Гематогенные инфекции и бактериемия в ОРИТ

что мы должны о них знать?

XVII съезд ФАР
С.-Петербург, 28–30 сентября 2018 г.

В. В. Кузьков, д. м. н.
Северный государственный медицинский университет
Архангельск, 2018 г.

Конфликт интересов:

отсутствует…

Гематогенные инфекции / бактериемия

Введение

Prowle JR *et al. Crit Care* 2011;15: R100.

- **Гематогенные инфекции (ГИ, инфекции кровотока)** — важная причина осложнений и летальности в ЛПУ и ОИТ.
- При развитии сепсиса и септического шока, пациенты требуют **госпитализации в ОИТ.**
- Наблюдаются приблизительно у **5–7 % пациентов** в течение первого месяца пребывания ОИТ (в исследовании EPIC II до 15 %).
- **Летальность 15–20 %.** У поступивших в ОИТ (сепсис, шок, ПОН) **трехкратное нарастание летальности до 35–60%!**
- **Эпидемиология быстро меняется.** Нозокомиальные и ассоциированные с оказанием медицинской помощи ГИ являются важной характеристикой качества мед. помощи.

Гематогенные инфекции / бактериемия

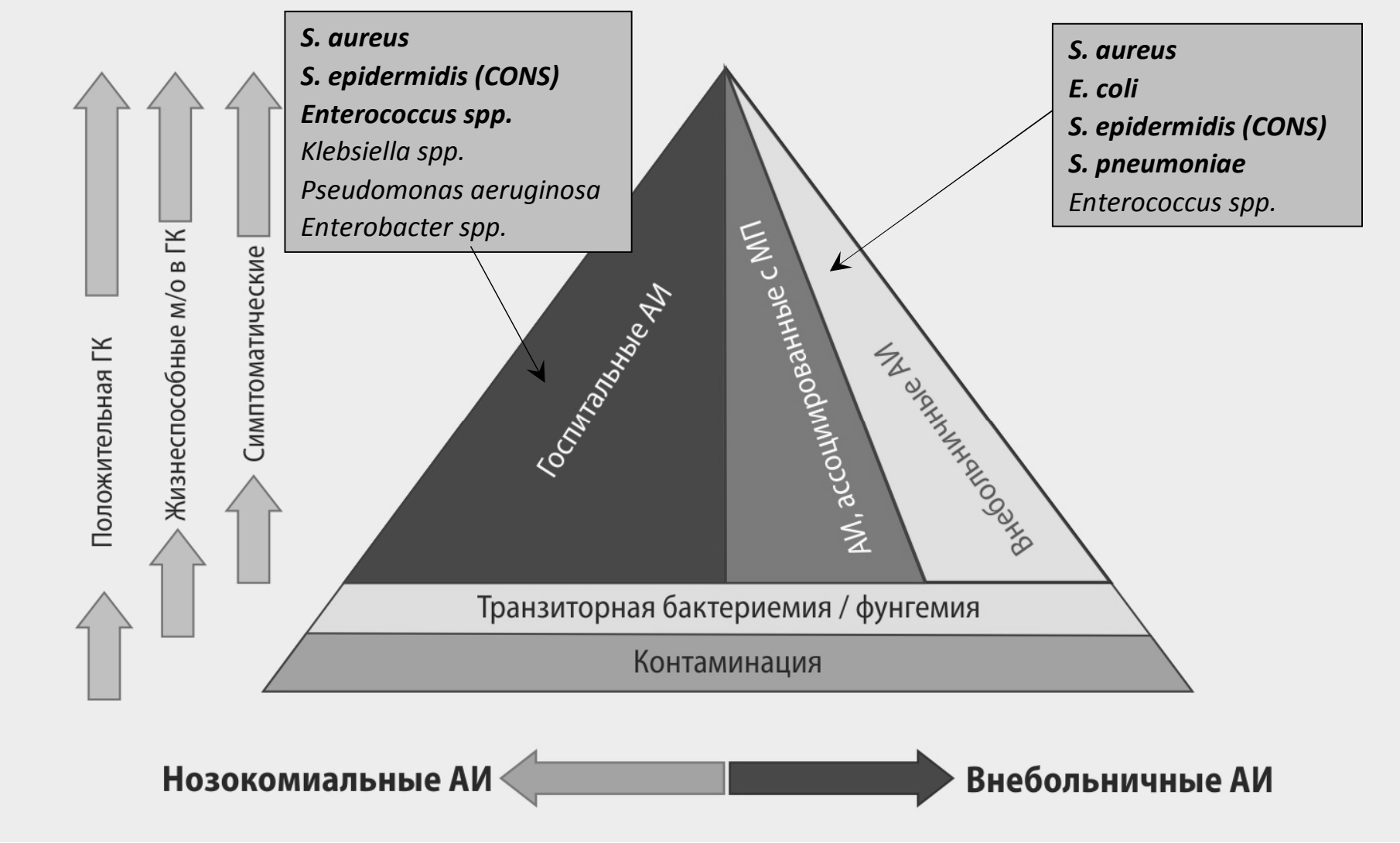
Понятия и определения…

Понятие	Определение
Контаминация культуры крови	Наличие в культуре крови роста микроорганизмов, не присутствующих в кровотоке
Бактериемия	Наличие жизнеспособных бактерии в крови. Положительный результат посева крови при исключении возможной контаминации
Транзиторная бактериемия / фунгемия	Краткосрочный эпизод бактериемии / фунгемии, не ассоциированный с инфекцией
Инфекция кровотока	Бактериемия / фунгемия, ассоциированная с инфекцией

- **Госпитальная ИК,** диагностированная более чем через 48 часов с момента поступления в стационар или в течение 48 часов с момента выписка из него (время забора крови).
- **Внебольничная инфекция кровотока** диагностированная на догоспитальном этапе или выявленная в течение 48 часов с момента поступления в стационар (время первого забора крови).
