

Sepsa – co jest jeszcze aktualne, a co odchodzi już do lamusa?

Magdalena Kalwas-Śliwińska, Beata Degórska, Piotr Jurka

z Katedry Chorób Małych Zwierząt z Kliniką Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Dotychczas w polskiej literaturze medycznej i weterynaryjnej termin „posocznica” (wywodzący się od słowa „posoka”, używanego w gwarze łowickiej i oznaczającego krew rannego lub zabitego zwierzęcia) używany był zamiennie z nazwą „sepsa”, pochodzącą od greckiego słowa „sepsis”, oznaczającego „gnicie” (1, 2, 3).

W anatomii patologicznej stosuje się termin „zapalenie posokowate” (*inflammatio ichorosa*) na nazwanie zapalenia zgorzeliwego (*i. gangrenosa*), w którym wysięk – posoka (*ichor*) zawiera bakterie gnilne, jest cuchnący, brunatnoszary, czekoladowy lub zielonkawy, a tkanki ulegają zgorzeli wilgotnej (*gangrena humida*).

W medycynie człowieka odeszło się od określenia „posocznica” nie tylko z uwagi na chęć ujednoczenia nomenklatury (w innych językach słowiańskich, takich jak bułgarski, serbski czy czeski, używa się odpowiednio sformułowań „sepsis”, „sepsa” czy „sepse”), ale również zachowania pewnej konsekwencji (istnieje przecieź: „wstrząs septyczny”, a nie „wstrząs posocznicowy”). Kolejnym argumentem za używaniem sformułowania „sepsa” zamiast „posocznica” jest coraz wyraźniej podkreślana kwestia tego, że istotą sepsy jest nie tylko „zatrucie krwi” (blood poisoning), czyli obecność mikroorganizmów, ich toksyn lub produktów rozpadu we krwi, ale także występowanie indywidualnych predyspozycji do jej rozwoju (polimorfizm genetyczny dotyczący elementów reakcji zapalnej), nadmierna odpowiedź organizmu na zakażenie oraz dysfunkcja narządów (4, 5, 6). Również w medycynie weterynaryjnej warto byłoby przyjąć powyższe argumenty i odstąpić od terminu, który zawęża rozumienie tego procesu tylko do zaburzeń związanych z krwią („posocznica”), na rzecz ogólnie przyjętego i rozpoznawalnego określenia, jakim jest „sepsa”.

Jak zmieniło się postrzeżenie sepsy w ostatnich latach?

W medycynie człowieka aktualna nomenklatura dotycząca sepsy opiera się wytycznych zaproponowanych przez zespół specjalistów powołanych przez Towarzystwo Intensywnej Terapii (Society of Critical Care Medicine – SCCM) oraz Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii (European Society of Intensive Care Medicine), które opublikowane zostały w 2016 r. (11). Określa się je skrótem SEPSIS-3, ponieważ jest to już trzeci konsensus dotyczący definicji sepsy. Pierwsze uzgodnienia (SEPSIS-1) dotyczące nazewnictwa zaburzeń związanych z sepsą opublikowano w latach 1991–1992 po zorganizowaniu wspólnej konferencji Amerykańskiego Stowarzyszenia Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (American College of Chest Physicians – ACCP) i Towarzystwa Intensywnej Terapii (SCCM).

Sepsis – what is still in use and what can be discarded?

Kalwas-Śliwińska M., Degórska B., Jurka P., Department of Small Animal Diseases with Clinic, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences – SGGW

