

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(46\).2020.10](https://doi.org/10.34287/MMT.3(46).2020.10)

С. Д. Шаповал, Д. О. Смирнова, В. О. Белінська

Інститут сепсису державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»

Запоріжжя, Україна

S. D. Shapoval, D. A. Smirnova, V. O. Belinska

Institute of Sepsis of the State Institution «Zaporizhzhya Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine»

Zaporizhzhia, Ukraine

## ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ДІАГНОСТИКИ СЕПСИСУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ДИСКУСІЯ)

### Problematic issues at sepsis diagnosis (Review and discussion)

#### Резюме

Проаналізовані актуальні питання сучасної діагностики сепсису, потенційні проблеми оцінки стану хворого та шляхи рішення проблемних питань своєчасної діагностики та профілактики розвитку сепсису.

**Ключові слова:** сепсис, септичний шок, діагностика сепсису, критерії сепсису, інфекція.

#### Abstract

Topical issues of modern diagnostics of sepsis, potential problems of assessing the patient's condition and ways of solving problematic issues of timely diagnosis and prevention of sepsis development are analysed.

**Keywords:** sepsis, septic shock, diagnosis of sepsis, criteria of sepsis, infection.

#### ВСТУП

Актуальність проблеми сепсису визначається його високою летальністю і непередбачуваністю виникнення.

Не дивлячись на розвиток сучасної медицини, сепсис залишається одним з грізних ускладнень інфекційних захворювань різної етіології. Існує величезна кількість теорій етіології, патогенезу, ще більша кількість розроблених тактик діагностики та лікування даного захворювання і всі вони мають як позитивні так і негативні результати.

Сепсис – це патологічний процес, в основі якого лежить реакція організму у вигляді генералізованого (системного) запалення на інфекцію різної природи (бактеріальної, вірусної, грибкової) [1–3].

У повсякденній клінічній практиці, головними об'єктивними причинами труднощів у діагностиці сепсису служать неможливість розпізнавання моменту переходу локального інфекційного процесу в генералізований процес, поліморфізму його клінічних проявів і деякого суб'єктивізму в проведенні інтерпретації отриманих даних. У міру появи нових досліджень і накопичення нових даних протягом другої половини ХХ століття

відбувалася поступова трансформація розуміння суті цього патологічного процесу: від ведучої і єдиної ролі інфекційного початку до визнання визначального значення реактивності самого макроорганізму і великої частки індивідуальності [4]. Стало очевидним, що розгляд сепсису в якості системної реакції на інфекційне вогнище більш точно відображає суть змін, що відбуваються в організмі.

Таке визначення дала погоджувальна конференція Американського коледжу пульмонологів та Суспільства спеціалістів критичної медицини – ACCP/SCCM, що відбулася у Чикаго в 1991 р. [5–7]. За результатами аналізу зроблено висновок, що сепсис слід розглядати не тільки як прогресуюче системне запалення, а в силу багатогранності відповіді – як життєзагрожуюче порушення регуляції реакції макроорганізму на інфекцію з гостро виникаючою органною дисфункцією, що проявляється в пошкодженні власних тканин макроорганізму. В якості інструменту для постановки діагнозу фахівцями рекомендується використовувати шкалу SOFA [8, 9].

Основними обмеженнями щодо впровадження нової концепції в рутинну практику можуть стати:

1. Складність визначення вкладу інфекції у вже існуючу органну дисфункцію в силу наявності у пацієнтів хронічної патології.

2. Відсутність належної прихильності лікарів до використання шкал тяжкості поліорганної недостатності.

3. Неможливість визначення ряду досліджень (лактату крові, прокальцитоніни, пресепсину та ін.) у багатьох лікувально-профілактичних закладах.

Ведучи хронологію відліку критеріїв сепсису від узгоджувальної конференції 1991 р. і беручи до уваги результати роботи робочої групи п'яти міжнародних медичних співтовариств 2001 р., новий документ був названий як «Третій міжнародний консенсус щодо визначення сепсису та септичного шоку (Сепсис-3)». Незважаючи на проведення щорічно значної кількості досліджень, присвячених сепсису, проблема діагностики та класифікації даного стану залишається відкритою [8–11].

