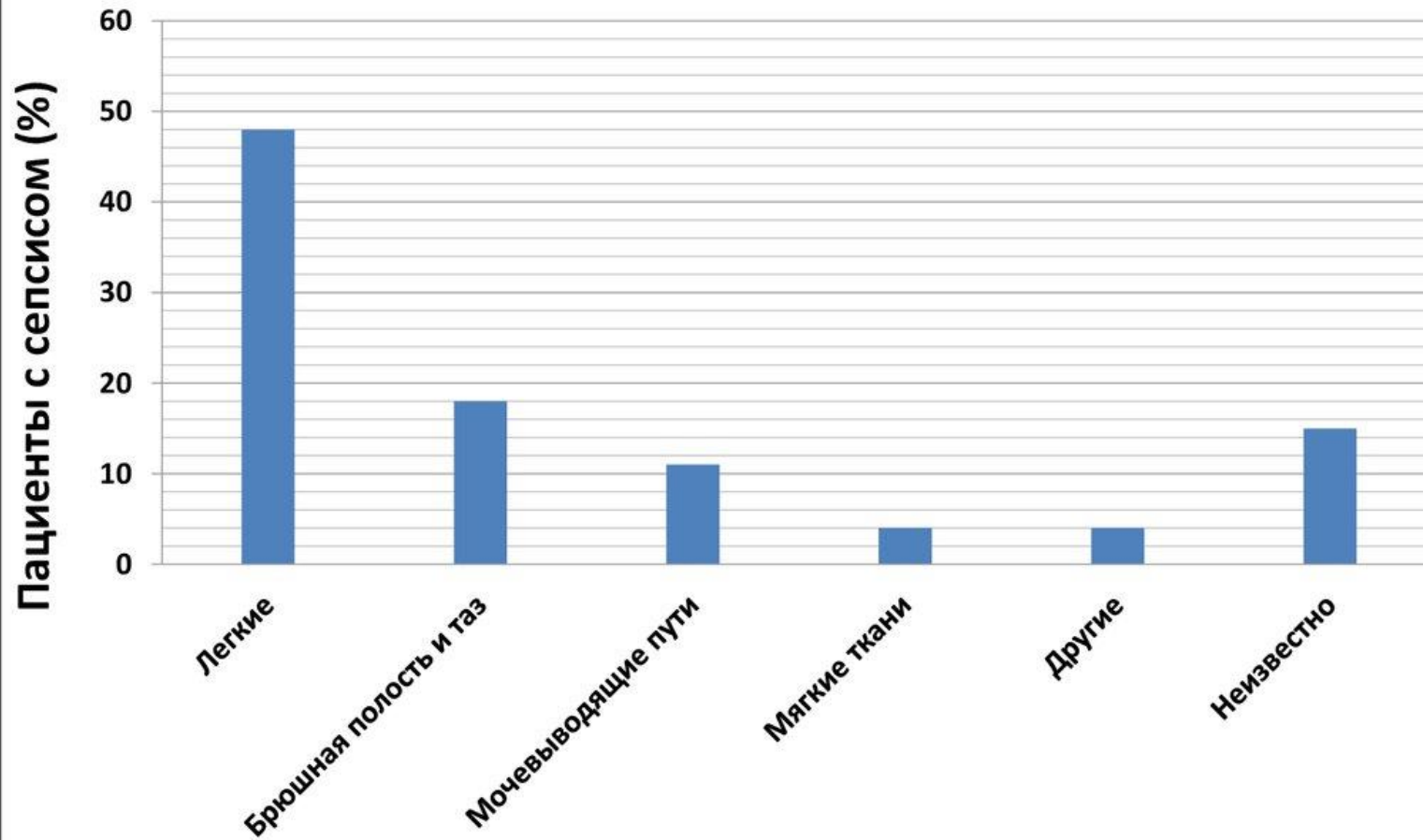
По результатам исследований, проведенных в США, за период 1979–2000 гг. частота сепсиса выросла с 82,7 до 240,4 на 100 тыс. населения, а его ежегодный прирост составляет 8,7 %.