- **Ассоциированная с оказанием медицинской помощи внебольничная ИК** связана с амбулаторной помощью, а также пребыванием в центрах гемодиализа, домах ухода, хосписах и т. д.)

Гематогенные инфекции / бактериемия

«Пирамида» гематогенных инфекций



Гематогенные инфекции / бактериемия

Классификация: варианты гематогенных инфекций

Тип ГИ/БЕ	Механизм и спектр микроорганизмов
Первичная (35 %)	• Не ассоциирована с первичным очагом инфекции (или первичный очаг не выявлен). • Внебольничная, ассоциированная с оказанием МП, госпитальная. • Примеры: первичная менингококцемия, пневмококковая БЕ.
Вторичная	• **Ассоциирована с очагом инфекции**: • Наиболее часто пульмональный (ВАП!), абдоминальный, урологический сепсис (органы с высоким кровотоком!). • Внебольничная, АОМП, нозокомиальная (ВАП – до 15% БЕ). • КНС, *S. aureus*, БЛРС+ возбудители, CRE, *Candida spp.*
«Третичная» катетер-обусловленная (CR-BSI) (30 %)	• **Также частый вариант!** На фоне стояния центрального венозного или артериального катетера, прочих имплантированных устройств. • Коагулазонегативные стафилококки, *S. aureus* (MRSA, VISA), *Candida spp*. и прочие

Гематогенные инфекции / бактериемия

Факторы риска инфекции кровотока

Prowle JR *et al. Crit Care* 2011;15: R100.

- **Госпитализация в ОИТ (инвазивные устройства: центральный венозный и артериальный катетеры).**
- Пожилой возраст и сопутствующие хронические заболевания.
- Диабет.
- Застойная сердечная недостаточность.
- **Хронические заболевания печени (+ бактериемия!).**
- Заболевания почек.
- Поражение периферических и коронарных артерий.
- Онкозаболевания / иммуносупрессия.
- Переливание эритроцитарной массы.
- Полное парентеральное питания (кандидемия!).
- **Гипотермия (ГИ и пневмония).**

Гематогенные инфекции / бактериемия

Возбудитель и госпитальная летальность / прогноз

Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M *et al. Clin Infect Dis* 2006; 42: 1118–1126.