According to the first consensus definition of sepsis proposed in 1991 and published in 8 061 338,0 m² patient could be described as septic if they fulfilled criteria of systemic inflammatory syndrome (SIRS) and had a strongly suspected or confirmed infection. However, an expert task force SEPSIS-3, convened by the Society of Critical Care Medicine and the European Society of Intensive Care Medicine has changed key concepts of sepsis and proposed new definition and clinical criteria for this syndrome publishing in 2016 a manuscript with current recommendations. The task force stated that previous definitions were characterized by an excessive focus on inflammation and the sensitivity and specificity of SIRS criteria were inadequate. The task force concluded that sepsis should be defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Organ dysfunction could be identified as any acute change in total SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment or Sequential Organ Failure Assessment) score ≥ 2 points. SEPSIS-3 also proposed a new, more specific definition of septic shock which could be diagnosed in a patient with sepsis and persistent hypotension requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure ≥ 65 mmHg and having serum lactate level ≥ 2 mmol/l despite adequate fluid resuscitation. These new recommendations could also apply to veterinary medicine and change our perspective on sepsis, a major cause of morbidity and mortality in the patients in Intensive Care Units.

Keywords: sepsis, septic shock, SEPSIS-3.

Wprowadzono wówczas pojęcie **zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej – SIRS** (systemic inflammatory response syndrome) i określono kryteria jego rozpoznawania u ludzi w oparciu o podstawowe parametry życiowe: częstotliwość oddechów, częstotliwość uderzeń serca, temperaturę ciała i liczbę leukocytów we krwi, uwzględniając odsetek niedojrzałych neutrofilów, czyli pałeczkowatych. Czynniki wywołujące SIRS podzielono na te, które wywołują zapalenie jałowe, i czynniki zakaźne (tab. 1).

Tabela 1. Przykłady czynników niezakaźnych i zakaźnych odpowiadających za rozwój zespołu uogólnionej odpowiedzi zapalnej – SIRS (9, 16)

Czynniki niezakaźne	Czynniki zakaźne
<ul style="list-style-type: none"> – Udar cieplny – Uraz – Zapalenie trzustki – Oparzenia – Choroby na tle immunologicznym – Martwica niedokrwienna (np. skręt śledziony) 	<ul style="list-style-type: none"> – Bakterie – Produkty rozpadu bakterii Gram-ujemnych i Gram-dodatnich – Pierwotniaki – Wirusy – Grzyby

Przyjęto także definicję **sepsy** (nazywając ją zakażeniem towarzyszącym zespołowi uogólnionej odpowiedzi zapalnej), **ciężkiej sepsy** (czyli sepsy przebiegającej z objawami niewydolności narządów wewnętrznych, hipotensji i hipoperfuzji), **wstrząsu septycznego** (czyli ciężkiej sepsy, której towarzyszy hipotensja niereagująca na płynoterapię i hipoperfuzja) oraz **zespołu niewydolności wielonarządowej** (MODS – multiorgan dysfunction syndrome, czyli: niewydolności co najmniej dwóch narządów w przebiegu SIRS; 7).

Na kolejnym spotkaniu (SEPSIS-2) w 2001 r. eksperci, chociaż rozszerzyli kryteria diagnostyczne dla sepsy, nie zmienili przyjętych wcześniej definicji. A zatem nadal uznawano, że naturalną drogą rozwoju sepsy jest ciężka sepsa i wstrząs septyczny. Podtrzymano również zasadę wstępnego, klinicznego rozpoznania sepsy przy prawdopodobnym bądź potwierdzonym zakażeniu, jeżeli pacjent spełnia co najmniej dwa z czterech kryteriów diagnostycznych SIRS:

- 1) hipertermia/hipotermia,
- 2) tachykardia,
- 3) zwiększona częstotliwość oddechów/obniżenie wartości ciśnienia parcjalnego dwutlenku węgla we krwi tętniczej (zasadowica oddechowa),
- 4) leukocytoza/leukopenia/zwiększona liczba niedojrzałych neutrofilów >10% (5, 8).

W medycynie weterynaryjnej małych zwierząt do tychczas skłaniano się ku temu, aby spełnione były co najmniej 3 z 4 kryteriów SIRS (tab. 2), definicja sepsy zaś była zgodna z obowiązującą w medycynie człowieka: była to po prostu kliniczna manifestacja SIRS

spowodowanej zakażeniem. Rozpoznanie sepsy wymagało zatem wykazania obecności zakażenia i spełnienia co najmniej 3 z 4 kryteriów SIRS (9, 10).