Частота случаев сепсиса возрастает, как и число летальных исходов, связанных с инфекцией. Цифры летальности при тяжелом сепсисе и септическом шоке, представляемые разными странами и регионами, колеблются от 22% до 76%.

Эпидемиология сепсиса

- На основании эпидемиологических исследований, законченных в 2003 г. в Европе (EPISEPSIS) и Австралии (ANZICS), эксперты пришли к заключению, что частота сепсиса, по крайней мере в индустриальных странах, составляет 50—100 случаев на 100.000 населения.
- В 2007 году было проведено уникальное одномоментное исследование EPIC II, оценивающее распространенность инфекций в ОРИТ. В нем приняли участие 14.414 пациентов из 1.265 ОРИТ 76 стран, что позволило оценить структуру заболевания в зависимости от локализации первичного очага

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ СЕПСИСА



Летальность при сепсисе

Тип сепсиса	Смертность
Сепсис	7-17%
Тяжелый сепсис	20-53%
Септический шок	53-63%



- По заболеваемости сепсисом в России достоверных данных нет. Комплексные эпидемиологические исследования не проводились.
- В 2011 году было проведено ориентировочное однодневное исследование РИОРИТа, в котором участвовало 62 центра 29 городов.
- Отмечено, что сепсис развивается примерно у 6,88% госпитализированных в отделения реанимации пациентов
- Данные по статистике летальности при тяжелом сепсисе, опубликованные отечественными авторами, различны и оцениваются в 35-60%.

Этиология сепсиса

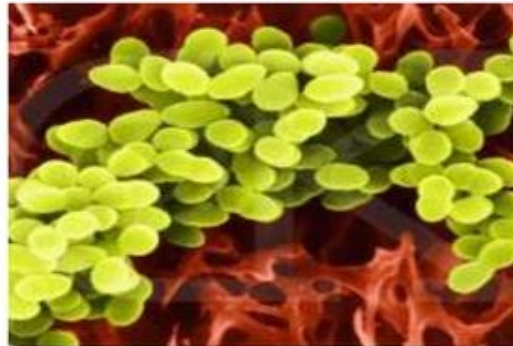
Микрофлора гнойных очагов и крови
у больных сепсисом
(в % высеваемости)

Микроорганизмы	Очаг	Кровь
<i>S.aureus</i>	32	42
<i>S.epidermidis</i>	18	21
<i>P.aeruginosa</i>	10	11
<i>E.coli</i>	7	4
<i>Acinetobacter</i>	7	5
<i>Streptococcus</i>	4	3
<i>Proteus</i>	4	-
<i>Enterococcus</i>	4	4
<i>Enterobacter</i>	4	4
Анаэробы	4	-
<i>Candida alb</i>	4	3
Другие грамотрицательные микробы	2	3
Монокультура	44,3	76,5
Ассоциации	55,7	23,5
Роста нет	2,0	19,4

- Сепсис, связанный с грибами, также сохраняет устойчивую тенденцию к росту, достигая 19% от всех возбудителей (EPIC II). Главная тенденция последнего времени – повышение роли в генезе сепсиса *Candida non-albicans*.

ЭТИОЛОГИЯ СЕПСИСА

- Существует определенная взаимосвязь между локализацией очага инфекции и характером микрофлоры, запускающей инфекционно-воспалительный процесс