Накопичений світовий практичний досвід та результати проведених за чверть століття досліджень свідчать, що діагностична значимість критеріїв синдрому системної запальної реакції (СЗР) є неприйнятно низькою. Безсумнівно, такі критерії як: частота серцевих скорочень і дихання, рівень лейкоцитів периферичної крові, температура тіла, – певною мірою відображають розвиток запалення, привертають увагу до відповідної реакції макроорганізму, але вони не вказують на його природу, не дають оцінку прогнозу ситуації. Дані критерії присутні у 90% пацієнтів відділень реанімації і інтенсивної терапії (ВРІТ), включаючи тих, у кого немає інфекції і не відбудеться несприятливого результату. Так само, стало зрозумілим, що сама СЗР може відігравати компенсаторну роль, не даючи розвернутися патологічному процесу і органно-системним пошкоджень [2, 12]. Нарешті, результати проведеного в Австралії та Новій Зеландії епідеміологічного дослідження на великій популяції пацієнтів показують, що 1 з 8 шпиталізованих у ВРІТ хворих з інфекцією і гостро виниклою органною дисфункцією (ОД) не мали критеріїв СЗР і не могли бути віднесені до категорії осіб з сепсисом згідно з визначенням ACCP/SCCM [1].

Слід зазначити, що R. Bone ще в 1996 р. висловлював припущення про існування багатоваріантності реакцій медіаторної відповіді і крайньої складності деталізації статусу у конкретного пацієнта в конкретний момент часу, характеризуючи ситуацію як хаотичну (SIRS + CARs + MARs = HAOS) [3]. Час показав, що різноманітність потенційно можливого характеру взаємодій не може бути адекватно відтворено в експерименті, в умовах комп'ютерного моделювання. Однак, на той момент досить аргументованою для підтвердження даного положення фактології просто не існувало.

Мабуть, ніхто і не заперечує існування феномена прогресуючого системного запалення, але це всього лише один з можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції.

Таким чином, сепсис правильніше розглядати не як прогресуюче системне запалення, а як життєзагрожуюче порушення регуляції відповіді на інфекцію.

На підтвердження актуальності продовження пошуку і розробки уніфікованої термінології говорить результат проведеного аналізу реальної клінічної практики, який показує, що терміни «сепсис» і «тяжкий сепсис» використовуються як взаємозамінні [12].

Необхідно розуміти, що шкала SOFA призначена тільки для клінічної характеристики пацієнта, відображення наявності органної дисфункції, пов'язаної з інфекцією. Згідно з клінічними рекомендаціями, підозрювана інфекція може бути визначена як клінічна ситуація, що вимагає призначення антибіотиків та взяття біологічних середовищ для культурального дослідження без мікробіологічних доказів інфекції на даний момент часу. В цілому, можлива потенційна користь від впровадження в практику нових критеріїв представляється такою: при більш точному відображенні суті патологічного процесу створюються передумови для досягнення міждисциплінарного розуміння з позицій патофізіології, а найголовніше полягає в аргументації вибору місця надання допомоги в стаціонарі – ВРІТ або профільне відділення. Більш того, структура органної дисфункції буде диктувати характер і обсяг моніторингу в процесі інтенсивної терапії.

Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис як на госпітальному, так і на догоспітальному етапах надання допомоги запропонована шкала Quick SOFA (експрес-SOFA). Вона валідована на масиві, що перевищує 700 000 хворих. До уваги беруться три простих і швидко оцінюваних клінічних ознаки без очікування отримання лабораторних параметрів (ЧД  $\geq$  22; зміна ментального статусу; АТ сист  $\leq$  100 мм рт. ст.). При наявності поза ВРІТ двох із трьох ознак предиктивна значимість щодо подальшого ризику летального результату виявилася порівнянною зі шкалою SOFA (AUROC = 0,81; 95% ДІ 0,80–0,82). Однак у ВРІТ шкала експрес-SOFA виявилася менш надійною, ніж класичний варіант [6].

До теперішнього часу з'явилися підстави стверджувати, що септичний шок являє собою клінічний варіант перебігу сепсису, що характеризується циркуляторною недостатністю, що проявляється артеріальною гіпотонією і незважаючи на адекватну інфузію, що вимагає введення вазопресорів для підтримання АТ більше 65 мм рт. ст. Характеризуючи септичний шок, експерти порахували необхідним не обмежуватися ознакою кардіоваскулярної дисфункції і додати присутність розладів клітинного мета-

болізму, орієнтуючись в тому числі і на вміст лактату в крові, підвищення рівня якого більше 2 ммоль/л відображає розвиток целюлярної дисфункції. Одним з головних аргументів на користь внесення корекції в критерії септичного шоку служив більш високий ризик смерті при поєднанні гіпотонії і гіперлактатемії [4].

