

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «СИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Родионова Юлия Олеговна

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ СЕПСИСА И ЕГО
ОСОБЕННОСТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИСТОЧНИКА БАКТЕРИАЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ**

3.1.18 – Внутренние болезни

Научный доклад по результатам научно-квалификационной работы (диссертации)

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент, профессор
кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии

Федосенко Сергей Вячеславович

Томск, 2024

Актуальность темы исследования

Ежедневно представители многих специальностей вынуждены решать задачи, связанные с ведением пациентов в септическом состоянии. Требуется междисциплинарный подход, решение вопросов о своевременном выявлении у пациента сепсиса, диагностических критериях, правильности назначения пациенту терапии, а также оценка качества проводимой терапии.

Помимо гносеологического фактора, главными объективными причинами служат сложности распознавания перехода локального инфекционного процесса в генерализованный в силу полиморфизма его клинических проявлений. В свою очередь, отсутствие четких критериев диагноза в условиях реальной практики неизбежно порождает субъективизм в его интерпретации.

Несмотря на то, что сепсис это одно из самых сложных состояний, требующее сложных, ответственных решений, но при этом и весьма амбициозное направление развитие медицины в XXI веке. В 2016 году была создана рабочая группа из 19 специалистов, авторитетных в области сепсиса. По итогам их работы был опубликовано заключение третьего международного консенсуса по сепсису и септическому шоку или СЕПСИС-3. Специалистами были сформулированы основные проблемы в лечении и диагностике пациентов с септическим состоянием.

В первую очередь, поскольку сепсис представляет собой набор неспецифических клинико-лабораторных симптомов, ранняя диагностика данного состояния крайне сложна. При этом быстрое прогрессирование состояния, усугубление симптоматики несет неблагоприятный прогноз и высокий риск летального исхода. Несвоевременное выявление сепсиса приведет к позднему началу антибактериальной терапии, что так же приводит к неблагоприятному прогнозу у пациента.

Инструментом первичной сортировки пациентов с подозрением на сепсис является шкала qSOFA, которая учитывает всего три показателя (гипотония, дыхательная недостаточность и уровень сознания). Шкала достаточно удобная в своем использовании. Дальнейшая оценка состояния проводится по шкале SOFA, она более развернутая и требует инвазивного вмешательства.

Не смотря на все многочисленные исследования и публикации, до сих пор отсутствует «золотой» стандарт критериев диагностики и динамического мониторинга септического состояния. Так, в клинических рекомендациях по хирургии и урологии прописано лишь,

что данный мониторинг требуется, но в какие сроки и какие показатели контролировать, четких рекомендаций на этот счет нет.

Еще одним приоритетным направлением является изучение эпидемиологии сепсиса. Нет единого реестра статистических данных по септическим состояниям.

Для создания нового подхода в лечении септических состояний необходимо учитывать микробиологические различия инфекционных процессов. Важно понимать условия возникновения сепсиса, внебольничная или нозокомиальная инфекция. Соответственно для антимикробной терапии нозокомиальной инфекции, выбор терапии зависит от локального микробиологического мониторинга.

В связи с этим актуальным является проведение исследования, в котором будут оценены ранние лабораторные и клинические предикторы развития септического состояния, диагностические маркеры, критерии эффективности проводимой терапии, а также риск летального исхода у пациентов с септическими осложнениями в зависимости от локализации первичного источника инфекции (пациенты пульмонологического, урологического и хирургического профилей).

Цель исследования

Установить сравнительные особенности течения сепсиса, характер ранних изменений клинико-лабораторных показателей, а также их значение для прогнозирования летального исхода у госпитализированных пациентов в зависимости от источника бактериальной инфекции.

Задачи исследования

1. Изучить особенности демографических и клинико-anamнестических данных, результатов инструментальных и лабораторных исследований, проведенных в первые 48 часов от момента диагностики сепсиса, у пациентов многопрофильного стационара в зависимости от исхода госпитализации.
2. Выполнить сравнительный анализ летальности и потребности в терапии, демографических и клинико-anamнестических данных, инструментальных и лабораторных исследований, проведенных в первые 48 часов от момента диагностики сепсиса, в зависимости от источника инфекции – у госпитализированных пациентов с

респираторным (ассоциированным с пневмонией), урогенным и абдоминальным видами сепсиса.

3. Исследовать особенности ранних изменений показателей гемограммы (включая, также, периферические маркеры активности лейко- и эритропоэза) у госпитализированных пациентов с сепсисом в зависимости от источника инфекции и исхода госпитализации.
4. Основываясь на проведении комплексной оценки демографических и анамнестических данных, результатов объективных, инструментальных и микробиологических методов исследования, потребности в проводимой терапии, а также динамики изменений клинико-лабораторных показателей в первые 48 часов от момента диагностики сепсиса, идентифицировать ранние предикторы летального исхода у госпитализированных пациентов с урогенным, абдоминальным и респираторным (ассоциированным с пневмонией) источниками инфекции.