Staphylococcus spp



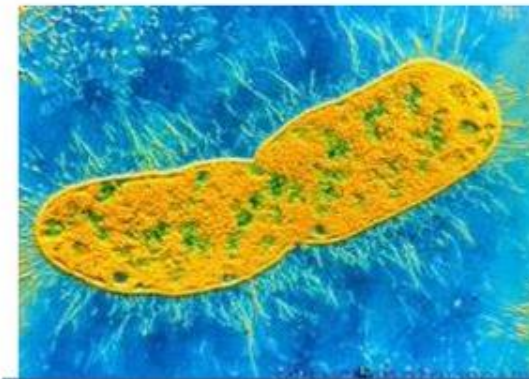
Streptococcus spp



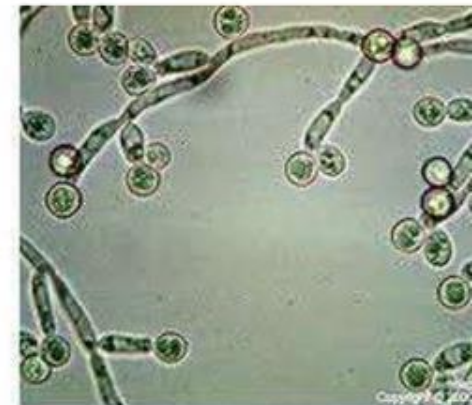
Enterococcus



Pseudomonas
aeruginosa



Klebsiella pneumoniae



Candida

Локализация очага	Наиболее вероятные возбудители
Легкие (внебольничная пневмония)	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , Enterobacteriaceae, <i>S. aureus</i> (MRSA)
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся вне ОРИТ)	<i>S. pneumoniae</i> , Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp.), <i>S. aureus</i>
Легкие (нозокомиальная пневмония, развившаяся в ОРИТ)	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> (MRSA), Enterobacteriaceae (БЛРС+), <i>Acinetobacter</i> spp
Брюшная полость	Enterobacteriaceae, <i>Bacteroides</i> spp., <i>Enterococcus</i> spp., <i>Streptococcus</i> spp.
Кожа и мягкие ткани	<i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus</i> spp., Enterobacteriaceae
Почки	Enterobacteriaceae (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Enterobacter</i> spp., <i>Proteus</i> spp.), <i>Enterococcus</i> spp.
Ротоглотка и синусы	<i>Streptococcus</i> spp., <i>Staphylococcus</i> spp., <i>Peptostreptococcus</i> spp.
После спленэктомии	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i>
Внутривенный катетер	<i>Staphylococcus</i> spp., реже энтерококки и кандиды

ESCAPE

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

Klebsiella pneumoniae,

***Acinetobacter
baumannii,***

***Pseudomonas
aeruginosa,***

Enterobacter spp

- Все указанные возбудители демонстрируют нарастающую резистентность к антимикробным препаратам
- В последние годы крайне неблагоприятным явлением стало формирование панрезистентности

Роль вирусов в этиологии сепсиса

- Вирусы могут запускать синдром системного воспаления (СВР) с тяжелой органной дисфункцией, включая развитие шока, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и острой почечной недостаточности (ОПН).
- Наиболее опасными являются коронавирусы, вирус «птичьего» гриппа типа А (H5N1) и вирус «свиного» гриппа А (H1N1) Калифорния.
- У иммунокомпроментированных пациентов роль вирусов в этиологии сепсиса выше (особенно высоко значение герпесвирусов различных типов)