Ustalenia SEPSIS-2 uzupełniły także listę objawów SIRS w przebiegu sepsy m.in. o symptomy takie, jak: zmieniony stan świadomości, hipotensja, hipoperfuzja (z hiperlaktatemią), zmiany skórne, dodatni bilans płynów i obrzęki, zmniejszenie diurezy, upośledzona czynność wątroby (przebiegająca z hiperbilirubinemią), upośledzona czynność przewodu pokarmowego (zaburzenia wchłaniania, brak prawidłowej perystaltyki). Zasugerowano, że w przyszłości markery biochemiczne (takie jak: interleukina-6, prokalcytonina) mają szansę zastąpić kryteria kliniczne rozpoznawania sepsy.

Zwrócono także uwagę na propozycję kanadyjskiego chirurga i badacza sepsy, Johna Marshalla, który zaproponował, aby uprościć złożony obraz sepsy i na potrzeby kliniczne skupić się na scharakteryzowaniu najważniejszych czynników istotnych dla jej rozwoju i przebiegu: predyspozycji osobniczych (*predisposition*), zakażenia (*infection*), reakcji na zakażenie (*response*) i dysfunkcji narządów (*organ dysfunction*), w skrócie: **PIRO**. Według autora tej koncepcji każdy z powyższych 4 elementów może zostać oceniony w skali od 1 do 4 i w ten sposób pomóc określić, na ile prawdopodobne jest występowanie sepsy u danego pacjenta. Można powiedzieć, że koncepcja klasyfikacji pacjenta z sepsą w oparciu o schemat PIRO nawiązuje do systemu klasyfikacji TNM pacjentów onkologicznych (TNM – Tumor, Nodes, Metastases), który z kolei określa pochodzenie, rodzaj i stopień rozwoju choroby nowotworowej w oparciu o typ nowotworu, obecność przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych. Obydwa schematy uwzględniają realia pracy klinicznej i ułatwiają wstępną ocenę zaawansowania procesu patofizjologicznego u pacjenta (5, 8). Schemat PIRO znajduje również praktyczne zastosowanie w medycynie weterynaryjnej (tab. 3).

Nowa definicja sepsy

W 2016 r. rada ekspertów ds. sepsy (SEPSIS-3) uznała jednak, że dotychczasowe wykorzystanie SIRS we wstępnym rozpoznawaniu sepsy jest metodą zbyt czułą i zbyt mało swoistą i postanowiła **wykluczyć SIRS**

Tabela 2. Kliniczne kryteria rozpoznawania SIRS u psów i kotów (9, 10)

Parametry kliniczne	Kot	Pies
Liczba uderzeń serca/min	<140 lub >250	>120
Liczba oddechów/min lub PaCO ₂	≥ 40	≥ 40 lub PaCO ₂ <32 mmHg
Temperatura ciała	>39,4°C lub <37,6°C	>39,4°C lub <37,6°C
Liczba krwinek białych we krwi bądź odsetek niedojrzałych neutrofilów (pałeczek)	Leukocyty >19 000/mm ³ lub <5000/mm ³ bądź pałeczki: ≥5%	Leukocyty >18 000/mm ³ lub <5000/mm ³ bądź pałeczki: ≥5%

Objaśnienie: PaCO₂ – ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla we krwi tętniczej

Tabela 3. Wykorzystanie schematu PIRO we wstępnym rozpoznawaniu sepsy u psów i kotów (17)

