УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Минска

УО «Белорусский государственный медицинский университет»





# АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ С ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Докладчик:

врач-хирург ожогового отделения

Жилинский Е. В.

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ОЖОГОВОГО СЕПСИСА

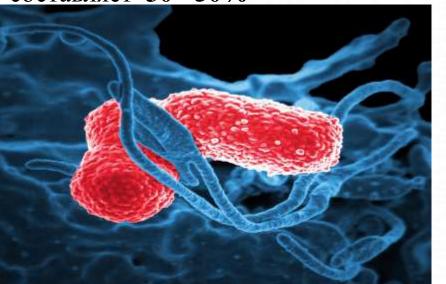
Ежегодно в **Республике Беларусь регистрируется 30 000 случаев ожогов, 9000 пациентов с ожогами госпитализируются.** (Кошельков Я.Я., 2010, Серебряков А.Е., 2015).

В США ежегодно 1 миллионов человек получает ожоги, в России - 600 000 (Herndon D. N. 2001, Астамиров М.К., 2011).

**6 из 10 осложнений,** зарегистрированных у пациентов с ожоговой болезнью, — **инфекционные** (Залогина С. К., 2017)

**Частома сепсиса** у ожоговых пациентов с ИТП свыше 30 етп

составляет 30 - 50%





Сепсис при ожоговой болезни приводит к развитию органных недостаточностей и осложнений с высокой летальностью (ОССН, ОПП L- и Е-стадий, ДВС-синдрома, осложненного массивными кровотечениями), обуславливает рост летальности на 40% и более

Основные возбудители ожогового сепсиса внутрибольничной полирезистентной микроорганизмы (Klepsiella pneumoniae, Pseudomonas aeroginosa, Acinetobacter baumanii, MRSA, Enterococci spp).

### АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ОЖОГОВОГО СЕПСИСА

Сепсис обуславливает 50-84% всех неблагоприятных исходов при ожоговой болезни.

Стоимость лечения в РБ **1 пациента с сепсисом** составлять **80 000 белорусских рублей** (2017 г.)., в странах ЕС и Швейцарии составляет  $87\ 900-298\ 900$  евро (Brussealaers N., 2010).

**Пациенты, перенесшие сепсис,** требуют длительной медицинской, социальной и профессиональной **реабилитации** (С. Rhee et al, 2013).











## ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ СЕПСИСА ПРИ ОЖОГОВОЙ БОЛЕЗНИ

- *ГИПЕРМЕТАБОЛИЧЕСКИЙ ОТВЕТ* при ожоговой болезни делал **невозможным** применения критериев **SSC**
- невозможность проведения полного физикального и инструментального обследования





- Наличие одновременно *3-4 очагов инфекции*
- Высокая частота ложных результатов бактерилогических исследований (*шторм бактериемий*)
- Сложные клинико-лабораторные шкалы диагностики сепсиса (КМА)
- КП, ИТ, наличие некроза, частых операций и переливание компонентов крови требует адаптации использования большинства биомаркеров инфекционных осложнений

Предикторы и шкалы тревоги Клиниколабораторн. критерии

Биомаркер ы инфекции Инструмен т. диагностик а

Бактериолог. исследование

### Алгоритм диагностики сепсиса

- Учет патофизиол. особенностей
- Точность и быстрота
  - -Дифференциальная способность

- Мониторинг эффективности лечения
- Прогноз тяжести течения и исход

### Цель исследования

Разработать алгоритм диагностики сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью и оценить его эффективность

### Материалы и методы

**Когортное исследование** пациентов **старше 18** лет с ожоговой болезнью с ИТП свыше **30 единиц тяжести поражения** 2016-2017 гг. **Разработка алгоритма** проводилась с участием **76 пациентов** с ожоговой болезнью, **оценка медико-экономической эффективности** - с участием **80 пострадавших.** 

Сепсис выставлялся согласно III Международному согласительному определению сепсиса и септического шока (2016).