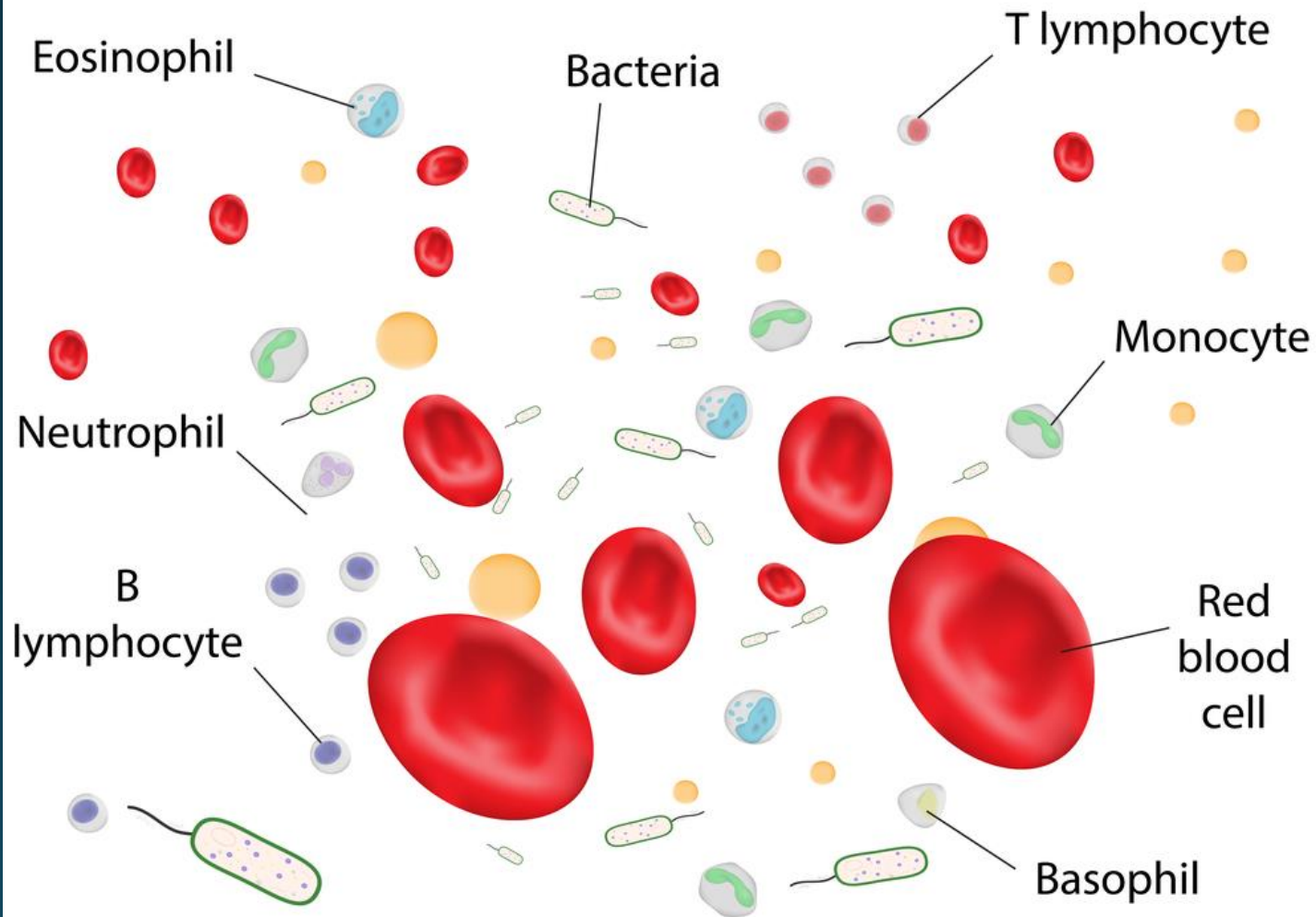
Патогенез сепсиса

- Концепция была сформулирована И.В. Давыдовским в 1962 году: «...Причины инфекции надо искать в физиологии организма, а не в физиологии микроба»
- Этой проблеме посвящены исследования многих ученых всего мира
- В 2001 году за основу патогенеза сепсиса была принята концепция PIRO (ПИРО), предложенная J. Marshall, которая характеризует предрасположенность к инфекции (П), описывает особенности этиологии и локализации первичного очага (И), системную реакцию организма (Р) и наличие органной дисфункции (О).

Концепция PIRO (ПИРО), 2001

Фактор	Проявления
Predisposition (предрасположенность)	Возраст, генетические факторы, сопутствующие заболевания, иммуносупрессивная терапия
Infection (инфекция)	На течение сепсиса и исход влияют локализация первичного очага и вирулентность возбудителя
Response (реакция)	Развитие воспалительного процесса является определяющим механизмом антимикробной реакции организма. Развивается синдром системной воспалительной реакции (СВР), что является ключевым моментом в патогенезе сепсиса
Organ dysfunction (органная дисфункция)	Прогрессирующая органная дисфункция является главной причиной смерти при сепсисе.

