



СИБИРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ

Этиология сепсиса. Микробиологическая диагностика. Антимикробная терапия.

Томск,
2017

Актуальность

- Каждый **час (!)** задержки назначения адекватной антибактериальной терапии после развития гипотензии увеличивает смертность на **7,6%**.

$$7,6 + 7,6 + 7,6 = 22,8\%$$

За первые 3
часа

умирает 1 из 5

Актуальность

- При неадекватном выборе стартового режима АМТ его коррекция в процессе лечения **уже не может повлиять** на показатели летальности у пациентов с сепсисом и септическим шоком.



Выжи



Уме

л Weirstein M.P., Towns M.L., Quartey S.M. et al. The clinical significance of positive blood cultures in 1990s: a prospective comprehensive evaluation of the microbiology, epidemiology, and outcome of bacteremia and fungemia in adult // Clin. Infect. Dis. -1997. – Vol. 24 (4). – P. 584 – 602. **р**

Эпидемиология

CARING FOR THE
CRITICALLY ILL PATIENT

International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units

Jean-Louis Vincent, MD, PhD

Jordi Rello, MD

John Marshall, MD

Eliezer Silva, MD, PhD

Antonio Anzueto, MD

Claude D. Martin, MD

Rui Moreno, MD, PhD

Jeffrey Lipman, MD

Context Infection is a major cause of morbidity and mortality in intensive care units (ICUs) worldwide. However, relatively little information is available about the global epidemiology of such infections.

Objective To provide an up-to-date, international picture of the extent and patterns of infection in ICUs.

Design, Setting, and Patients The Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC II) study, a 1-day, prospective, point prevalence study with follow-up conducted on May 8, 2007. Demographic, physiological, bacteriological, therapeutic, and outcome data were collected for 14 414 patients in 1265 participating ICUs from 75 countries on the study day. Analyses focused on the data from the 13 796 adult (>18 years) patients.