Не можна виключати наявність потенційних проблем і обмежень нових критеріїв діагнозу. Так, члени робочої групи заздалегідь підкреслюють ті складності, з якими вони неминуче стикаються при розробці уніфікованих критеріїв. Зокрема, вони зазначають, що термін «сепсис» це дуже широке поняття, яке використовується у відношенні досить складного і не повністю вивченого патологічного процесу. Крім того, підкреслюється відсутність на даний момент недвозначних і однозначних клінічних і біохімічних критеріїв, що дозволяють скринувати пацієнтів з сепсисом від осіб, які не мають інфекції. Вже у зв'язку з цим члени робочої групи визнають неможливість досягнення повного консенсусу з усіх розглянутих положень проблеми. Тому в силу необхідності досягнення прагматичного компромісу акцент був зроблений на параметрах, які, з одного боку, були б доступні для широкої клінічної практики, а з іншого – відображали сучасні уявлення про генез патологічного процесу.

В цих умовах очевидно, що нові дефініції не є всеосяжними і остаточними, вони лише пропонують практичним лікарям, дослідникам, адміністраторам та агентам страхових компаній нову узгоджену термінологію і критерії в постановці діагнозу з позицій сучасних знань [3]. Не дивно, що нові позиції, засновані на думці експертів, викликали чимало критичних зауважень, коментарів і дискусій. Відзначимо головні з них:

1. Члени робочої групи цілком справедливо відійшли у визначенні сепсису від термінології «системна відповідь на інфекцію», «прогресуюче системне запалення». Стало зрозумілим, процес взаємодії інфекта і макроорганізму більш складний, ніж уявлялося раніше і характеризується багатогранністю відповіді останнього на мікробну інвазію, а існування феномену прогресуючого системного запалення – це всього лише один з можливих варіантів відповіді макроорганізму на розвиток інфекції. Звичайно, термін «дисрегуляція» носить загальний, неконкретний характер, але він характеризує рівень сьогоденних уявлень, що полягає в неоднозначності відповіді на мікробну інвазію, в результаті якого виникає патологічний процес, званий сепсисом.

2. Основним обмеженням нової концепції на практиці є можливе утруднення констатації вкладу інфекції в органну дисфункцію. Постановка діагнозу ускладнюється у осіб з попередньою хронічною патологією – хронічною нир-

ковою недостатністю, обструктивною хворобою легенів, патологією печінки, енцефалопатією. Адже у даної групи пацієнтів далеко не завжди відомий базовий рівень креатиніну, РаО<sub>2</sub>, білірубіну. Безумовно, в цій ситуації може мати місце гіпердіагностика, яка усувається в процесі уточнення анамнезу, динамічного спостереження та дообстеження. Важливіше зберегти саму концепцію – відповідь організму на інфекцію, що супроводжується пошкодженням власних тканин та органів [10].

3. Висловлена точка зору про існування сепсису з органною дисфункцією без недостатності та органною дисфункцією з наявністю органної системної недостатності [8]. Однак, найімовірніше, не варто ускладнювати ситуацію, оскільки на практиці обидва терміни використовуються як синоніми. Ніхто досі не довів доцільність та не виділив діагностичні критерії, що відокремлює один стан від іншого.

4. Можна з високою часткою ймовірності припустити, що проведення необхідних лабораторних досліджень в повсякденному режимі доступно лише в обмеженому числі лікувальних установ, а значить, може позначитися на оцінці дійсної поширеності септичного шоку у відповідності з оновленими критеріями.

5. Шкала Quick SOFA побудована на підставі ретроспективних даних, не валідована на пацієнтах з підозрою на сепсис, а тільки з позицій ризику розвитку летального результату. При цьому в ретроспективний аналіз не були включені країни з низьким і середнім рівнем фінансування охорони здоров'я [9]. Проте, не можна заперечувати, що рівень фінансування охорони здоров'я впливає на доступність медичної допомоги та прихильність населення до звернення за її наданням. За спостереженнями нашої клініки 6 із 10 пацієнтів, госпіталізованих у відділення у критичному стані, були доставлені бригадами ШМД безпосередньо з дому, пацієнти займалися самолікуванням або вдавалися до послуг народних цілителів, не було зафіксовано навіть первинного звернення до сімейного лікаря.

