

В. В. Снопков, Д. С. Шепелев

**СЕПСИС В СОВРЕМЕННОМ СТАЦИОНАРЕ: РОЛЬ БИОМАРКЕРОВ
В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ**

Научные руководители: канд.мед.наук., доц. Н. В. Соловей,

*канд.мед.наук., доц. Ю. Л. Горбич**

Кафедра инфекционных болезней,

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

**БелМАПО Кафедра инфекционных болезней и детских инфекций, г. Минск*

V. V. Snopkov, D. S. Shepelev

**SEPSIS IN MODERN IN-PATIENT DEPARTMENT: ROLE OF BIOMARKERS
IN DIAGNOSTIC AND TREATMENT**

Tutors: associate professor N. V. Solovey,

*associate professor Y. L. Gorbich**

Department of Infectious Diseases,

Belarusian State Medical University, Minsk

**BelMAPE Department of Infectious Diseases and Pediatric Infections, Minsk*

Резюме. Статья посвящена исследованию роли биомаркеров в диагностике сепсиса и адекватности проведенной антибактериальной терапии в современном стационаре. В ходе исследования было установлено, что у пациентов, находившихся в состоянии септического шока, диагностировался статистически значимо выше уровень прокальцитонина по сравнению с группой пациентов без септического шока ($U = 818.5$, $Z = -2.676$, $p = 0.007$).

Ключевые слова: сепсис, септический шок, биомаркеры, индекс коморбидности Charlson, адекватная антибактериальная терапия.

Resume. The article based on the study of the role of biomarkers in the diagnosis of sepsis and the appropriate antibacterial therapy in modern in-patient department. In the course of study, it was found that the patients with septic shock had higher level of procalcitonin compared to patients without septic shock ($U = 818.5$, $Z = -2.676$, $p = 0.007$).

Keywords: sepsis, septic shock, biomarkers, index comorbidity Charlson, appropriate antibacterial therapy.

Актуальность. Последние данные глобальной оценки заболеваемости и смертности по сепсису основывалась на данных по взрослым пациентам, поступившим в больницы в семи стран с высоким уровнем дохода, и сообщали о 19,4 млн случаев сепсиса (ранее тяжелого сепсиса) и 5,3 млн случаев смерти от сепсиса ежегодно.

В мета-анализе Fleischmann и др., проведенном в 2016 году, средний показатель заболеваемости сепсисом при госпитализации стационары развитых стран (США, Германия, Австралия, Новая Зеландия, Тайвань, Норвегия, Испания и Швеция) был оценен в 270 на 100 000 человек с внутрибольничной летальностью 26% [3].

Своевременная клинико-лабораторная диагностика сепсиса и последующее раннее начало эффективно-проводимой этиотропной, патогенетической и симптоматической терапии являются залогом успешного лечения и исхода данного патологического процесса.

Цель: изучить роль биомаркеров в ранней диагностике сепсиса и оценить адекватность лечения данной патологии на современном этапе в условиях стационаров города Минска.

Задачи:

1. Описать исследуемую выборку пациентов по половозрастной структуре и оценить тяжесть сопутствующей патологии на основании индекса коморбидности Charlson;
2. Сравнить концепции Sepsis-2 (2012) и Sepsis-3 (2016) в контексте постановки диагноза “сепсис”;
3. Определить значимость биомаркеров в ранней диагностики сепсиса;
4. Оценить адекватность проведенной антибактериальной терапии.

Материал и методы. Работа представляет собой ретроспективное выборочное исследование, в котором было проанализировано 130 медицинских карт стационарных пациентов в УЗ «З ГKB им. Е.В. Клумова г. Минска», УЗ «ГКИБ г. Минска», УЗ «ГКБСМП г. Минска» за период с 01 января 2018 года по 01 августа 2019 года.

Критериями формирования исследуемой выборки являлись: возраст 18 лет и старше, наличие верифицированного диагноза “сепсис”, присутствие анализируемых биомаркеров в клинико-лабораторной диагностике. Согласно критериям формирования в исследуемую выборку было включено 119 медицинских карт стационарных пациентов.

На первом этапе исследования была дана описательная характеристика исследуемой выборки: по половозрастной структуре, по тяжести сопутствующей патологии – индекс коморбидности Charlson, по локализации первичного очага и по идентифицированному этиологическому агенту [2].

На втором этапе производилось сравнение критериев постановки диагноза “сепсис” согласно концепциям Sepsis-2 (2012) и Sepsis-3 (2016) (таблица 1) [5,6].

Табл. 1. Концепции сепсиса

Концепция Sepsis-2 (2012)	Концепция Sepsis-3 (2016)
Доказанная или предполагаемая инфекция с наличием ≥ 2 показателей по критерию <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</i> .	Угрожающее нарушение функций органов, вызванное реакцией макроорганизма на инфекцию, оцениваемое в ≥ 2 баллов по шкале <i>Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)</i> .

Исходные данные для расчета критериев SIRS и SOFA были включены в исследование на момент положительной гемокультуры (при наличии) или выставленного диагноза сепсис на основании клинических и лабораторных данных (подъем уровня биомаркеров – прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) выше диагностического минимума).