Распространённость Инфекций
в Отделениях Реанимации
и Интенсивной Терапии России

EPIC II: 08.05.2007

15.10.2008

И

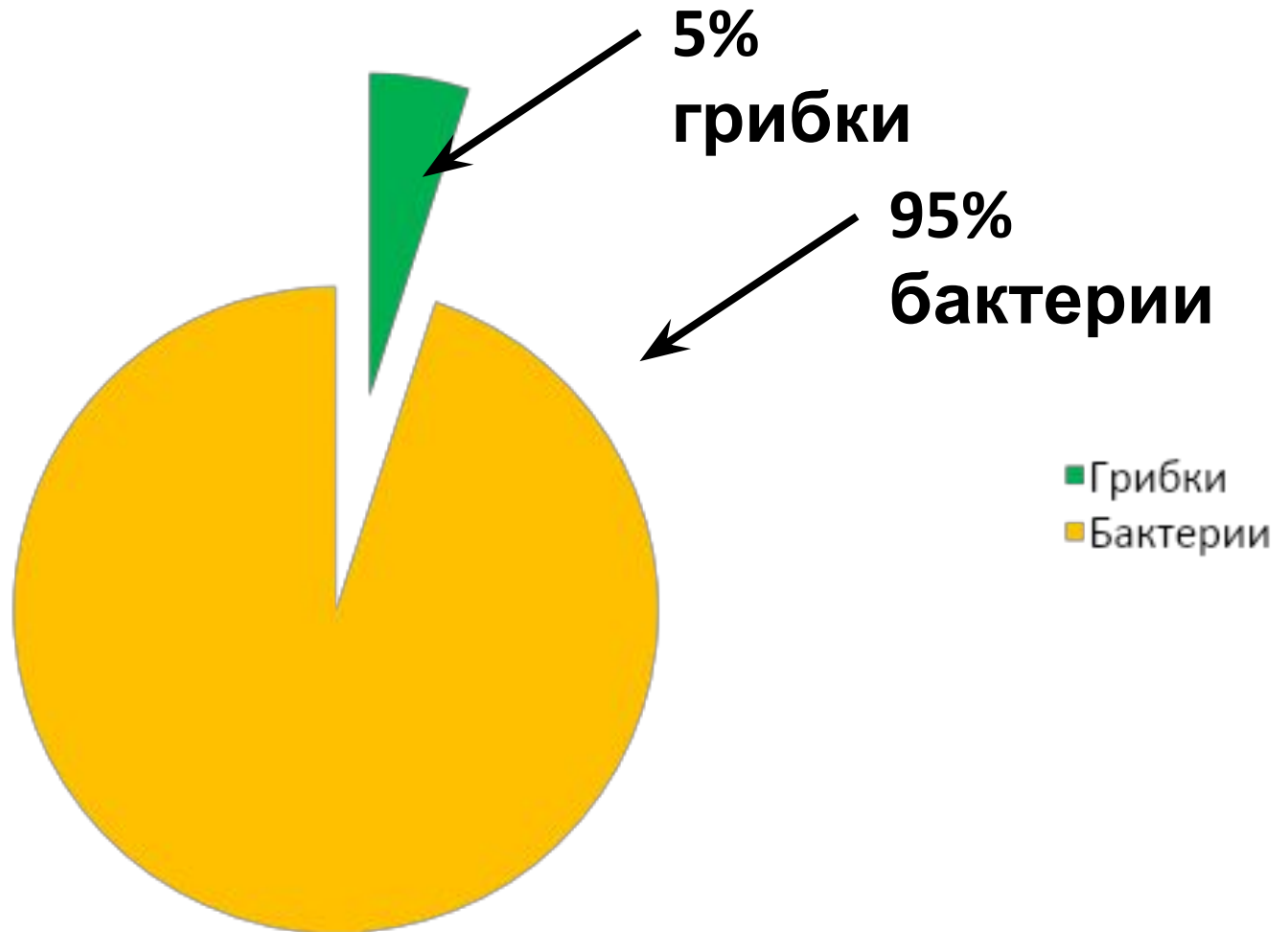
15.10.2009

**В связи с новым критериями сепсиса требуются новые
эпидемиологические исследования**

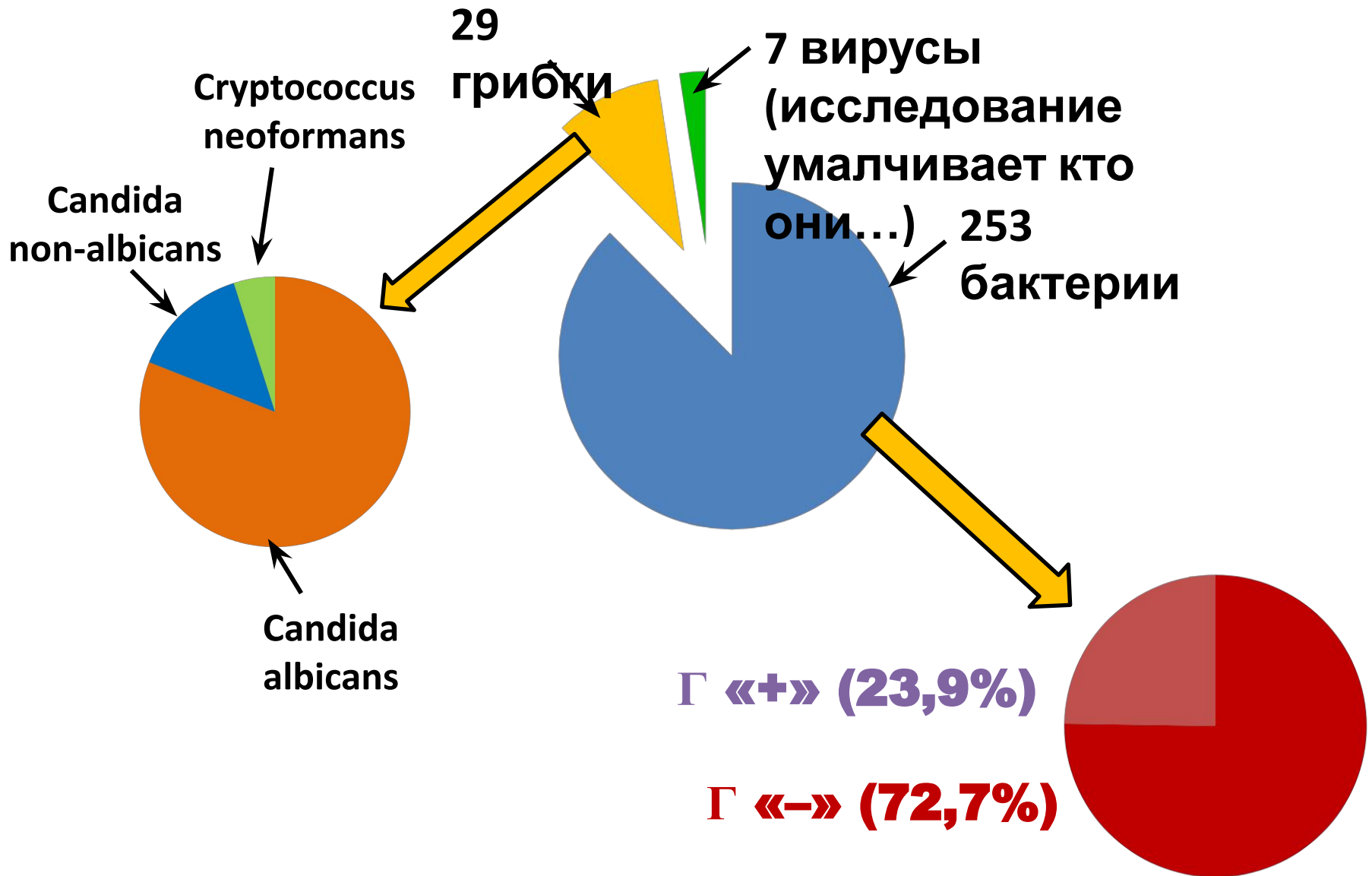
Эпидемиология

- По крайней мере в индустриально развитых странах частота сепсиса составляет **50 – 100 случаев на 100 тыс. населения**
- В США от сепсиса **каждые 5 минут** умирает больной
- По данным РИОРИТа в **отделениях реанимации 6,88% госпитализированных** – больные септическим шоком
- Данные по эпидемиологии сепсиса в РФ **крайне ограничены**

Этиология (классические представления)



В исследовании РИОРИТа



Выхода нет

Enterococcus faecium

Staphylococcus aureus

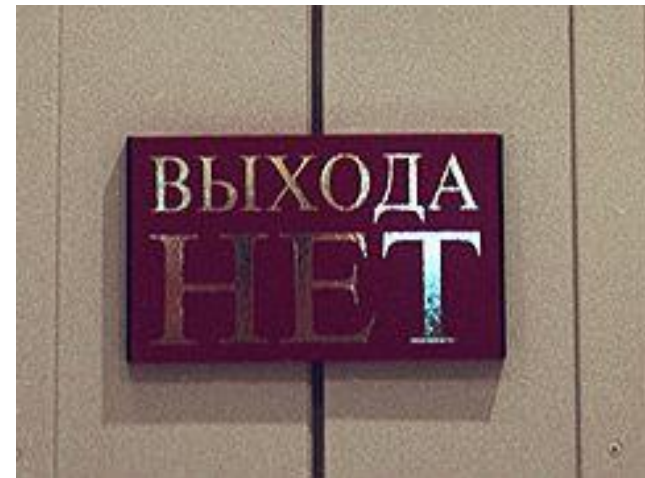
Klebsiella pneumonia

Acinetobacter baumannii

Pseudomonas aeruginosa

Enterobacter spp.

+
CD-инфекция (*C. difficile*)



Появление новых патогенов. Знакомы ли Вам эти имена?

- *Enterococcus faecium*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Flavobacterium* spp.
- *Burkholderia cepacia*
- *Citrobacter freundii*
- *Serratia marcescens*



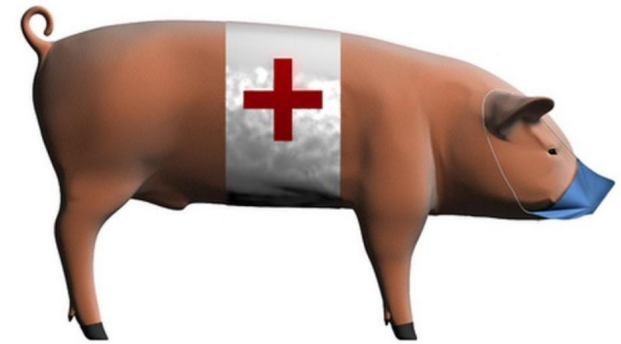
Роль вирусов в этиологии сепсиса.

Заявили о себе:

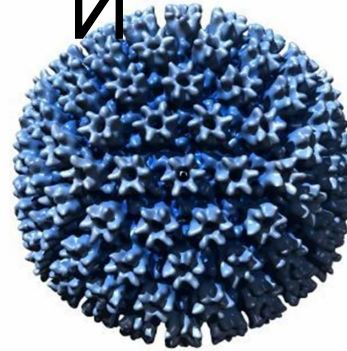
Птичий грипп H_5N_1



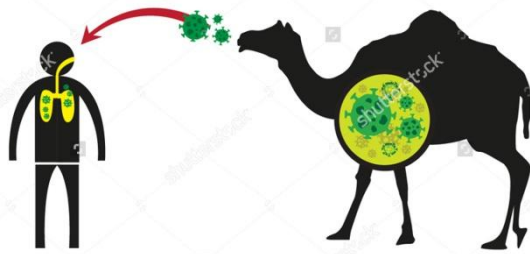
Свиной грипп H_1N_1



ЦМВ И



MERS-CoV



MERS-COV

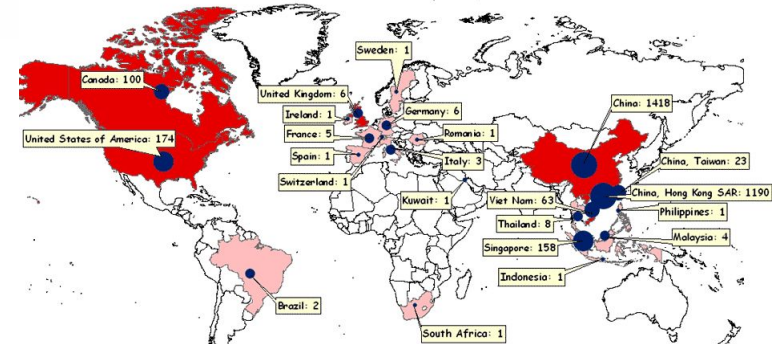
Middle East Respiratory Syndrome

shutterstock

IMAGE ID: 19718913
www.shutterstock.com

SARS-CoV

SARS : Cumulative Number of Reported Probable* Cases
Total number of cases: 3169 as of 14 Apr 2003, 16:00 GMT+2