Статистический анализ проводился при помощи программ *Statistica10.0* (StatSoft Inc.), *SPSS 16.0* (SPSS Inc.), *MS Excel Attestat* 2013 (Microsoft corp.)

*Исследование* проводилось в соответствии с Хельсинской декларацией «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», одобрено Комитетом по биомедицинской этике БГМУ (26.12.2016, протокол № 1).

### Материалы и методы

81,1

63(45;105)

 $\chi^2=0.53$ , p=0.539

U=575, p=0.131

Для разработки алгоритма использованы данные 76 пациентов (39 с

| Показатель | Сепсис, n=39 | Без сепсиса, n=37 | $U(\chi^2)$ , p |
|------------|--------------|-------------------|-----------------|

Возраст, Me(Q1;Q3), годы 50(34,5;58,5) 47(40;59) U=681,5 p=0,678

 $\chi^2=1,96, p=0,216$ Мужчины/женщины 3,3/1 11,5/7

S ожогов, Me (Q1;Q3), % п.т. 35(30;46,5) 32(20;45)

87,2

85(60,5;110,5)

Доля пациентов с ТИТ, %

ИТП, Me(Q1;Q3), етп

U=651,5, p=0,467 S гл. ожогов, Me (Q1;Q3), % п.т. U=695,5 p=0,255 15(6,5;30) 12(5;19)

## Материалы и методы

Для *медико-экономического анализа* использованы данные 80 *пациентов с сепсисом* до внедрения алгоритма и после

| Показатель                      | До внедрения<br>алгоритма, n=39 | После внедрения<br>алгоритма, n=41 | U (χ <sup>2</sup> ), p         |
|---------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| Возраст, Me (Q1;Q3), лет        | 50(34,5;58,5)                   | 51(38;60,25)                       | U=249,0 p=0,731                |
| Мужчины/женщины                 | 3,3/1                           | 3/1                                | $\chi^2=0,04, p=1,000$         |
| S ожогов, Me(Q1;Q3), % п.т.     | 35(30;46,5)                     | 30(24;36)                          | U=310,15, p=0,961              |
| S гл. ожогов, Me(Q1;Q3), % п.т. | 15(6,5;30)                      | 12(10;25)                          | U=289,0 p=0,640                |
| Доля пациентов с ТИТ, %         | 87,2                            | 79,2                               | χ <sup>2</sup> =0,531, p=0,533 |
| ИТП, Me(Q1;Q3), етп             | 85(60,5;110,5)                  | 81,4 (61;114)                      | U=501, p=0,111                 |