Klasyfikacja PIRO	Przykładowe parametry
Predyspozycje (<i>Predisposition</i>)	– wiek (pacjent pediatryczny, pacjent geriatryczny) – środowisko (kot/pies wychodzący, hospitalizacja) – upośledzenie odporności (FIV, FeLV, choroba nowotworowa) – leki (glikokortykosteroidy)
Zakażenie (<i>Infection</i>)	– wrota zakażenia (rany kłusane, rany penetrujące, cewniki, dreny, wenflony) – źródło zakażenia (perforacja przewodu pokarmowego, zapalenie płuc, odmiedniczkowe zapalenie nerek) – rodzaj zakażenia (szpitalne/pozaszpitalne)
Reakcja na zakażenie (<i>Response</i>)	– nasilenie reakcji zapalnej (patrz: kryteria SIRS, parametry hemodynamiczne) – parametry laboratoryjne (np. leukocytoza/leukopenia, hipoglikemia/hiperglikemia, hiperbilirubinemia)
Dysfunkcja narządów (<i>Organ dysfunction</i>)	– liczba niewydolnych narządów – nasilenie niewydolności narządowej (np. stężenie kreatyniny w surowicy w przypadku niewydolności nerek; wartości PaO ₂ /FiO ₂ w przypadku niewydolności oddechowej)

Objaśnienia: PaO₂ – ciśnienie parcjalne tlenu we krwi tętniczej; FiO₂ – stężenie tlenu we wdychanym powietrzu

z definicji sepsy. Według aktualnej definicji sepsa jest to zagrażająca życiu dysfunkcja narządów spowodowana nieprawidłową (rozregulowaną) odpowiedzią organizmu na zakażenie (definicja medyczna). Za poprawne, choć bardziej ogólne, przyjęto również wyjaśnienie, że sepsa to sytuacja zagrażająca życiu powstała na skutek reakcji organizmu na zakażenie, w wyniku której dochodzi do uszkodzenia tkanek i narządów (11).

Zgodnie z powyższym dawne określenie „ciężkiej sepsy” (severe sepsis) przestaje mieć rację bytu. Taka zmiana pokrywała się z obserwacjami lekarzy klinicyistów, którzy doskonale zdawali sobie sprawę z tego, że u większości pacjentów z zakażeniem obserwuje się co najmniej 2 lub więcej z 4 kryteriów SIRS, jednak jedynie u niewielkiego procenta z nich dochodzi do rozwoju sepsy. Z jednej strony SIRS był bardzo prostą metodą wstępnego rozpoznawania sepsy i nie wymagał kosztownych badań dodatkowych, z drugiej zaś rzeczywiście trudno polemizować z faktem, że wszystkie objawy będące kryteriami diagnostycznymi tego zespołu są bardzo powszechne u większości pacjentów przyjmowanych na oddziały intensywnej terapii (OIT).

W tegorocznym, styczniowym numerze *Critical Care Medicine* (12) przedstawiono wyniki retrospektywnego badania porównującego przydatność nowych kryteriów rozpoznawania sepsy (zaproponowanych przez SEPSIS-3) z dawnymi kryteriami SIRS u 100 pacjentów, którym przydzielono kod ICD-10 według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób, zarezerwowany dla sepsy. W cytowanym badaniu aż 60% osób spełniających kryteria SIRS nie zakwalifikowano jako pacjentów z sepsą bądź we wstrząsie septycznym. Z kolei definicja wstrząsu septycznego została zawężona do sepsy z utrzymującą się hipotensją wymagającą podania leków wazopresyjnych w celu utrzymania średniego ciśnienia tętniczego ≥ 65 mmHg i hiperlaktacemią (stężenie mleczanów we krwi >2 mmol/l) pomimo odpowiedniej resuscytacji płynami (11).

Jeśli nie SIRS, to co?

Jeżeli SIRS uznano za zbyt czułą i zbyt mało swoistą metodę we wstępnym rozpoznawaniu sepsy, w jaki sposób lekarz klinicyista może w szybki sposób ocenić, że u danego pacjenta jest ona prawdopodobna? Uznano, że bardziej wiarygodną metodą, uwzględniającą również nową definicję sepsy, będzie wykorzystanie punktowego systemu definiującego niewydolność narządową, nazywanego łatwym do zapamiętania skrótem SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment). System SOFA ocenia sześć parametrów w skali od 0 do 4:

- 1) PaO_2/FiO_2 , czyli stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu we krwi tętniczej do stężenia tlenu we wdychanym powietrzu,
- 2) liczbę płytek krwi,
- 3) stężenie bilirubiny w surowicy,
- 4) wartość średniego ciśnienia tętniczego (MAP) i stosowanie leków wazopresyjnych,
- 5) stan świadomości w skali Glasgow,
- 6) stężenie kreatyniny w surowicy lub wielkość diurezy.