Проблема полирезистентных возбудителей - **MDR** (**m**ultidrug-**r**esistant)

- **MRSA** (метициллин резистентный *S.aureus*)
- **VRE** (ванкомицин резистентный энтерококк)
- Продуценты **БЛРС** (β -лактамазы расширенного спектра) впервые обнаруженные в Англии, Германии и Франции в середине 80-х годов
- Продуценты **цефалоспориноаз** (*ampC*)

Карбапенемазы

КРС-1 - впервые описана у *K. pneumoniae*
(Северная Каролина, США, 1996)

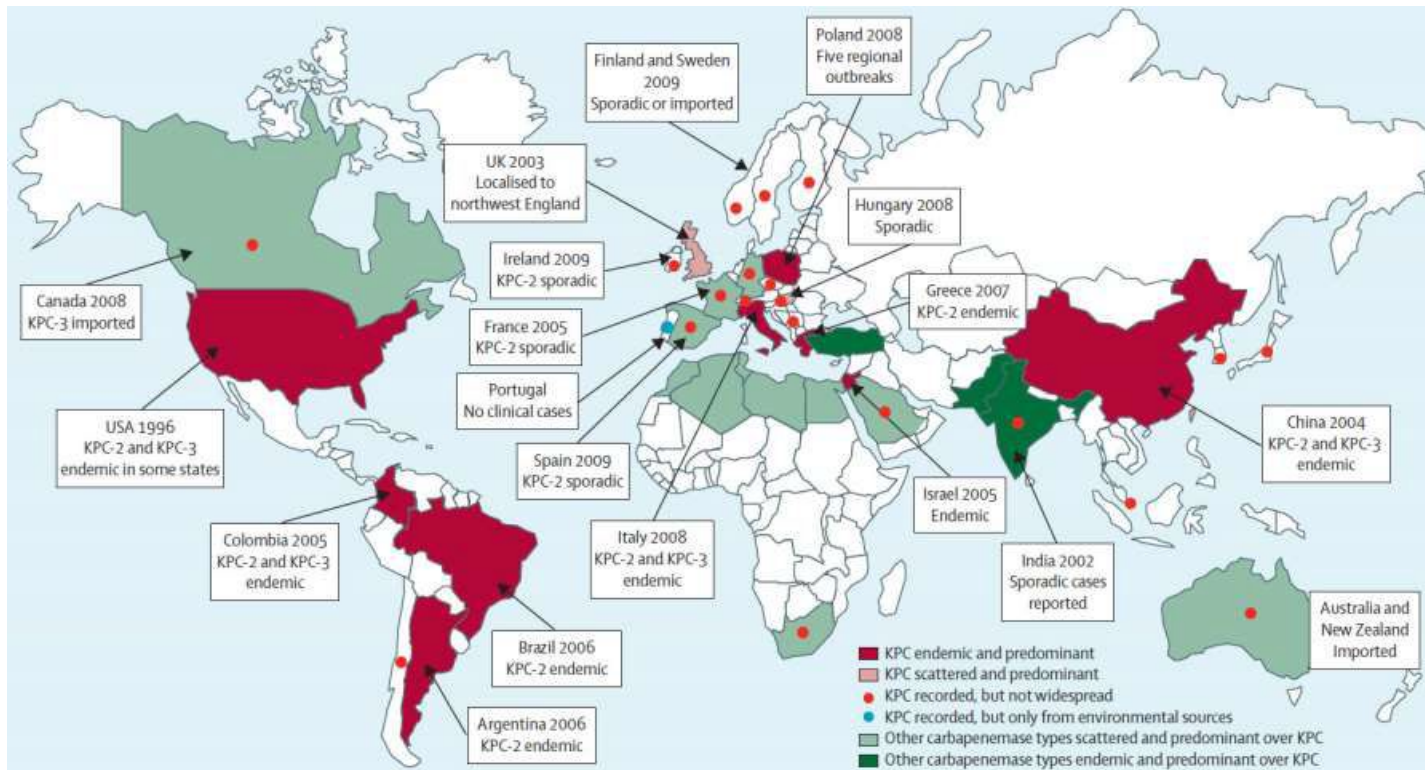
Review

Clinical epidemiology of the global expansion of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemases



L Silvia Munoz-Price, Laurent Poiriel, Robert A Bonomo, Mitchell J Schwaber, George L Daikos, Martin Cormican, Giuseppe Cornaglia, Javier Garau, Marek Gniadkowski, Mary K Hayden, Karthikeyan Kumarasamy, David M Livermore, Juan J Maya, Patrice Nordmann, Jean B Patel, David L Paterson, Johann Pitout, Maria Virginia Villegas, Hui Wang, Neil Woodford, John P Quinn

Lancet Infect Dis 2013;
13: 785-96



И вот Россия...

International Journal of Antimicrobial Agents 44 (2014) 152–155



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Short Communication

Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia[†]



Vladimir A. Ageevets^{a,b}, Irina V. Partina^a, Eugenia S. Lisitsyna^c, Elena N. Ilina^d,
Yuri V. Lobzin^{a,e}, Sergei A. Shlyapnikov^{e,f}, Sergei V. Sidorenko^{a,g,*}

- Санкт-Петербург, 2011
- Смоленск, Краснодар, 2014-2015 гг.
- Беларусь: Гомель, Могилев, Минск, 2014-2015 гг.