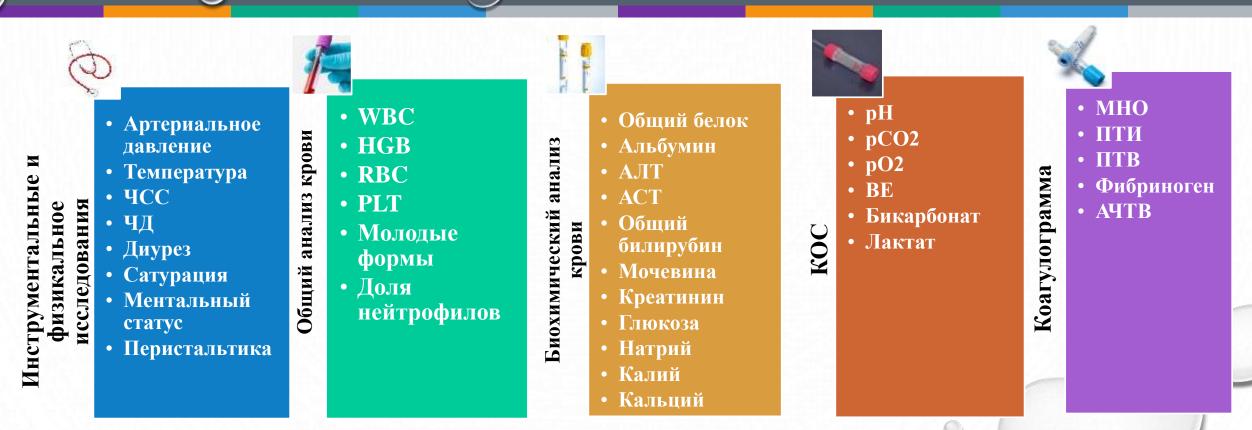
# Основные этапы разработки алгоритма

1. Анализ клинико-лабораторных критериев

2. Определение уровня пресепсина

3. Проведение бактериологического исследования

### Анализ клинико-лабораторных критериев



Для оценки возможных клинико-лабораторных критериев использована *бинарная логистическая регрессия*, позволяющая оценить *вероятность* наличия сепсиса (р) при определенном наборе критериев:

$$\rho = e^{Z}/(1+e^{Z})$$
, где  $Z = a+b_1x_1+b_2x_2+...+b_nx_n$ 

b<sub>1-п</sub> – коэффициенты логистической регрессии,

 $\mathbf{x}_{1-n}$  – критерий

## Отобранные клинико-лабораторные критерии для диагностики сепсиса

**Методом «Вальда назад»** было получено **24 модели** диагностики сепсиса на основе клинико-лабораторных критериев, для дальнейшего анализа был использован набор из **9 показателей** с максимальным **значением суммы**  $\chi^2$  **Вальда** (77,869)

| Критерий                          | Описание  | ОШ    | р     |
|-----------------------------------|---|-------|-------|
| Гипо- или гипертермия             | Температура тела < 36,5°C или > 38,5°C  |       | 0,030 |
| Тахикардия                        | Частота сердечных сокращений >110 ударов в мин  |       | 0,023 |
| Гипергликемия                     | Глюкоза капиллярной крови > 12 ммоль/л, при отсутствии сахарного диабета                        | 1,641 | 0,001 |
| Гипернатриемия                    | Натрий в плазме > 155 ммоль/л   | 1,926 | 0,042 |
| Тромбоцитопения                   | Количество менее 100 000/мкл  | 2,837 | 0,034 |
| Сдвиг лейкоцитарной формулы влево | Доля молодых форм лейкоцитов > 10% или доля нейтрофилов > 75%                                   | 1,163 | 0,020 |
| Дыхательная<br>недостаточность    | ЧД >25 в мин или МОД > 12 литров, увеличение ${\rm FiO_2}$ для поддержания ${\rm SpO_2}{>}90\%$ | 1,059 | 0,041 |
| Энтеральная<br>недостаточность    | Вздутие живота, не усвоение энтерального питания, диарея, динамическая кишечная непроходимость  | 3,093 | 0,184 |
| Нарушение ментального<br>статуса  | Делирий, галлюцинозы, расстройство ориентации   | 1,771 | 0,033 |

### Оценка эффективности предложенных клинико-лабораторных критериев

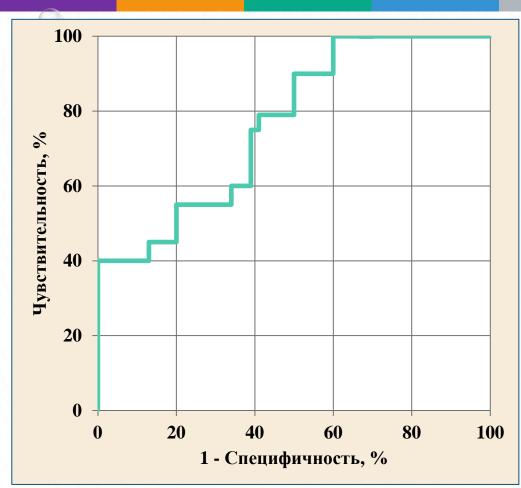


Рис. - ROC - кривая предложенных клинико-лабораторных критериев при диагностике сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, n = 76

При ROC-анализе оптимальное количество критериев составило 5, т.е. сепсис может быть диагностирован при наличии 5 и более отобранных критериев, при этом:

- **AUC**<sub>ROC</sub>=**0,790** (95%ДИ=0,722-0,847, p=0,0170)
- Чувствительность 79,5%
- Специфичность 73,0%
- $\Pi\Pi$ PT -75,6%,  $\Pi$ OPT 77,1%
- LR 2,94

### 2. Определение уровня пресепсина

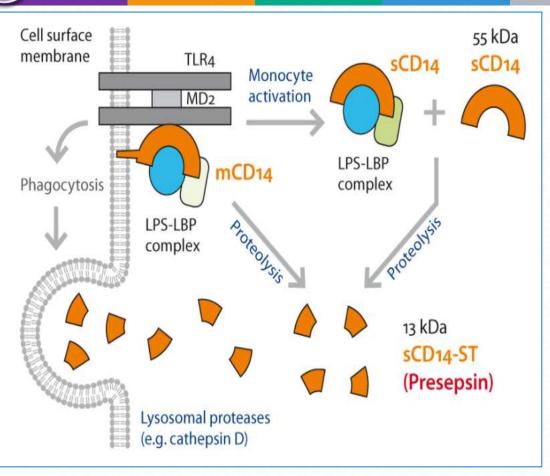


Рис. – Механизм образования пресепсина

**Пресепсин** - укороченная форма растворимого рецептора **mCD14**, который экспрессируется на поверхности *моноцитов/макрофагов*, нейтрофилов, хондроцитов, В-клеток и др.

mCD14 связывается с большинством *бактериальных и* грибковых лигандов, ЛПС–ЛСБ и активирует TLR4

При фагоцитозе под действием катепсина Д от mCD14, входящего в комплекс mCD14—ЛПС—ЛСБ, отщепляется пептидный фрагмент и после активации TLR4 высвобождается sCD14ST или ПРЕСЕПСИН.

sCD14ST отражают факт фагоцитоза, его интенсивность, косвенно продукцию цитокинов

Уровень **sCD14ST** возрастает до повышения *ФНОа, ИЛ6*, *ПКТ и СРБ* 

# О Анализ диагностической эффективности пресепсина

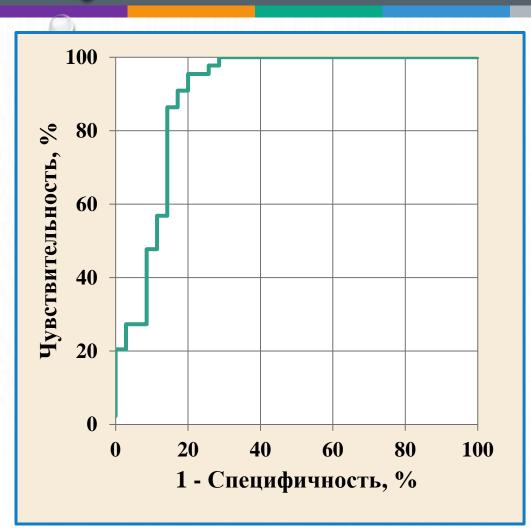


Рис. - ROC – кривая пресепсина при диагностике сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, n = 76

**При ROC-анализе** уровней пресепсина у пациентов с сепсисом в день диагностики и пациентов без сепсиса после купирования шока:

**Оптимальный диагностический порог** для сепсиса - **784** пг/мл.

 $AUC_{ROC}$  - 0,900 (95%ДИ=0,834-0,972, p<0,001)

Чувствительность - 94,9%,

Специфичность -81,1%,

ППРТ - 83,6%, ПОРТ - 93,3%, LR - 5,01.