6. На жаль, в зону огляду експертів робочої групи не увійшли дві реальні клінічні ситуації:

- стафілококовий сепсис з септикопіемією в поєднанні з бактеріемією або без неї але і без ознак органно-системної дисфункції;

- бактеріемія, пов'язана з клінічно значущими мікроорганізмами і ознаками системною захисною реакцією без піємічних вогнищ та органної дисфункції. У даній ситуації також є імунна дисрегуляція (розвиток бактеріемії) у поєднанні з пошкодженням власних тканин (дистантні піємічні вогнища) [1].

Шляхи подальшого розвитку проблеми сепсису в клінічній практиці, появу нових консенсусних рекомендацій по діагностиці сепсису і септичного шоку слід сприймати

як черговий етап розвитку і розуміння даної проблеми. В якості найближчих завдань, здатних принести відчутну користь, необхідно виділити:

- впровадження шкали SOFA в повсякденну практику вітчизняних реанімаційних відділень з подальшим отриманням національних даних про поширеність сепсису і септичного шоку у світлі нових критеріїв.

Шкала експрес-SOFA повинна бути як можна швидше валідована в умовах національної системи охорони здоров'я.

Особлива увага повинна бути звернена на пошук, виділення і обґрунтування нових ранніх критеріїв оцінки органної дисфункції, якими, ймовірно, можуть виступати кількісні ознаки зміни мікроциркуляції, нові біомаркери органного пошкодження, а в більш віддаленій перспективі – інноваційні підходи геноміки.

Можливо, варто звернути увагу робочих груп на проблему поглибленого вивчення причин, які призводять до порушення відповіді організму на інфекцію, і звернути свій погляд на розробку систем профілактики такого важкого і життєво-загрозливого стану, як сепсис.

## ВИСНОВКИ

Необхідність внесення змін в концепцію сепсису виникла в результаті накопичення за чверть століття значної кількості нової науково обґрунтованої інформації. Встановлено, що сам процес взаємодії інфекта і макроорганізму більш складний, ніж уявлялося раніше. Цей процес характеризується багатогранністю відповіді макроорганізму на мікробну інвазію. З позицій цього етапу пізнання сепсис правильніше розглядати не тільки як прогресуюче системне запалення, а як загрожуюче життю порушення регуляції відповіді на інфекцію з розвитком гострої органної дисфункції. В якості інструменту для постановки діагнозу слід використовувати шкалу SOFA. Для виявлення пацієнтів з підозрою на сепсис поза ВРІТ варто звернути увагу на шкалу Quick SOFA (експрес-SOFA), в основі якої лежать прості і доступні клінічні характеристики, які не потребують вимірювання гомеостатичних параметрів в умовах лабораторії.

Треба зауважити, що сепсис є також соціально-економічною проблемою, так як має високу летальність, тривалий час зниження працездатності, високий ризик інвалідизації, що має негативні економічні наслідки для країни.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Sepsis-3: updated key provisions, potential problems and further practical steps. Vestnik anesteziologii i reanimatologii. 2016; 13 (4): 60–67.
2. Rudnov VA, Kulabukhov VV. Evolution of ideas about sepsis: history continues. Infektsii v khirurgii. 2015; 2: 6–10.
3. Bone R. C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome and the multiple organ dysfunction syndrome. Crit. Care Med. 1996; 125 (8): 680–687. DOI: 10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009.
4. Casserly B, Phillips GS, Schorr C et al. Lactate measurements in sepsis – induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. Crit Care Med. 2015; 43 (3): 567–573. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000742.
5. Bone RC. Toward an Epidemiology and Natural History of SIRS. JAMA. 1992; 268: 3452–3455.
6. Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 245: 1125–1128. DOI: 10.1097/00003246-199607000-00010.
7. Bone RC. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Crit Care Med. 1996; 24: 163–172. DOI: 10.1097/00003246-199601000-00026.
8. Limjoco CM. Sepsis now is severe sepsis. ICD 10e news. <http://www.icd10monitor.com/enews/item/1658-is-sepsis-now-severe-sepsis>.
9. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy M et al. Developing a new definition and assessing new clinical criteria for septic shock for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 775–787. DOI:10.1001/jama.2016.0289.
10. Singer M, Deuschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315 (8): 801–810. DOI:10.1001/jama.2016.0287.
11. Singer M, de Santis V, Vitale D et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrinemediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004; 364 (9433): 545–548. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
12. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC et al. Sepsis definitions: time for change. Lancet. 2013; 381 (9868): 774–775. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61815-7.