На третьем этапе с целью определения прогностической значимости биомаркеров – прокальцитонина и С-реактивного белка исследуемая выборка была разделена на группы сравнения: без септического шока (СШ) и с септическим

шоком. Критерием СШ являлось наличие сепсиса, отягощенного артериальной гипотензией, требующей применения вазопрессоров для поддержки АДср ≥ 65 мм рт. ст. и повышением уровня лактата сыворотке крови ≥ 2 ммоль/л на фоне проведения адекватной инфузионной терапии.

На четвертом этапе исследования для оценки адекватности проведенной антибактериальной терапии использовались данные карт интенсивной терапии и листов назначений на момент взятия положительной гемокультуры (при наличии) или выставленного диагноза сепсис на основании клинических и лабораторных данных (подъем уровня биомаркеров – прокальцитонина (ПКТ) и С-реактивного белка (СРБ) выше диагностического минимума). При отсутствии данных об антибактериальных препаратах пациенты для дальнейшей оценки не допускались.

На основании оценки адекватности в соответствии с Приложением №2 приказа МЗ РБ №1301 от 29.11.2015 “О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов” формировались группы сравнения: с адекватной антибактериальной терапией и неадекватной соответственно.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакета статистических программ STATISTICA 12.6 и IBM SPSS Statistics 26.1.

Характер распределения признака производилось при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (K). Для признака, распределение которого отличалось от нормального, рассчитывалась медиана (Me) и межквартильный интервал (Q_1 ; Q_3), где Q_1 – 25% процентиль, Q_3 – 75% процентиль с представлением результатов в виде Me (Q_1 ; Q_3). Для сравнения применялся непараметрический метод статистической обработки данных – тест Манна-Уитни, где U критерий Манна-Уитни, Z – пересчёт критерия Манна-Уитни при стандартном нормальном распределении, p – уровень значимости. Для сравнения групп по номинальным признакам анализировали χ^2 Пирсона, где χ^2 – критерий хи-квадрат; df – количество степеней свободы. Различия между показателями считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95 % ($p < 0,05$) [4].

Результаты и их обсуждение.

I. Описательная характеристика. Половозрастная структура исследуемой выборки была следующей: мужской пол – 72 (60.5%), женский пол – 47 (39.5%). Ме возраста исследуемой выборки составила 60 (46; 70) лет. Ме индекса коморбидности Charlson составила 5 (2; 8). Распределение по локализации первичного очага: криптогенный – 90 (75.6%), нижние дыхательные пути – 13 (10.9%), кожа и мягкие ткани – 6 (5%), брюшная полость – 4 (3.4%), почки и мочевыводящие пути – 4 (3.4%), катетер-ассоциированный – 2 (1.7%). Для общей этиологической характеристики сепсиса был выбран критерий принадлежности возбудителя к Грам(+) и Грам(–) микроорганизмам. В 14 (11.8%) случаях моновозбудитель принадлежал к Грам(+) микроорганизмам, в 31 (26.1%) случае принадлежал к Грам(–) микроорганизмам, также в 12 (10.1%) случаях была определена ассоциация возбудителей в различных комбинациях Грам(+) и Грам(–) возбудителей. Стоит отметить, что в 62 (52.1%) случаях возбудитель не был определен и этиология приобрела статус криптогенной. Для более детальной этиологической характеристики была представлена структура каждой группы в абсолютных и относительных (%) значениях. Грам(+): *S. aureus* – 11 (78.6%), *S. epidermidis* – 1

(6.7%), *Staphylococcus warneri* – 1 (6.7%), *Strep. pneumoniae* – 1 (6.7%); *E. faecium* – 1 (6.7%). Грам(–): *E. coli* – 12 (40%), *K. pneumoniae* – 11 (36.7%), *Acinetobacter baumannii* – 5 (16.7%), *Aeromonas salmonicida* – 1 (3.3%), *Proteus mirabilis* – 1 (3.3%). Ассоциации возбудителей: Грам(+) и Грам(–) – 7 (58.3%), Грам(+) и Грам(+) – 4 (33.3%), Грам(–) и Грам(–) – 1 (8.3%).

II. Сравнение концепций сепсиса. В исследуемой выборке согласно критерию SIRS диагноз “сепсис” предполагался в 68 (57.1%) случаях, согласно шкале SOFA – в 78 (65.5%) случаях. Группы сравнения статистически не различались ($\chi^2 = 0.310$; $df = 1$; $p = 0.578$).