Возбудитель	Отношение шансов летального исхода
Когулазонегативные стафилококки *(S. epidermidis и проч.)*	*Минимально*
Прочие грамположительные кокки *(S. aureus…)*	**Около 2**
Грамотрицательные палочки *(E. coli, P. aeruginosa., Klebsiella)*	**6**
Candida spp.	**9**

- Инфекции кровотока, возникающие **на фоне перитонита** или абдоминального источника, обычно имеют более серьезный прогноз.
- **Катетер-обусловленные инфекции** обычно текут доброкачественно.
- **Раннее начало антибиотикотерапии —** важный фактор, определяющий прогноз. Неадекватная АМТ в первые 6 часов после развития гипотензии повышает вероятность смерти в 5 раз [Kumar *et al.*].
- **При шоке с БЕ** неадекватная АБТ увеличивает летальность в 9 раз!

Гематогенные инфекции / бактериемия

Факторы риска резистентных ИК/БЕ

Prowle JR *et al.*

Факторы риска резистентных ГИ / БЕ
Локальные вспышки резистентных инфекций, эпидемическая обстановка в вашем ОИТ (более 20% резистентных изолятов)
Предшествующая колонизация резистентными патогенами
Предшествующий в последние 30 суток прием АМП широкого спектра (особенно, цефалоспорины III поколения, фторхинолоны, карбапенемы!)
Поступление в ОИТ. Искусственная вентиляция легких.
Инвазивные устройства (центр. венозный, артериальный, мочевой катетеры и проч.)
Госпитальные или ассоциированные с мед. помощью инфекции
Недавнее хирургическое вмешательство или инвазивные процедуры (30 суток)
Тяжесть состояния (индекс *Charlson* ≥ 3).

Гематогенные инфекции / бактериемия

Частота позитивности культур крови

Murray PR, Masur H.. *Crit Care Med* 2012; 40: 3277-3282.

Ценность культур в подтверждении инфекций субоптимальна!

Условия	Частота положительной культуры
Менингит	Почти все!
Пневмония	30%
Перитонит	30%
Урологические инфекции	? только пиелонефрит
Септический шок	Около 50%
Все культуры (по любому поводу)	Около 15%

Гематогенные инфекции / бактериемия

Принципы забора культуры

Murray PR, Masur H.. *Crit Care Med* 2012; 40: 3277–3282.

- Дезинфекция места забора: 70% спирт, затем **хлоргексидин** (30 сек), **раствор йода** (1 мин.) или **Betadin** (1,5–2 минуты).
- Обработка резиновых крышек флаконов для ГК спиртом. Смена иглы при переносе крови более не требуется.
- Нет связи с повышением температуры и ознобом! Фунгемия!?

Эффект объема крови (Cockereill *et al*., 2010):

Забранный объем крови	10 мл	20 мл	30 мл	40 мл
Положительная гемокультура		+30%	+13%	+7,2%

Количество заборов крови за сутки	1 раз	2 раза	3 раза
Выявление м/о при бактериемии	61%	78%	93%

… «Успевайте выявить возбудителя, пока нет анемии!!!»

Гематогенные инфекции / бактериемия

Принципы забора культуры и центральный венозный катетер?

Murray PR, Masur H.. *Crit Care Med* 2012; 40: 3277-3282.

- Ранее периферическая венепункция считалась непреложным правилом. **Но центральный венозный катетер лучше, чем ничего!**
- **Тест на время двойной позитивности (DPT):** сравнение между центральной и периферической кровью и кровью из разных просветов центрального катетера.