## Анализ взаимосвязи пресепсина с характеристиками поражения и биохимическим показателями

**НЕ БЫЛО ОТМЕЧЕНО ДОСТОВЕРНЫХ КОРРЕЛЯЦИОННЫХ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ УРОВНЯ ПРЕСЕПСИНА С:** 

#### ХАРАКТЕРИСТИКАМИ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЫ:

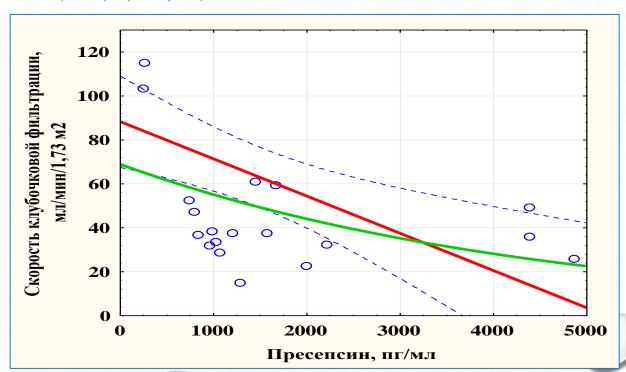
- ОБЩЕЙ ПЛОЩАДЬЮ ОЖОГОВ (R=0.19, P=0.352)
- ПЛОЩАДЬЮ ГЛУБОКИХ ОЖОГОВ (R=0.26, P=0.211)
- ТЯЖЕСТЬЮ ТИТ (R=0.21, P=0.318)
- ИТП (R=0.28, P=0.188)
- НАЛИЧИЕМ КОМБИНИРОВАННОГО ПОРАЖЕНИЯ (R=0.21, P=0.267)

#### ОТДЕЛЬНЫМИ БИОХИМИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМИ:

- ОБЩИЙ БИЛИРУБИН (R=-0,123, P=0,076)
- ФИБРИНОГЕН (R=-0,419, P=0,052)
- КОРТИЗОЛ (R=0,357, P=0,585)
- ЛАКТАТ (R=0,330, P=0,134)
- УРОВЕНЬ НАТРИЯ (R=0,309, P=0,162)

ПОДТВЕРЖДЕНО НАЛИЧИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ МЕЖДУ УРОВНЯМИ ПРЕСЕПСИНА И

МОЧЕВИНЫ (R=0,61, P=0,003), КРЕАТИНИНОМ (R=0,64, P=0,001) И СКФ (R=-0,66, P=0,001)



71,4% пациентов без сепсиса с превышением уровня пресепсина выше 784 пг/мл (cutoff) острое почечное повреждение L, E-стадии (RIFLE)

## Оценка тяжести течения и прогнозирование исхода сепсиса при помощи пресепсина

Пресепсин коррелирует с тяжестью состояния пациента при сепсисе: пресепсисн-SOFA (R=0,54, p=0,015)

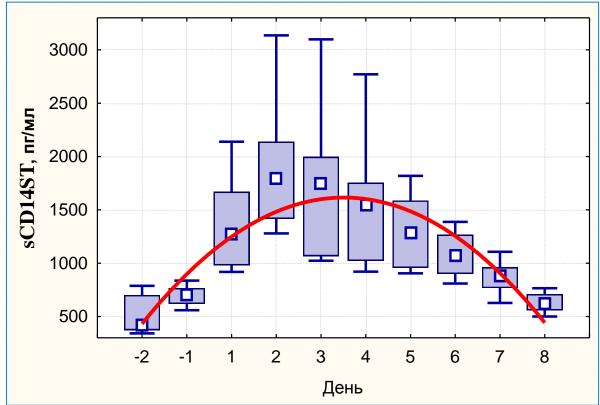


Рис. Динамика пресепсина до, в течение и после сепсиса при благоприятном исходе n=15

**Пресепсин** в первый день диагностики сепсиса у умерших — 2699 (1425; 4309) пг/мл, у выживших — 905 (788-1819) пг/мл, (выше в 2,98 раза U=275,0, p=0,003).