Sepsis



- Главной движущей силой в формировании клинических проявлений болезни является эндогенный ответ организма, направленный на ограничение возникшей микробной инвазии. Потеря управляемости эндогенного ответа сопровождается развитием органических повреждений и нередко приводит к смерти пациента.

Классификация инфекционного процесса и критерии диагностики сепсиса

Патологический процесс	Клинико-лабораторные признаки
Локальная инфекция	Пациенты с инфекционным очагом с синдромом или без синдрома СВР и не имеющие признаков органной дисфункции или микробной диссеминации из первичного очага
Синдром системной воспалительной реакции (СВР)	Характеризуется двумя или более из следующих признаков: <ul style="list-style-type: none">- Температура тела >38 или <36- ЧСС > 90/мин- ЧД >20/мин или признаки гипервентиляции;- лейкоциты крови $> 12 \times 10^9$ /л или $< 4 \times 10^9$/л или незрелых форм $> 10\%$

Патологический процесс

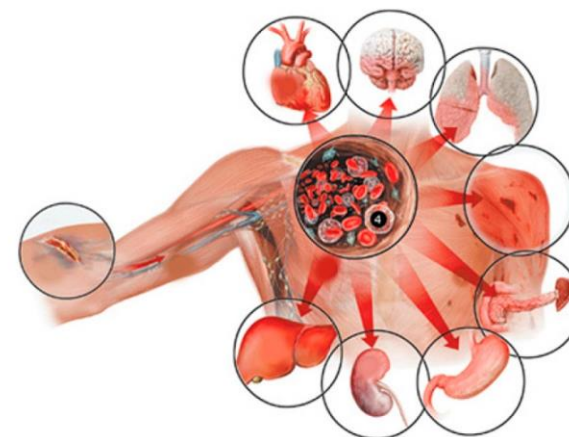
Клинико-лабораторные признаки

Сепсис

Наличие очага инфекции, синдрома СВР в сочетании с признаками органно-системной дисфункции (2 и более баллов SOFA) или без таковых при наличии отдаленных пиемических очагов

Септический шок

Сепсис с признаками тканевой и органной гипоперфузии, гиперлактатемией (более 2 ммоль/л) и артериальной гипотонией, не устраняющейся с помощью инфузионной терапии и требующей назначения катехоламинов для поддержания СрАД на уровне 65 мм.рт.ст. и более



Бактериемия и сепсис

- Бактериемия – состояние, при котором бактерии находятся в крови. Выделение бактерий из крови является одним из возможных, но не обязательных проявлений сепсиса.
- *Отсутствие бактериемии не исключает возможность постановки диагноза сепсиса при наличии других критериев.*
- Обнаружение микроорганизмов в кровотоке у лиц без клинико-лабораторных подтверждений синдрома системного воспаления должна расцениваться как транзиторная бактериемия, не связанная с септическим процессом (если исключена контаминация образца).

Клиническая значимость регистрации бактериемии:

- Подтверждение диагноза и определение этиологии инфекционного процесса;
- Получение доказательств механизма развития сепсиса (например, КАИК);
- Аргументация тяжести течения патологического процесса для некоторых клинических ситуаций (например, септический эндокардит)
- Оценка эффективности проводимой терапии

Диагностика сепсиса

- Для быстрого выявления пациентов с риском развития сепсиса вне ЛПУ, в отделении неотложной помощи и в общих отделениях была разработана быстрая шкала SOFA (qSOFA), которая дает возможность быстро прогнозировать риск развития неблагоприятного исхода, если у них отмечается хотя бы 2 из следующих критериев:
 - Частота дыхания >22 /мин
 - Нарушение сознания
 - Систолическое АД < 100 мм.рт.ст

Диагностика сепсиса in vitro, включая, в частности:

- *Тест на прокальцитонин (ПКТ);*
- *Уровень С-реактивного белка (СРБ);*
- *Уровень лактата;*
- *Общий анализ крови;*
- *Количество тромбоцитов;*
- *Билирубин;*
- *Креатинин;*
- *Образец на посев из очага инфекции (моча, спинномозговая жидкость, раневое отделяемое, отделяемое органов дыхания и другие жидкости организма);*
- *Посев крови на гемокультуру.*

Определение биомаркеров

С-реактивный белок (СРБ)

Оптимальные диагностические значения 79-88 мг/л.
Однако интерпретация его содержания должна выполняться с большой осторожностью в связи с низкой специфичностью.