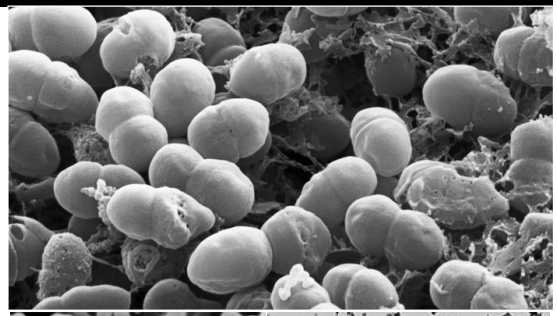
Забор гемокультуры из центрального венозного катетера лишь незначительно повышает вероятность контаминации…

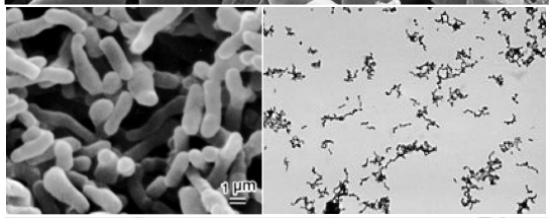
- **Но: подготовка катетера?**
- **Но: исключение вероятности катетерной инфекции?**

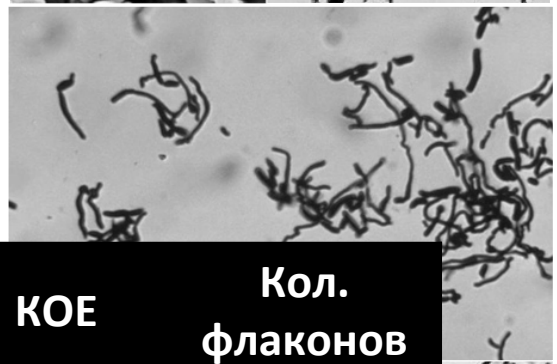
Гематогенные инфекции / бактериемия

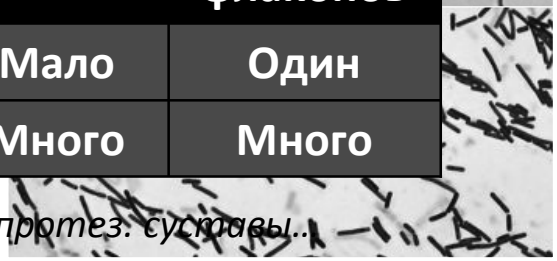
Контаминация — ложная позитивность гемокультуры?

Murray PR, Masur H.. *Crit Care Med* 2012; 40: 3277–3282.









- Допускается контаминация < 2–3% культур, в некоторых ЛПУ — **15–30% изолятов**. Зависит от техники забора!
- **Микроорганизмы кожи:** *S. epidermidis, Bacillus spp., Cirynebacterium spp., Propionibacterium spp.*.
- **Но могут быть и возбудителями. Необходима дифф. диагностика:**

Выявлены типичные контамитанты!	Рост	Наличие импл. устройств*	КОЕ	Кол. флаконов
Культура кожи	Позже 48–72 ч	**Нет**	**Мало**	**Один**
Истинная гем. инф.	Ранее 24–48 ч.	**Да**	**Много**	**Много**

** Протезированные клапаны сердца, центральные вен. Катетеры, ЭКС, протез. суставы..*

Гематогенные инфекции / бактериемия

Грамположительная флора (стафилококки)

- В связи с феноменом **«дрейфа МПК»** (MIC-creep) следует рассмотреть альтернативы ванкомицину у пациентов ОИТ… **Но! Проблема off-label назначения?**
- **Даптомицин** против MRSA, *h*VISA, VISA, VRSA, но не показан при вторичной пульмональной бактериемии. Улучшает выживаемость при БЕ, вызванной *S. aureus* при $МПК_{ВАН}$ > 1 мг/л… Высокие дозы (8–10 мг/кг)?
- **Цефтаролин** — при вторичной ИК/БЕ, иначе off-label. Учет капиллярной утечки и клиренса…
- **Линезолид** — липофильный АМП, назначаемый off-label. Выбор при пневмонии, ассоциированной с баткриемией?
- **Сульфаметоксазол-триметаприм?**

Гематогенные инфекции / бактериемия

Эмпирическая терапия стафилококковой ГИ

Высокая вероятность первичной стафилококковой ИК
Легкие не вовлечены!

↓

Забор культур крови!