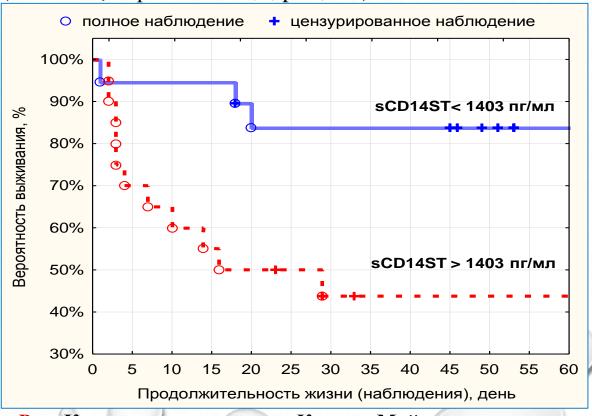


Рис. Кривые выживаемости Каплан-Майера у пациентов с пресепсином менее 1403 пг/мл (n=20) и более (n=19)

## Совместное использование клинико-лабораторных критериев и пресепсина

| Критерий                          | Описание  | Количество<br>критериев | Диагноз |
|-----------------------------------|---|-------------------------|---------|
| Гипо- или гипертермия             | Температура тела < 36,5°C или > 38,5°C  |                         |         |
| Тахикардия                        | Частота сердечных сокращений >110 ударов в мин  |                         |         |
| Гипергликемия                     | Глюкоза капиллярной крови > 12 ммоль/л, при отсутствии сахарного диабета                        |                         |         |
| Гипернатриемия                    | Натрий в плазме > 155 ммоль/л   |                         |         |
| Тромбоцитопения                   | Количество менее 100 000/мкл  |                         |         |
| Сдвиг лейкоцитарной формулы влево | Доля молодых форм лейкоцитов > 10% или доля нейтрофилов > 75%                                   | 5 и более<br>критериев  | Сепсис  |
| Дыхательная<br>недостаточность    | ЧД >25 в мин или МОД > 12 литров, увеличение ${\rm FiO_2}$ для поддержания ${\rm SpO_2}{>}90\%$ | 0                       |         |
| Энтеральная<br>недостаточность    | Вздутие живота, не усвоение энтерального питания, диарея, динамическая кишечная непроходимость  | 0                       |         |
| Нарушение ментального<br>статуса  | Делирий, галлюцинозы, расстройство ориентации   |                         |         |
| Пресепсин                         | 784 пг/мл и более   | положительный           | 7/7/    |

## Совместное использование клинико-лабораторных критериев и пресепсина

#### ROC-анализ

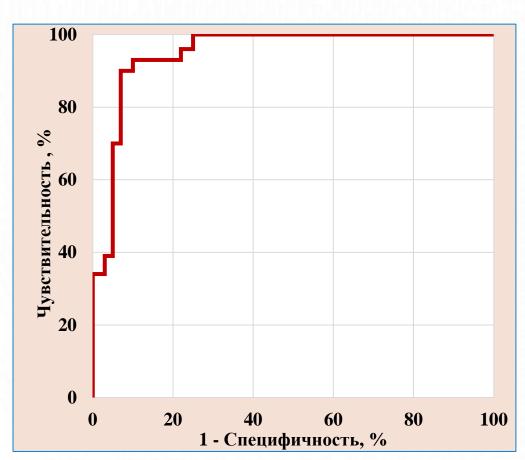


Рис. - ROC - кривая шкалы диагностике сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью, n = 39



## Сравнительный анализ эффективности предложенного метода диагностики сепсиса

#### Данные ROC-анализа

| <b>Метод диагностики</b> | AUC   | 95% ДИ AUC    | р      | Se, % | Sp, % |
|--------------------------|-------|---------------|--------|-------|-------|
| Предл. метод             | 0,947 | 0,894 - 1,000 | <0,001 | 94,1  | 91,9  |
| Пресепсин                | 0,900 | 0,830 - 0,968 | <0,001 | 94,1  | 81,1  |
| ABA                      | 0,857 | 0,771 - 0,942 | 0,002  | 79,5  | 83,7  |
| Прокальцитонин           | 0,845 | 0,782 - 0,907 | 0,002  | 83,3  | 75,7  |
| Сепсис 2                 | 0,744 | 0,771 - 0,942 | 0,031  | 87,2  | 56,8  |
| Mann-Salinas             | 0,478 | 0,358 - 0,608 | 0,407  | 87,2  | 32,4  |

## 3. Проведение бактериологическое исследования

Забор крови на посев производится до назначения эмпирической антибиотикотерапии.