Актуализация экстремально резистентных XDR (extensively drug-resistant)

—

НЧ к препаратам (≥1) всех за исключением 1-2 классов АБ

Barantsevich EP. et al. J Antimicrob Chemother. 2013 68(5):1204-6

Ageevets VA. et al. Int J Antimicrob Agents. 2014 44(2):152-5

И последние оставшиеся антибиотики - **ПОЛИМИКСИНЫ**

Intravenous **Colistin** as Therapy for Nosocomial Infections Caused by Multidrug-Resistant ***Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii***

Anna S. Levin, Antonio A. Barone, Juliana Penço,
Marcio V. Santos, Ivan S. Marinho, Erico A. G. Arruda,
Edison I. Manrique, and Silvia F. Costa

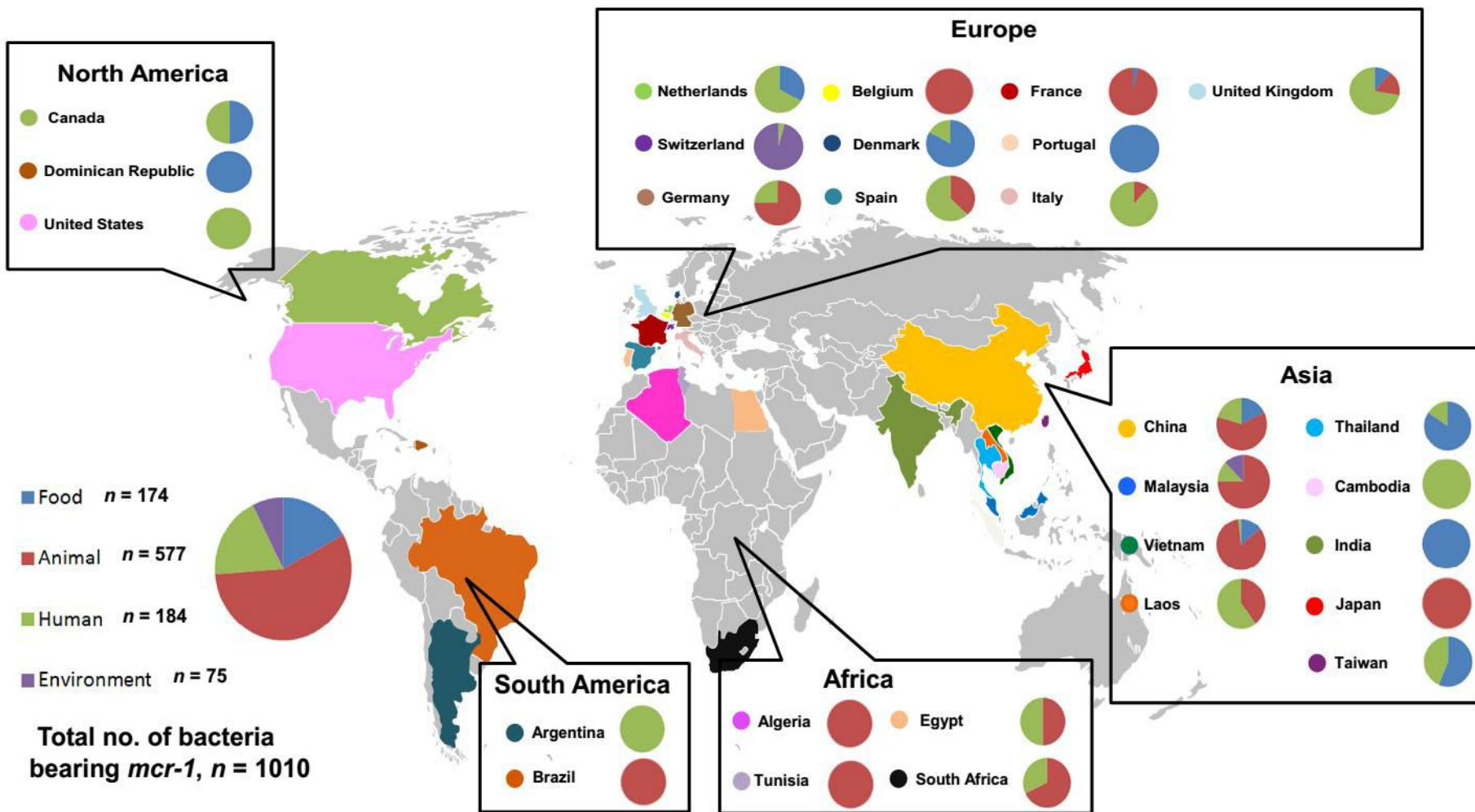
*From the Hospital Infection Control Department, Hospital das Clínicas,
Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, Brazil*

- Резистентность к колистину была обнаружена в Китае, **февраль 2016 г.**
(использует 13 тыс. тон в год)



Liu Y.Y., Wang Y., Walsh T.R., et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis.* 2016 Feb;16(2):161-8.

Распространение гена *mcr-1*: ноябрь 2015 – апрель 2016.



Конец антибиотической эпохи

- **Описание первого в США случая** выделения у пациентки штамма *Escherichia coli*, устойчивого к колистину.
- Данный микроорганизм был выделен у 49-летней пациентки, получавшей лечение в стационаре **в апреле 2016 г.** по поводу инфекции мочевыводящих путей.
- **"It is the end of the road for antibiotics unless we act urgently»** CDC Director Thomas Frieden, MD, MPH

*First US Case of E coli Resistant to Last-Resort Antibiotic.
Antimicrob Agents Chemother. Published online May 26, 2016*

Панрезистентные штаммы

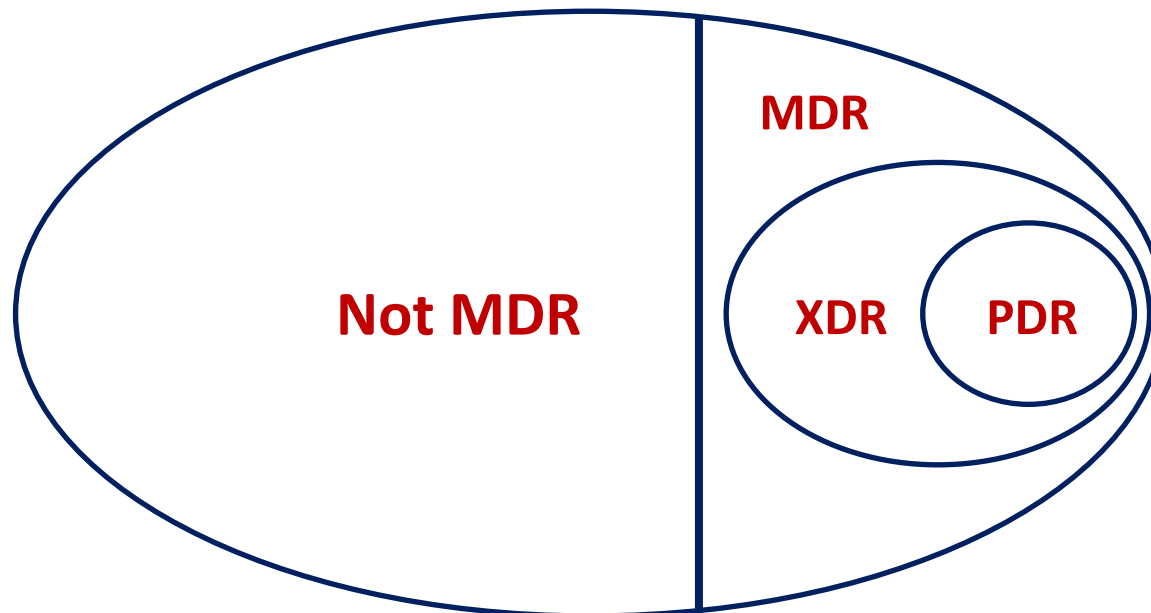
(DDD)