Zakłada się, że wartość SOFA u pacjenta bez niewydolności narządowej wynosi 0. Jeżeli stwierdzi się

nagłą zmianę w wyjściowej punktacji SOFA o ≥ 2 punkty w następstwie zakażenia, oznacza to, że u pacjenta występuje dysfunkcja narządów. Warto podkreślić, że u pacjentów hospitalizowanych, u których wykazano wzrost wartości SOFA o co najmniej 2 punkty, ryzyko śmiertelności szacuje się na ok. 10% przy podejrzeniu zakażenia; dla porównania: ryzyko śmierci podczas zawału serca z uniesieniem odcinka ST w badaniu elektrokardiograficznym wynosi mniej, bo 8,1% (5, 6, 11).

Istnieje duże prawdopodobieństwo, że swego rodzaju zamiennikiem SIRS we wstępnym rozpoznawaniu sepsy czy też w identyfikacji pacjentów podejrzewanych o sepsę stanie się skrócona wersja systemu SOFA, tzw. quickSOFA (qSOFA). QuickSOFA jest przyłóżkowym wskaźnikiem przydatnym w klasyfikacji pacjentów z zakażeniami, u których należy liczyć się z wysokim ryzykiem śmiertelności. Wyróżnia się trzy kryteria qSOFA:

- 1) zmieniony stan świadomości,
- 2) skurczowe ciśnienie tętnicze ≤ 100 mmHg lub
- 3) częstotliwość oddechów/min ≥ 22 .

Przeprowadzenie testu qSOFA nie wymaga wykonywania żadnych testów laboratoryjnych i nie zajmuje dużo czasu, a jedynym narzędziem do jego przeprowadzenia jest aparat do mierzenia ciśnienia (wystarczy prosty aparat dopplerowski, umożliwiający pomiar samego ciśnienia skurczowego).

Zespół SEPSIS-3 w swoich wytycznych zaleca, aby u pacjentów, u których wykazuje się zmiany w co najmniej dwóch elementach systemu qSOFA, uwzględnić wykonanie dodatkowych badań diagnostycznych w kierunku niewydolności narządowej i liczyć się z możliwością występowania potencjalnego zakażenia i koniecznością intensywnej terapii (11).

Przyszłość

Wstępne wyniki badań oceniających przydatność modelu SOFA jako czynnika prognostycznego u psów w stanie bezpośredniego zagrożenia życia są obiecujące, a w literaturze weterynaryjnej niewątpliwie będzie ukazywać się coraz więcej prac weryfikujących ich zastosowanie praktyczne (12). Nowe definicje zaproponowane przez zespół ekspertów SEPSIS-3 mogą z powodzeniem zostać zaadaptowane również do medycyny weterynaryjnej.

W maju 2017 r. z inicjatywy Globalnego Sojuszu do Walki z Sepsą (Global Sepsis Alliance) Światowe Zgromadzenie Zdrowia (World Health Assembly – WHA), będące organem wykonawczym Światowej Organizacji Zdrowia, przyjęło ważną rezolucję w sprawie sepsy, mającą zachęcić kraje członkowskie do podjęcia wspólnego wysiłku zapobiegania jej, rozpoznawania i leczenia. Najistotniejsze, praktyczne znaczenie tego dokumentu jest takie, że wszystkie przypadki sepsy u ludzi w Polsce będą musiały być rejestrowane zgodnie z międzynarodową klasyfikacją chorób, a zatem będzie można zebrać niezwykle cenne dane epidemiologiczne (dotychczas były one opracowywane tylko na oddziałach intensywnej terapii, a przecież sepsa występuje także u pacjentów leczonych na innych oddziałach szpitalnych). Ponadto do końca 2018 r. wszystkie kraje członkowskie będą musiały przedstawić raport z działań

podjętych na rzecz zapobiegania, diagnostyki i leczenia sepsy. Rezolucja WHA niewątpliwie przyczyni się do upowszechnienia standardów optymalnego rozpoznawania i leczenia sepsy, której śmiertelność w naszym kraju, według danych z 2015 r., wynosi aż 46% (4, 14, 15).