Цель бактериологического исследования – определение микроорганизма и его антибиотикорезистентности.

у 25,6% пациентов сепсис обусловлен микробными ассоциациями, у 61,5% пациентов - монокультурами.

Доля **грамположительных** микроорганизмов - **38,6%**,

доля грамотрицательных палочек – 58,3%,

доля Candidae spp – 3,3 %,

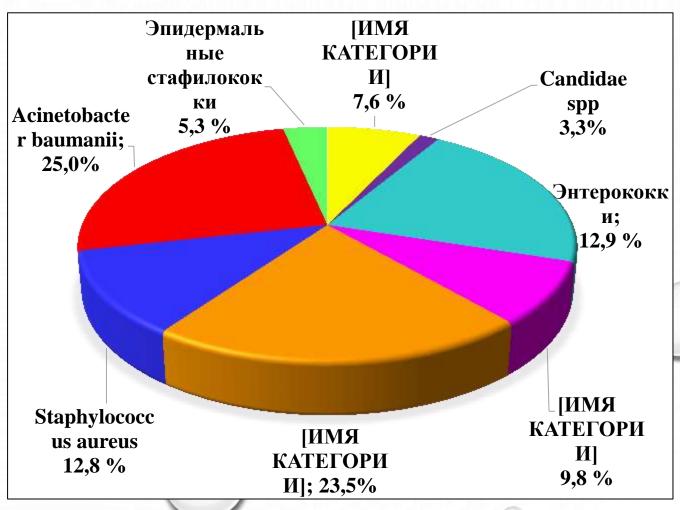


Рис. – Структура возбудителей сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью

## Алгоритм диагностики сепсиса у пациентов с ожоговой болезнью

#### Клинико-лабораторные критерии

(≥ 5 критериев)

#### Пресепсин

(≥ 784 пг/мл)

Диагноз «СЕПСИС»

Бактериологическое исследование

Выявление возбудителя и его антибиотикорезистентности

Коррекция антибиотикотерапии

### Медико-экономический анализ предложенного алгоритма

Для медико-экономического анализа использованы данные 80 пациентов с сепсисом до внедрения алгоритма (n=39) и

после (n=41)

#### Внедрение алгоритма привело к:

- 1) Снижению летальности в **2,2 раза** Летальность<sub>до</sub>- 58,9%, летальность<sub>после</sub>- 26,8%, ( $\chi^2$ =5,05 p=0,044)
- 2) Увеличению продолжительности лечения в **1,5 раза**  $Me_{\text{до}} = 37 \text{ к/д}, Me_{\text{после}} = 54 \text{ к/д} (U=219,5 p=0,074)$
- 3) Рост стоимости лечения 1 случая в **1,3 раза**  $Me_{дo}$ = 79 190 б.р.,  $Me_{после}$  = 102 947 б.р. (U=239,5 p=0,162)
- 4) Рост эффективности лечения согласно коэффициенту затраты/эффективность на 1 выжившего пациента в **1,4 раза**  $K_{\text{до}}-68244$  б.р./выж.  $K_{\text{после}}-50284$  б.р./выж.



## ВЫВОДЫ

Предложенный алгоритм диагностики сепсиса являются диагностическим методом отличного качества (AUC=0,947) с высокой чувствительностью (94,1%) и специфичностью (91,9%).

Предложенный алгоритм обеспечивает быструю диагностику сепсиса (до 1 часа), позволяет прогнозировать исход сепсиса и может быть использовать для контроля эффективности проводимого лечения

Применение разработанного алгоритма, несмотря на увеличение затрат, приволило к увеличению эффективности лечебно-диагностических мероприятий при сепсисе (уменьшению летальности в 2,2 раза, снижению коэффициента затраты эффективность в 1,4 раза)