ORIGINAL ARTICLE

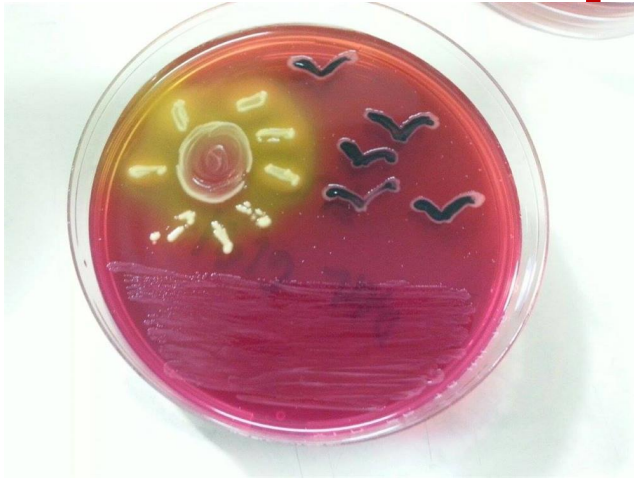
10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x

Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance

A.-P. Magiorakos¹, A. Srinivasan², R. B. Carey², Y. Carmeli³, M. E. Falagas^{4,5}, C. G. Giske⁶, S. Harbarth⁷, J. F. Hindler⁸, G. Kahlmeter⁹, B. Olsson-Liljequist¹⁰, D. L. Paterson¹¹, L. B. Rice¹², J. Stelling¹³, M. J. Struelens¹, A. Vatopoulos¹⁴, J. T. Weber² and D. L. Monnet¹



Микробиологическая диагностика: мы на пороге прорыва!



Бактериемия: специфичность

- Бактериемия может быть зарегистрирована **только у 40%** септических больных – нет в критериях диагностики
- Если нет клинико-лабораторного подтверждения сепсиса, то положительный результат посева крови трактуется как транзиторная бактериемия

Посевы крови

- **Трёхкратный забор** крови увеличивает шанс выделения возбудителя. Увеличение кол-ва заборов > 3 не повышает шансы
- Производится сразу же, если не задерживает назначение АМТ более чем на 30 минут



Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад.

РАН

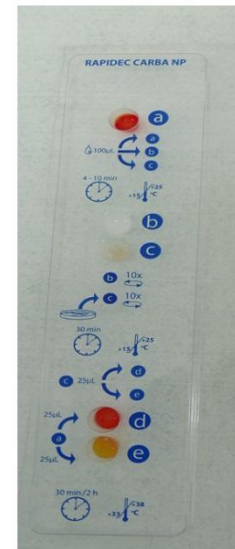
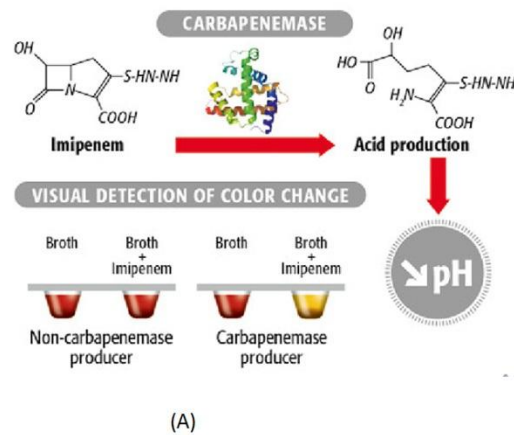
Б.Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: ООО «Медицинское информационное

Методы идентификации возбудителя

- **Фенотипические**
- **Масс-спектрометрия**
- **Молекулярно-генетические методы**

Фенотипические методы

- Это то, что мы знаем и имеем сейчас
- Особого внимания заслуживает метод – **RAPIDEC® CARBA NP**



- Позволяет идентифицировать (B) карбапенемазы (но не различает их)

MALDI-ToF MS (**M**atrix-**A**ssisted **L**azer **D**esorption/**I**onization **T**ime-**o**f-**F**light **M**ass **S**pectrometry

- Метод MALDI-TOF MS может **за несколько минут** определить в одной пробе любой микроорганизм из **более 4500 видов**, имеющих в его базе данных.
- MALDI-TOF MS позволяет не только идентифицировать микроорганизм, но и определять его свойства такие, как **устойчивость к антибактериальным препаратам** и **генетический профиль**

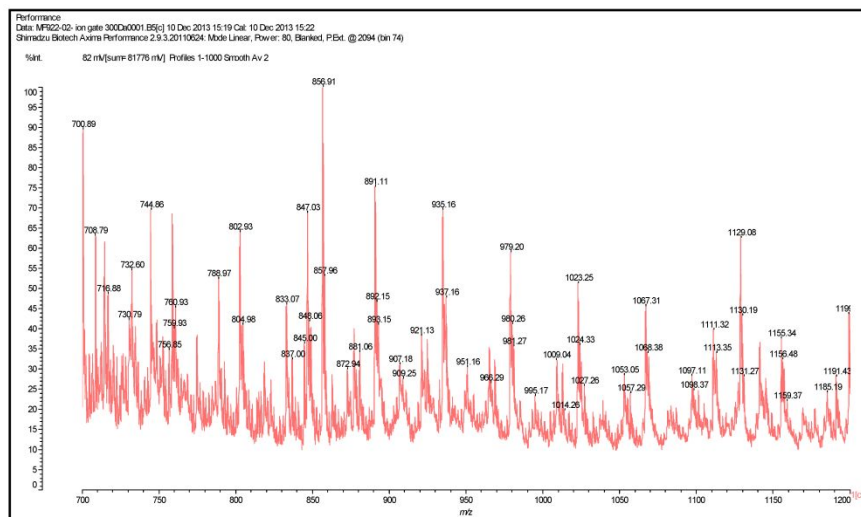
Hrabák J., Chudácková E., Walková R. Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization–Time of Flight (MALDI-TO F) mass spectrometry for detection of antibiotic resistance mechanisms: from research to routine diagnosis. Clin. Microbiol. Rev. 2013; 26: 103–1.

Афанасьев М.В., Каракашев С.В., Ильина Е.Н., Салем А.С.А.М., Сидоренко С.В., Говорун В.М. Молекулярно-генетическая характеристика метициллин-устойчивых штаммов Staphylococcus aureus, выделенных в стационарах г. Москвы. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2010; 25(2): 20–4.

MALDI-TOF MS: дорого покупать, но дёшево использовать



- ✓ Весь мир уже отошёл от фенотипических методов
- ✓ Есть ли MALDI-TOF MS в России? – Да, есть
- ✓ Есть ли он в реальных стационарах России? – Да, есть



Молекулярно-генетические методы



Новые способы
мультиплексной ПЦР с
использованием
коммерческих тест-систем,
а также метод

**флуоресцентной
гибридации**

нуклеиновых кислот *in situ* —
RNA FISH дают возможность
определения **рода, вида и
генетических детерминант
резистентности наиболее
распространенных
возбудителей** септицемий
в течение **1–3 часов**.



Молекулярно-генетические методы

- ✓ Дорого (**очень дорого**)  Тенденция к удешевлению методик:
- ✓ Предполагает исследование на **определённый патоген**, а не на широкий спектр агентов
1.000.000 \$

100\$
- ✓ **Отсутствует регистрация** многих тест-

Биомаркеры

- **3370 исследований** было проведено для **178 кандидатов в биомаркеры** при сепсисе
- **Ни один** из них не обладает

14. We suggest that measurement of **procalcitonin** levels can be used to support shortening the duration of antimicrobial therapy in sepsis patients (weak recommendation, low quality of evidence).