Пресепсин

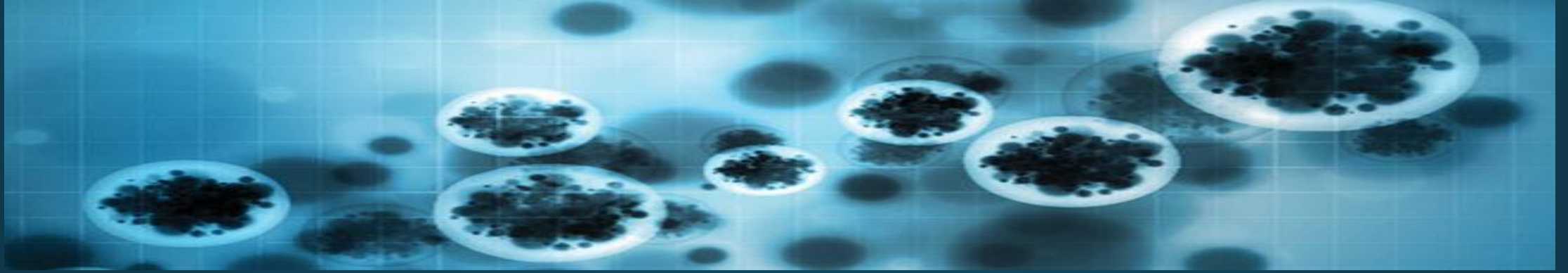
- В связи с ограниченным объемом данных вводить его в качестве биомаркера сепсиса преждевременно

Прокальцитонин (PCT)

В наибольшей степени отвечает свойствам биомаркера сепсиса. Позволяет дифференцировать инфекции бактериальной и небактериальной природы