Piśmiennictwo

- Kalwas-Śliwińska M.: Posocznica u ludzi, psów i kotów – etiologia i epidemiologia. *Życie Wet.* 2014, **89**, 572–577.
- Kalwas-Śliwińska M.: Posocznica i wstrząs septyczny. W: *Chirurgia małych zwierząt. Tom I. Chirurgia ogólna. Anestezjologia. Skóra i tkanki miękkie*. Pod red: Marka Galanty, PWRiL, 2013, s. 53–63.
- Haak C.: Krwinki białe, status immunologiczny, ochrona przeciwko czynnikom zakaźnym. W: Kirby R., Linklater A.: *Monitorowanie kliniczne i postępowanie z małymi zwierzętami w stanach zagrożenia życia. Zasada 20*. Galaktyka 2018, 347–374.
- Giedroyc A.: Przełom w sprawie sepsy. *Medical Tribune*, 2017, **6**, 61.
- Kübler A.: Definicja. W: Kübler A.: *Sepsa*. Edra Urban & Partner, Wrocław 2017, 9–22.
- Rybicki Z.: Sepsa – jak postępować, aby uniknąć błędów w diagnostyce i leczeniu w początkowej fazie postępowania – SOR, oddział szpitalny. *Materiały konferencyjne VII Kongresu Akademii Po Dyplomie „Stany nagłe”*, 2017, 97–105.
- Bone R., Balk R., Cerra F. i wsp.: ACCP/SCCM Consensus Conference Committee; American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992, **101**, 1644–1655.
- Levy M., Fink M., Marshal J. i wsp.: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003, **31**, 1250–1256.
- Rocchi P., Vigano F.: SIRS, sepsa i MODS. W: Vigano F.: *Intensywna terapia psów i kotów*. Pod red: Magdaleny Kalwas-Śliwińskiej. Edra Urban & Partner, 2016, 51–59.
- Declue A., Delgado C., Chang C. Sharp C.: Clinical and immunologic assessment of sepsis and the systemic inflammatory response syndrome in cats. *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2011, **238**, 890–897.
- Singer M., Deutschman C., Seymour Ch.: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J. Am. Med. Assoc.* 2016, **315**, 801–810.
- Gilbert B., Meister A. Comparison of SEPSIS-3 criteria versus SIRS criteria in screening patients for sepsis in the ED. *Crit. Care Medicine* 2018, **46**, Suppl. 11.
- Ripanti D., Dino G., Piovano G., Farca A.: Application of the Sequential Organ Failure Assessment Score to predict outcome in critically ill dogs: Preliminary results. *Schweiz. Arch. Tierheilkd.* 2012, **154**(8), 325–330.
- Kübler A., Adamik B., Durek G.: Wyniki rejestru przypadków ciężkiej sepsy na oddziałach intensywnej terapii w Polsce w latach 2003–2009. *Anaesthesiol. Intensive Ther.* 2015, **47**, 8–14.
- http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_R7-en.pdf.
- Silverstein D.: Systemic inflammatory response syndrome & sepsis. Part 1: Recognition & diagnosis. *Today's Veterinary Practice*, 2015, **1**, 38–44.
- Kalwas-Śliwińska M.: Katastrofalne zapalenie. Cz. 1, Jak ustalić wstępne rozpoznanie posocznicy u kota? *Magazyn Wet.* 2013, **22**, 199, 1183–1187.