15. We suggest that **procalcitonin** levels can be used to support the discontinuation of empiric antibiotics in patients who initially appeared to have sepsis, but subsequently have limited clinical evidence of infection (weak recommendation, low quality of evidence).

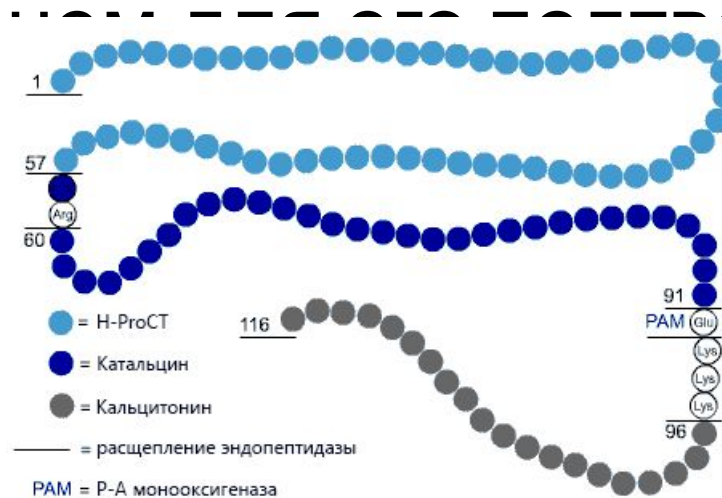
Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Jan 18. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6 and Crit Care Med, Jan 17. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255

Pierrakos and Vincent: Sepsis biomarkers: a review. Critical Care 2010 14:R15.

Прокальцитонин (ПКТ)

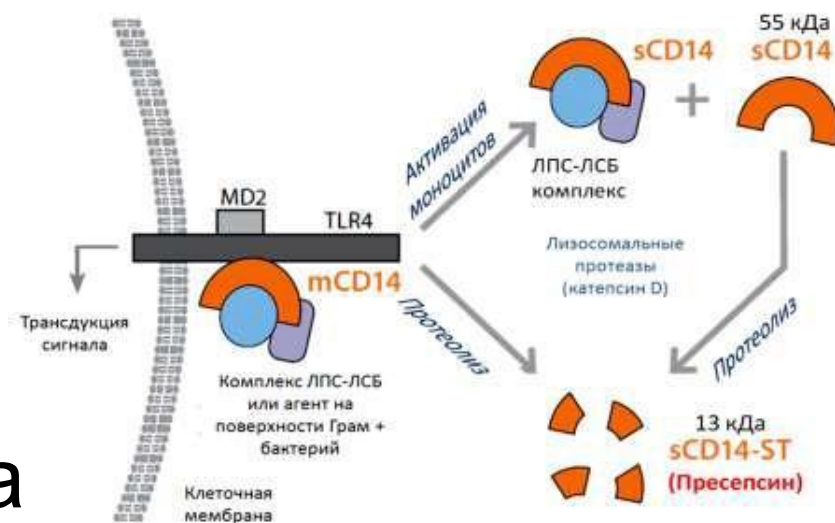
Прокальцитонин –
чувствительность **77%**, специфичность
79%

ПКТ более надёжен для исключения
сепсиса



Пресепсин

- Различные исследователи дают **крайне широкий разброс** по диагностической точке разделения (cut-off) при идентификации сепсиса – **от 362** (249 – 745) пг/мл до **2866** (1579 – 4154) пг/мл



Е.В. Токарева, О.Л. Фурман, А.Ю. Прогрессов, П.А. Прокаева . Определение пресепсина и других маркеров воспаления в диагностике панкреонекрозов и сепсиса // Спецвыпуск № 7, 2015

*«ЛАБОРАТОРИЯ ЛПУ»
Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН*

Б.Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 408 с.

карты антибиотикорезистентности

map.antibiotic.ru

Томск – P.aeruginosa – все антибиотики

AMRmap beta

Главная

Анализ данных

Обсуждение

Справка

О проекте

Период

1997



Ширина 95% ДИ

0



Отображение

● P/УР/Ч

○ Ч/Р+УР

Антибиотики (все)

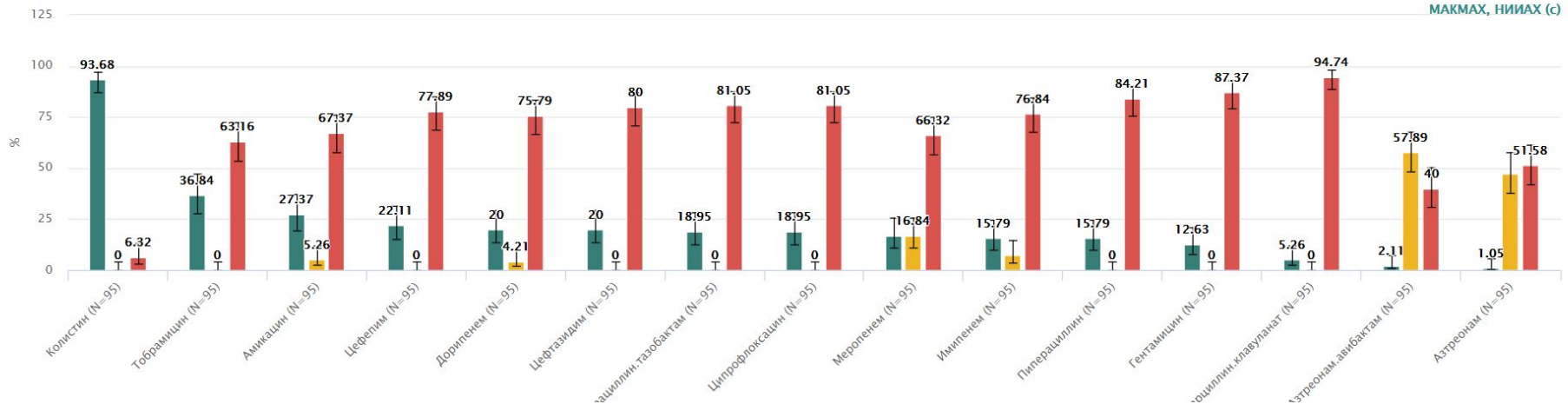
Выбранный антибиотик

Отобразить

?