↓

Даптомицин (высокие дозы) 8–10 мг/кг/сутки*
Цефтаролин (600 мг два раза в сутки)*

MSSA	**MRSA** с МПК ванкомицина менее 1 мг/л	**MRSA** с МПК ванкомицина более 1 мг/л	***S. aureus* не выявлен**
↓	↓	↓	↓
Цефазолин (6–12 г/сутки = 2–4 г × 3 р/сут.	Продолжить **ванкомицин**, даптомицин, цефтаролин	**Даптомицин** *или* **цефтаролин**	Прочие опции лечения

Гематогенные инфекции / бактериемия

Грамотрицательная флора (БЛРС+, карбапенем-резистентность)

Tumbarello….

- Проблем резистентных ИК/БЕ, вызванных грамотр. м/о — низкая эффективность доступных, весьма агрессивных режимов терапии.
- Отсутствие достаточного количества новых классов АМП.
- Часто **комбинированные режимы и высокие дозы**, особенно при карбапенем-резистентных м/о и *P. aeruginosa*.
- **CRE:** минимум два препарата (меропенем [МПК 8 мг/л] в комбинации с колистином или тигециклином) — снижение летальности.
- **Пример:** меропенем 1–2 г каждые 6-8 часов и колистин (9 млн ЕД/сут) и/или тигециклин (200 мг/сут.).
- **Цефтазидим-авибактам** — препарат выбора при CRE по предполагаемой клинической эффективности!

Гематогенные инфекции / бактериемия

Candida spp.

- **Задержка антифунгальной терапии** > 12 час. после гемокультуры —независимый фактор риска летального исхода. Но: менее 10%!
- **Чувствительность гемокультуры** для выявления *Candida* **50–75%,** а время роста *Candida spp.* в ГК часто более недели!
- **Шкала Candida (Leone)** более 3 баллов* (но диагностическая точность?).
- **(1-3)-β-D-глюкан** – специфичный маркер с порогом 80 пг/мл при повторном измерениии 2 раза в неделю (но доступность?).
- **Прокальцитонин** менее 2 нг/мл + сепсис + и высокий риск (чувств. и спец. > 92%): позволяет отличить от бактериального сепсиса (БЕ)!

Препараты первой линии — эхинокандины. Пять причин:
Быстрее действуют, выше активность против биопленки, шире спектр, фунгицидный эффект, меньше резистентность…

Гематогенные инфекции / бактериемия

Эмпирическая АБТ

- **Стратегия контроля АМТ** *(stewardship).* Эффективная терапия определяет исходы. АМП широкого спектра с последующей деэскалацией после забора образцов крови.
- **Эмпирическая монотерапия может быть неэффективная у трети пациентов ОИТ.**
- Факторы риска инфицирования **мультирезистентными возбудителями!**
- Оптимальное дозирование и учет фармакокинетических факторов. При ИК, как никогда, **важна концентрация в плазме!**
- **Контроль очага** инфекции при вторичной ИК, удаление катетера при КОИК (особенно при инфекциях, вызванных *Candida spp.*).
- **После удаления очага, все равно, курс АМП!**

Гематогенные инфекции / бактериемия

Алгоритм выбора тактики АБТ

Тип инфекции кровотока

- Внебольничные
- Ассоциированные с оказанием МП
- Госпитальные
- ОИТ асоциированные

Применяйте рекомендации / контроль источника ГИ/БЕ

Удаление катетера, хирургическое дренирование или иссечение

Выбор АМП: препарат, комбинация или монотерапия?

Предшествующая АБТ, колонизация MDR, вспышка MDR, окраска по Граму

- Начальные высокие дозы АМП
- Мониторинг концентрации при MDR или высокой MIC
- Короткий курс терапии (7–10 суток)
- Индивидуальный подбор дозы