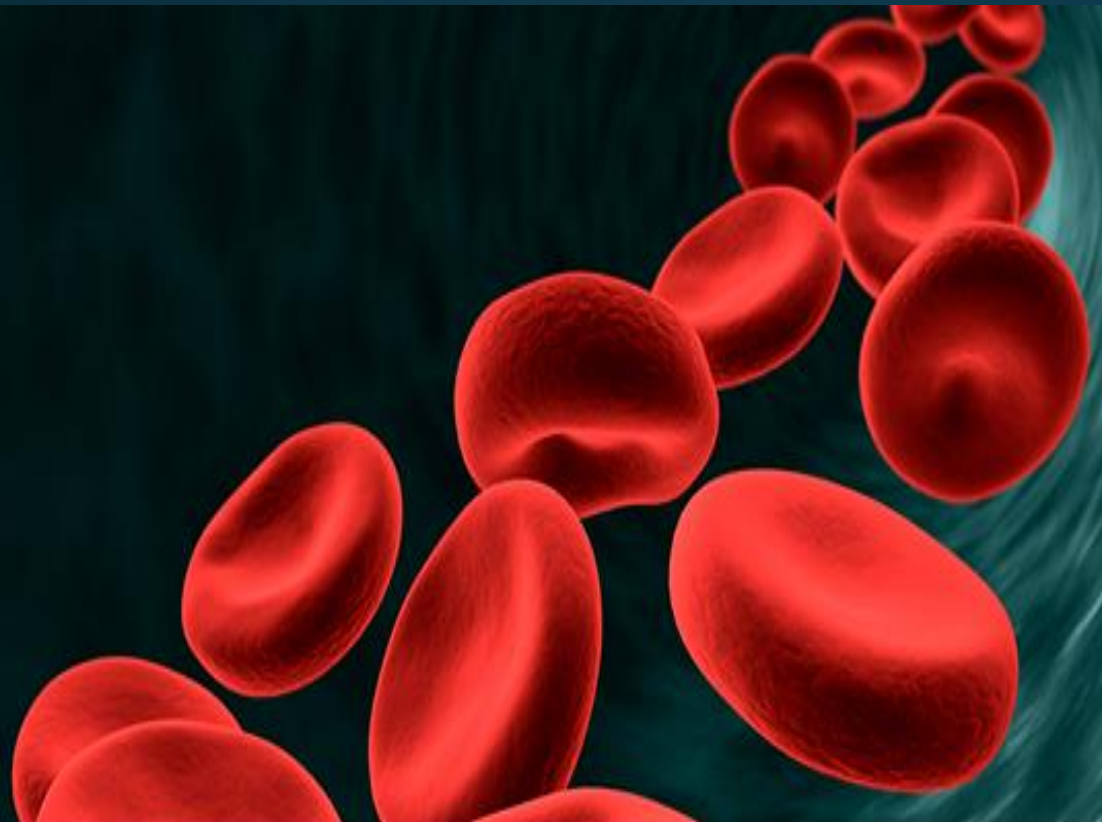
Прокальцитонин – оптимальный маркер СВР

- На сегодняшний день наиболее хорошо изученным и достаточно широко используемым в клинической практике является PCT.
- У здоровых людей гормон кальцитонин (КТ) секретируется С-клетками щитовидной железы после внутриклеточного расщепления прогормона. Концентрация же самого PCT в плазме крови в норме ничтожна - (менее 0,1 нг\мл). Однако, при СВР, индуцированной бактериями, наблюдается повышение его содержания в крови в диапазоне от 1нг\мл до 1000 нг\мл и выше без изменения концентрации КТ



- Оказалось, что РСТ является приемлемым индикатором СВР бактериальной природы. При вирусных инфекциях, неопластических и аутоиммунных процессах синтез РСТ обычно не индуцируется.
- Обобщая результаты 25 работ, включённых в недавний метаанализ, можно утверждать, что оптимальное диагностическое значение для пациентов с сепсисом лежит в диапазоне **1,0 – 1,2 нг\мл**
- РСТ можно использовать для оценки динамики сепсиса и контроля АБТ.
- РСТ включен во многие клинические рекомендации и СОПы

- Алгоритм прекращения АБТ на основе ПКТ-теста может сократить затраты на одного пациента примерно на 3503 Евро
- Экономия достигается сокращением срока госпитализации, сокращением числа гемокультур и числом дней АБТ
- Дополнительные затраты на ПКТ-тест более, чем окупаются



«Для сепсиса характерно быстрое, порой молниеносное течение. При этом каждый час задержки введения препаратов увеличивает вероятность смертельного исхода на 8%»

Роман Козлов,
директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО
«Смоленская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения РФ

«Золотой» час

- Получение соответствующих культур в течение 1 часа до начала антибиотикотерапии
- Подтверждение раннего клинического диагноза
- Прогностические данные с помощью биомаркеров

- У пациента с подозрением на сепсис в течение первого часа до начала антимикробной терапии необходимо получить соответствующие культуры (образцы крови и/или образцы из очага инфекции).
- Кроме того, быстро (в течение 20 минут) помогут с диагнозом или прогнозом такие биомаркеры, как прокальцитонин (ПКТ).
- Для скорейшего начала соответствующей терапии важно не только выявить патогенный микроорганизм, но и протестировать его на резистентность к антимикробным препаратам.
- Мониторинг эффективности антибиотикотерапии следует вести постоянно.
- Эпидемиологический надзор и определение профиля антимикробных препаратов помогают выработать местную эпидемиологическую и больничную антимикробную политику

Заключение

- Сепсис как патологический процесс инфекционной природы является результатом двустороннего взаимодействия микро- и макроорганизма.
- Для оценки органной дисфункции следует использовать шкалу SOFA – Sepsis-related (sequential) organ failure assessment.
- Лабораторная диагностика сепсиса должна проводиться комплексно с определением наиболее оптимальных показателей и методов исследования.



Благодарю за внимание!