Антибиотики (все) (2014–2016)

МАКМАХ, НИИАХ (с)



Антимикробная терапия

- Начинается **незамедлительно**
- Антибиотики широкого спектра перекрывающие все возможные возбудители
- Учёт **тяжести состояния**
- Оценка возможности наличия **полирезистентных возбудителей, анаэробов**
- Факторы риска мультirezистентного



Руководства

Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям

Российское общество хирургов

Общероссийская общественная организация
«Федерация анестезиологов и реаниматологов»

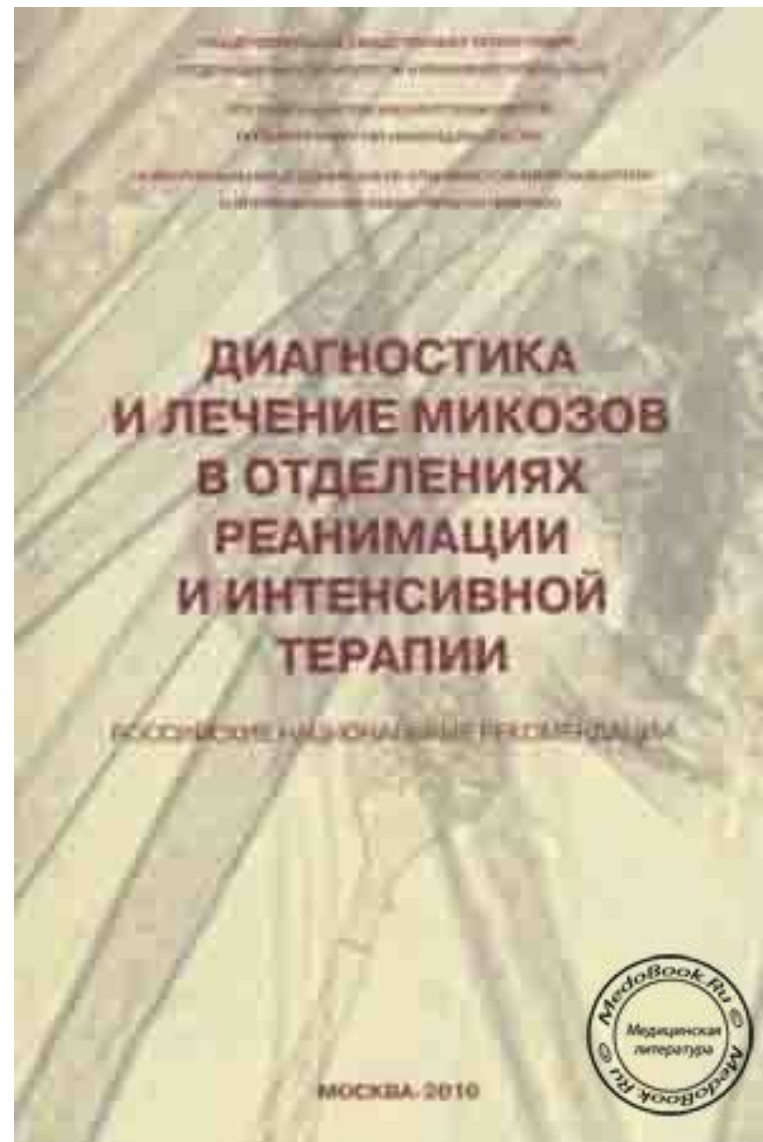
Межрегиональная общественная организация
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

СТРАТЕГИЯ И ТАКТИКА ПРИМЕНЕНИЯ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ В ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЯХ РОССИИ

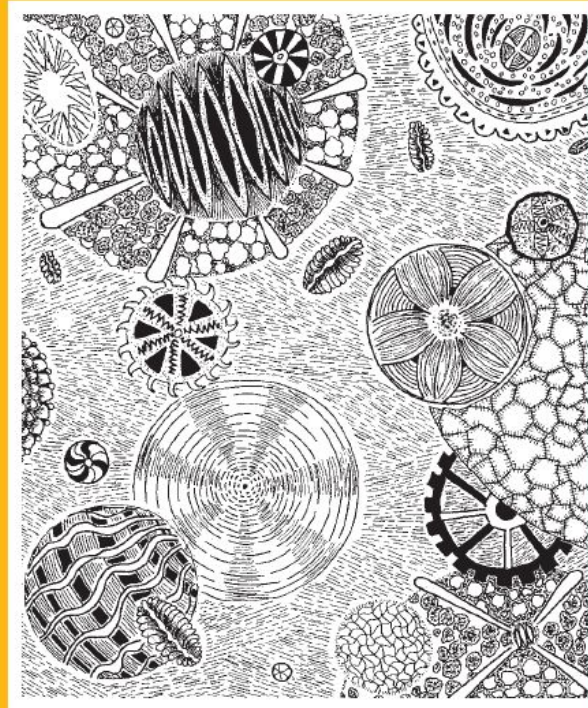
РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

МОСКВА-2012



Руководство ВОЗ

Antibiotic Guidelines 2015-2016



**Treatment Recommendations
For Adult Inpatients**

Also available online at
insidehopkinsmedicine.org/amp

Исследование DALI: ФК/ФД антибиотиков

- ФК/ФД у пациентов в ОРИТ изменяются по сравнению со здоровыми добровольцами, на которых проводились исследования препаратов, настолько, что **доза антибиотика должна быть увеличена на 74% от рекомендуемой**

ФК/ФД отдельных групп АБП

Карбапенемы

- Важно поддержание терапевтической концентрации в очаге – **методика продлённой инфузии**
- Разрешена для **дорипенема** (4 часа) и **меропенема** (3 часа)

Аминогликозиды/ фторхинолоны

- Важна пиковая плазменная концентрация: **высокие дозы болюсно**
- При правильном расчёте дозировки – **увеличивается безопасность аминогликозидов**

Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin. Ther. 2004; 26: 1187-1198.

Сепсис: классификация, клинко-диагностическая концепция и лечение / Под ред. акад. РАН Б.Р. Гельфанда. – 4-е изд., доп. и перераб. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 408 с.