Гематогенные инфекции / бактериемия

Антибиотики: дозирование, тип введения. *Off-label?!**

Bassetti M. *et al. Virulence* 2016; 7: 267–279

Препарат	Нагр. доза	Поддержание / тип введения
Цефтазидим	15 мг/кг	6–8 грамм в сутки, непрерывная инфузия
Цефепим	15 мг/кг	2 грамма каждые 8 часов, непрер. инфузия
Пиперациллин-тазоб.	4,5 грамма	18 грамм в сутки, непрерывная инфузия
Меропенем		1–2 г каждые 8 часов, продленная инфузия
Эртапенем		1 грамм два раза в сутки
Амикацин		25–30 мг/кг в сутки
Гентамицин		7 мг/кг в сутки
Ванкомицин	1 г	30 мг/кг в сутки*, непрерывная инфузия
Даптомицин		8–10 мг/кг в сутки*
Тигециклин	100–200* мг	50–100* мг/сутки
Анидулафунгин	200 мг	100 мг в сутки

Гематогенные инфекции / бактериемия

Деэскалация при ГИ/БЕ: «Один за всех и все за одного»?

Bassetti M. *et al. Virulence* 2016; 7: 267–279.

Препарат	Возможная деэскалация
MSSA или MSSE	Цефазолин (2–4 г каждые 8 часов непрерывная инфузия)
Streptococcus spp.	Ампициллин (2 грамма каждые 4 часа непрерывная инфузия) *или* цефтриаксон (2 г/сутки)
Enterococcus faecalis	Ампициллин (2 грамма каждые 4 часа непр. инфузия)
***Enterobacteriacae* (чув.)**	Цефтриаксон (2 грамма в сутки)
***Enterobcteriacae* БЛРС+**	Эртапенем (500 мг каждые 6 час, (продл. инф. 4 часа)
***P. aerugenosa* (чувств.)**	Пиперациллин-тазобактам *или* цефтазидим *или* цефепим
***Candida spp.* (чувств.)**	Флуконазол (нагр. 12 мг/кг 2 раза в сутки, далее 400 мг/сут)

- РКИ отсутствуют и доказательная база слаба. Деэскалация не влияет на летальность? Потенциальный популяционный эффект?
- Деэскалация достигается только у 50% пациентов ОИТ. Увеличение риска суперинфекций, увеличение длительности пребывания в ОИТ?

Гематогенные инфекции / бактериемия

Продолжительность АБТ: что нужно учесть?

Курс АБТ короче?	Курс АБТ длиннее?
Нет сопутствующих заболеваний	Иммуносупрессия
Контроль источника инфекции	Нет контроля очага инфекции
Низкая МПК, высокие бактерицид. титры	Резистентный возбудитель (MDR/XDR/PDR)
Начальная адекватность терапии	Низкие бактерицидные титры
«Хорошая» фармакокинетика / пенетрация в ткани	Потенциальные фармакокинетические проблемы
Отсуствие инородных материалов	Наличие инородных материалов
Быстрое клиническое улучшение	Медленный, субоптимальный ответ

Гематогенные инфекции / бактериемия

Продолжительность антибактериальной терапии

- **Прочной доказательной базы (РКИ) и в 2018 году нет.**
- В целом, стандартная рекомендация **7–14 суток** при вторичной БЕ связанной с ЦВК, пневмонией, инфекцией МВП, ИКМТ, осложненными интраабдоминальными инфекциями.
- Тенденция к укорочению сроков. **Коагулазонегативные стафилококки?** Хватит ли 4–7 суток?
- **Общепринятое мнение** о необходимости продленной терапии при ИК/БЕ вызванной ***S. aureus.***
- ***Candida spp.*** — 14 суток после первой стерильной гемокультуры.
- **Ценность контроля прокальцитонина** (пороговые значения от 0,25 до 4 нг/мл в различных исследованиях).

Гематогенные инфекции / бактериемия

Профилактика ИК/БЕ

- **Изоляция пациентов** с резистентными инфекциями и «чистых» пациентов с высоким риском инфекции кровотока.
- Выявление пациентов-носителей MDR и прибывшие из эндемичных областей (Юго-Восточная Азия).
- Как и при других нозокомиальных инфекциях — барьерные методы предосторожности. Обучение медицинских работников.
- Микробиологический мониторинг, назальные и энтеральные мазки (носительство).
- Деколонизация верхних дыхательных путей и ЖКТ.

Спасибо за внимание!