III. Диагностика сепсиса и СШ. В первую подгруппу был включён 81 пациент: мужского пола – 51 (63%), женского пола – 30 (37%) с Ме возраста 60 (42; 71.5). Во вторую подгруппу было включено 38 пациентов: мужского пола – 21 (55.3%), женского пола – 17 (44.7%) с Ме возраста 59 (50; 69). Группы сравнения не различались по полу ($\chi^2 = 0.642$; $df = 1$; $p = 0.423$) и по возрасту ($U = 1441$, $Z = -0.56$, $p = 0.576$). Ме показателя индекса коморбидности Charlson у пациентов первой подгруппы составило 4 (2; 7), у пациентов второй подгруппы – 5.5 (4; 8), значения Ме в сравниваемых подгруппах статистически различались ($U = 1184.5$, $Z = -2.029$, $p = 0.042$). Ме уровня ПКТ в первой группе составила 15 нг/мл (4.5; 35.3), во второй группе – 24,7 нг/мл (17.8; 73.4). Значение ПКТ в сравниваемых группах статистически различалось: $U = 818.5$, $Z = -2.676$, $p = 0.007$, что не превышает критический уровень значимости, равный 0,05. Ме уровня СРБ в первой группе – 214.6 мг/л (135.3; 297.6), во второй группе – 229.8 мг/л (130; 332.4). Значение СРБ в сравниваемых группах статистически не различалось: $U = 264$, $Z = -0.418$, $p = 0.676$.

IV. Оценка адекватности антибактериальной терапии. В первую группу был включено 69 пациентов: мужского пола – 39 (36.1%), женского пола – 30 (27.8%) с Ме возраста 62 (47; 70.5) лет. Во вторую группу было включено 39 пациентов: мужского пола – 28 (25.9%), женского пола – 11 (10.2%) с Ме возраста 52 (40; 69) лет. Возраст сравниваемых групп статистически не отличался: $U = 1082$ $Z = -1.686$ $p = 0.092$. В первой группе пациентов значение Ме индекса Charlson составило 5 (2; 8), во второй – 4 (2.5; 8). Значение индекса коморбидности Charlson в сравниваемых группах статистически не различалось: $U = 1064$ $Z = -1.809$ $p = 0.070$.

Ме уровня ПКТ в первой группе с адекватной антибактериальной терапией составила 22.1 (12.5; 60.3) нг/мл, во второй группе Ме уровня ПКТ с неадекватной антибактериальной терапией составила 15.5 (7.5; 39.3) нг/мл. Значение ПКТ в сравниваемых группах статистически не различалось: $U = 820$ $Z = -1.259$ $p = 0.208$.

Ме уровня СРБ в первой группе с адекватной антибактериальной терапией составила 15 212.9 (136.5; 291.1) мг/л, во второй группе Ме уровня СРБ с неадекватной антибактериальной терапией составила 273.5 (142; 368.2) мг/л. Значение СРБ в сравниваемых группах также статистически не различалось: $U = 223$ $Z = -1.029$ $p = 0.303$.

Выводы:

1 На первом этапе исследования было установлено, что в исследуемой выборке преобладала криптогенная локализация первичного очага в 75.6%. Среди идентифицированных этиологических агентов преобладала Грам(–) флора в 26.1% случаев.

2 При сравнении концепций Sepsis-2 (2012) и Sepsis-3 (2016) в данной исследуемой выборке на втором этапе исследования статистически значимых различий не было выявлено.

3 На третьем этапе исследования группы сравнения не различались по половозрастной структуре, но различались по индексу коморбидности Charlson, что предрасполагало к развитию СШ у пациентов данной группы. Ме уровня ПКТ в группах сравнения превышала диагностический порог для данного острофазового биомаркера – 0,96 (0,5, 1,7) нг/мл, однако значение ПКТ было статистически значимо выше в группе септического шока. Ме уровня СРБ в сравниваемых группах также превышала диагностический порог 84 (38, 140) мг/мл, но статистически не различалось в группах сравнения [1].

4 При оценке адекватности терапии на четвертом этапе исследования были выделены 2 группы сравнения: 69 (63,9%) пациентов с адекватной антибактериальной терапией и 39 (36,1%) с неадекватной соответственно. Группы сравнения не различались по половозрастной структуре и по индексу коморбидности Charlson. При оценке уровня биомаркеров в группах сравнения статистически значимых различий выявлено не было.

Литература

1. Biomarkers for diagnosis of sepsis in patients with systemic inflammatory response syndrome: a systematic review and meta-analysis / Y. Liu, JH Hou, Q Li [et al.] // Springerplus. – 2016. – № 5. – 2091 P.
2. Charlson, M. E. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation / M. E Charlson [et. al] // J Chronic Dis. – 1987. – Vol. 40 – P. 373–383.
3. International Forum of Acute Care Trialists. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations / C. Fleischmann, A. Scherag, NKJ Adhikari // Am J Respir Crit Care Med. – 2016. – №193. – P. 259–272.
4. Петри, А. Наглядная медицинская статистика: учеб. пособие / А. Петри, К. Сэбин; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 216 с.
5. Сепсис: диагностика, принципы антимикробной и поддерживающей терапии : С31 учебно-методическое пособие / И. А. Карпов [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 28 с.
6. Сепсис: диагностика и подходы к антибактериальной и поддерживающей терапии : учеб.-метод. пособие / И. А. Карпов [и др.] ; Белорус. гос. мед. ун-т, Каф. инфекц. болезней. – Минск : БГМУ, 2014. – 46 с.