Меропенем

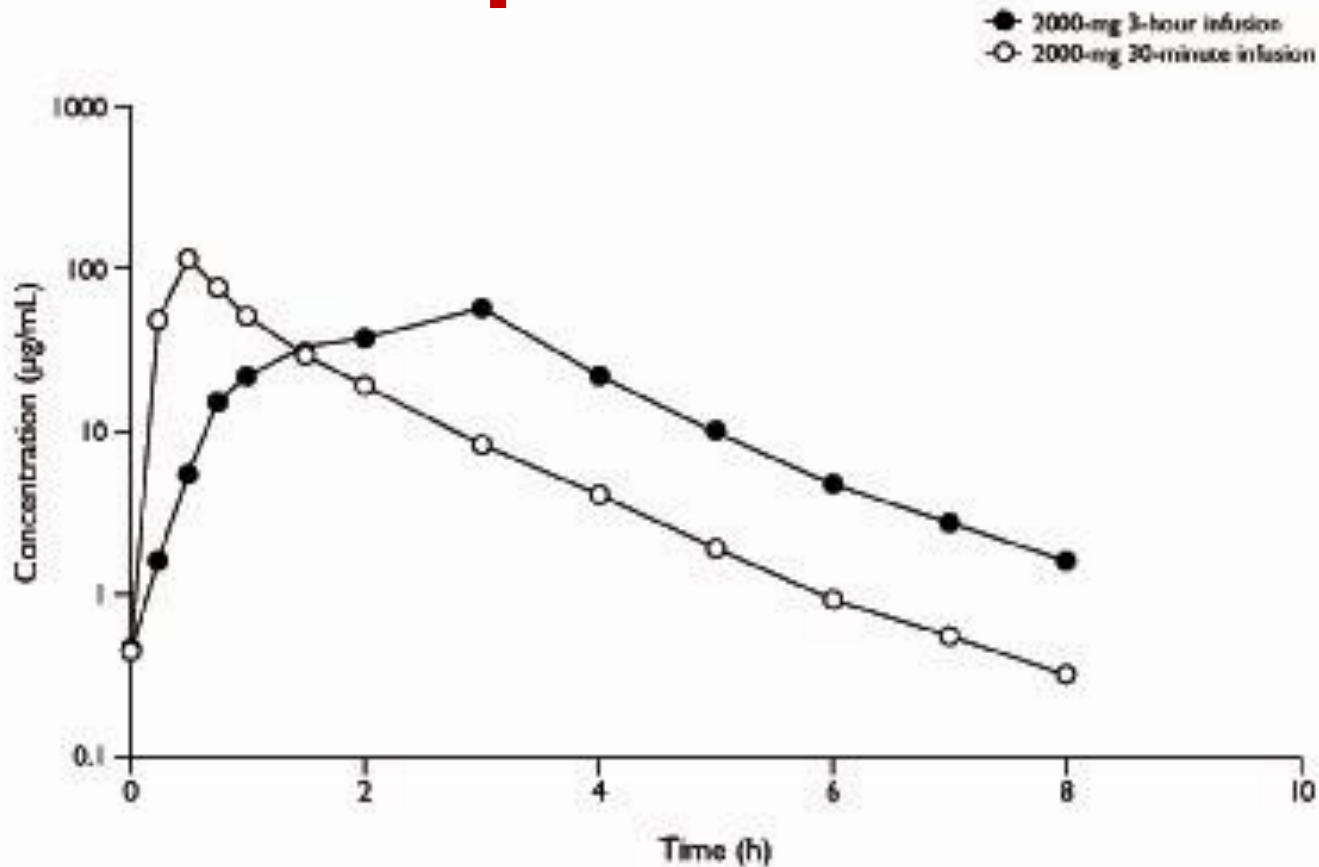


Figure 2. Simulated concentration–time profiles of meropenem 2000 mg administered as the traditional 30-minute infusion and as a prolonged 3-hour infusion.³⁹

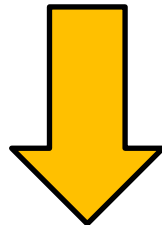
Mattoes H.M., Kuti J.L., Drusano G.L., Nicolau D.P. Optimizing antimicrobial pharmacodynamics: dosage strategies for meropenem. Clin. Ther. 2004; 26: 1187-1198.

Антифунгальная терапия

В настоящее время – это **ТОЛЬКО**
ЭХИНОКАДИНЫ
(единственные фунгицидные)



Определение *Candida albicans*



Дезэскалация на флуконазол

???

Моно- или комбинированная АБТ?

Оригинальные или дженерики?

АБТ новых видов микроорганизмов?

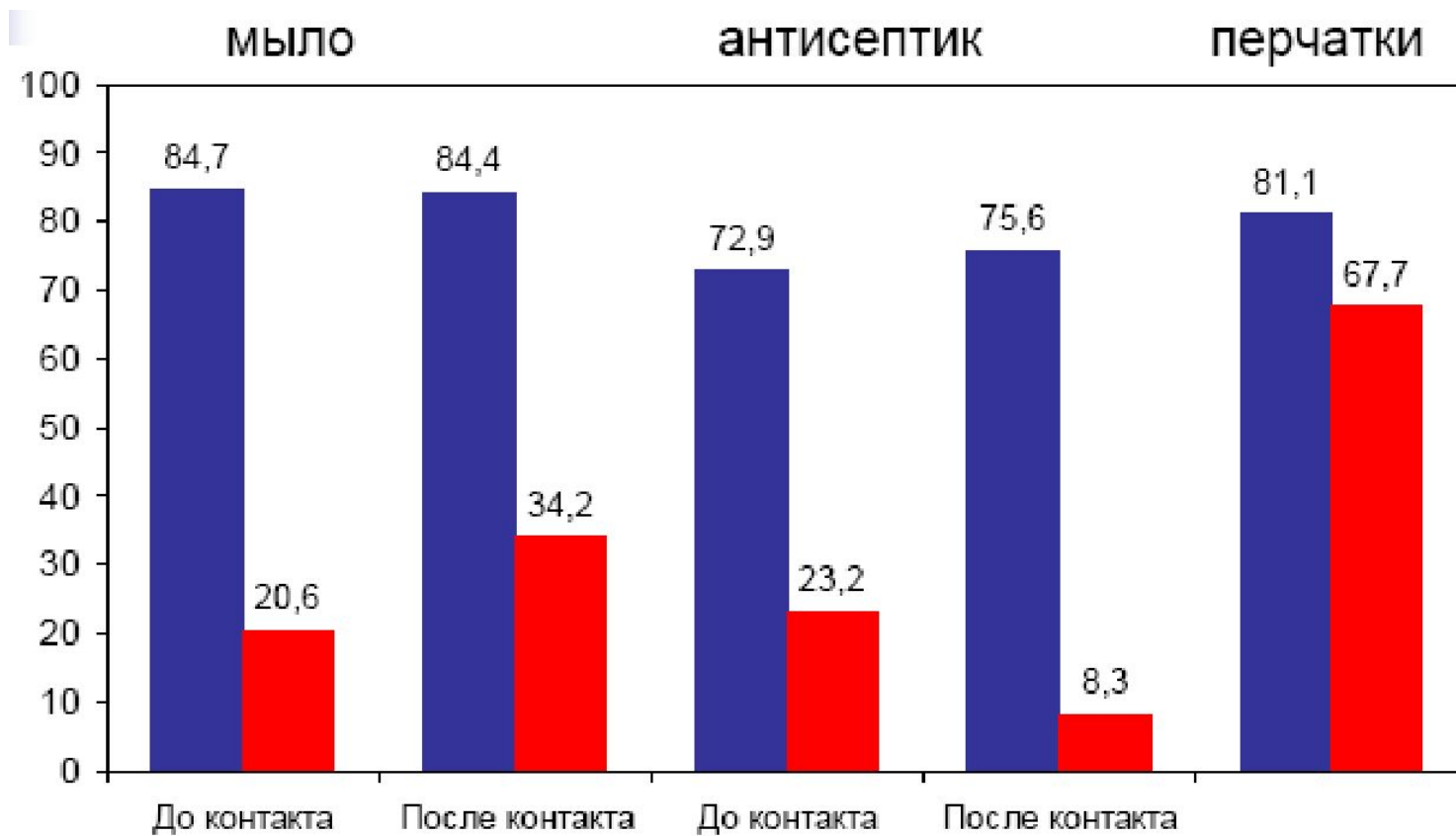
АБТ продуцентов карбапенемаз?

Терапия панрезистентных штаммов?

Фаготерапия?

???

И несколько слов об инфекционном контроле...



■ Знают, что это надо ■ Делают на самом деле





СПАСИБО!