Научная новизна

В данной исследовательской работе будут оцениваться сразу несколько биомаркеров, лабораторных показателей, используемых для диагностики септического состояния, что позволит создать модель ведения пациента с бактериальной инфекцией и подозрением на сепсис. Данная модель поможет диагностировать септическое состояние на более ранних этапах ведения пациента, возможно даже на этапе поступления пациента в приемный покой и принять решение о месте нахождения пациента (отделение или палата реанимации и интенсивной терапии). Кроме того, оценка предикторов септического состояния в динамике, позволит спрогнозировать исход госпитализации, даст дополнительный контроль проводимой терапии, тем самым улучшая прогноз пациента и исход септического состояния.

Теоретическая и практическая значимость работы

Планируемые результаты работы представляют собой фундаментальное значение. Все опубликованные работы по сепсису, включая SEPSIS III, являются лишь обзорными документами, где очень много внимания уделяется нерешенным проблемам в этом направлении. Золотой стандарт для валидации сепсиса по-прежнему отсутствует. Не существует четких рекомендаций и алгоритмов ведения данных пациентов. Тогда как количество пациентов с подозрением на сепсис достаточно велико, с данной патологией встречаются врачи практически всех специальностей. А раннее выявление и правильный

алгоритм ведения данных пациентов, может значительно сократить время диагностики септического состояния, увеличится количество пациентов, которым своевременно была начата адекватная терапия, что в конечном итоге приведет к улучшению прогноза у данных пациентов. Стоит так же отметить, что данное исследование поможет сократить время нахождения пациента в стационаре, уменьшить стоимость оказания медицинской помощи и сократить время восстановления пациента после перенесенного сепсиса.

В идеале клинические критерии должны идентифицировать все элементы сепсиса как патологического процесса: инфекцию, ответ макроорганизма и ограниченную дисфункцию. И одновременно быть достаточно простыми и доступными для практики.

Предлагаемые критерии должны улучшать скрининг пациентов с инфекцией как на амбулаторном этапе, при поступлении в отделение неотложной помощи, так и в период пребывания в стационаре.

Методология и методы исследования

На основании протокола исследования, согласованного локальным этическим комитетом (ЛЭК) при ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (решение ЛЭК №8616/1 от 29.03.2021 г.), выполнено ретроспективное сравнительное исследование, включившее методом сплошной выборки пациентов с уросепсисом, госпитализированных в экстренном или плановом порядке в урологическое отделение клиник ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России в период с 01.01.2019 г. по 30.04.2023 г. Всего в исследование включены 120 пациентов в септическом состоянии, связанном с абдоминальной инфекцией (n=40 пациентов), инфекцией мочевыводящих путей (n=40 пациентов) или сепсис на фоне тяжелой пневмонии (n=40 пациентов). В обоюбого пола с последующим разделением на две группы сравнения в зависимости от исхода госпитализации (выписка из стационара или наступление летального исхода) для динамической оценки клинико-anamнестических и лабораторных параметров в ранние сроки развития септического состояния (первые 48 часов) с целью определения их связи с исходом госпитализации.

В исследование включались пациенты с установленным очагом бактериальной инфекции и значением ≥ 2 балла по шкале qSOFA (quick Sepsis/Sequential-related Organ Failure Assessment), предназначенной для определения риска развития органно-системной дисфункции, прогноза исхода критического состояния и определения места оказания лечебной помощи. Данная шкала включает наличие гипотонии (снижение систолического АД до уровня < 100 мм рт. ст.), дыхательной недостаточности (частота дыхания ≥ 22 в минуту), а также изменение ментального статуса, оцениваемого по шкале комы Глазго

(<15 баллов), где каждому показателю присваивается 1 балл). Данная шкала предназначена для оценки тяжести состояния пациентов в приемном покое и в стационаре, кроме отделения реанимации и интенсивной терапии, и помогает принимать решение о месте дальнейшего пребывания в клинике.

Для подтверждения диагноза сепсис использована шкала органной дисфункции SOFA, которая включает в себя оценку параметров основных систем жизнеобеспечения организма (дыхательная функция, система коагуляции, нарушение почечной и печеночной функции, наличие гипотензии и изменение ментального статуса).

В рамках исследования проанализированы сведения о характере, сроках и исходе госпитализации, антропометрические данные, наличие сопутствующей / фоновой патологии (включая потенциальные причины и подтвержденные иммунодефицитные состояния). У всех пациентов регистрировались значения qSOFA и SOFA, длительность септического состояния, данные о нахождении пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (длительность, ИВЛ, вазопрессорная поддержка); проводилась оценка объективных показателей в динамике (АД, ЧСС, сознание, SpO₂). В рамках данного исследования выполнена динамическая оценка (в момент верификации септического состояния и через 48 часов) таких биохимических показателей, как С-реактивный белок (СРБ), лактат, прокальцитонин, креатинин, мочевины, общий и прямой билирубин, а также сывороточные концентрации натрия, калия и кальция. Также для всех пациентов выполнялось бактериологическое исследование крови, мочи, мокроты, отделяемого из раневой поверхности при абдоминальной инфекции для выявления патогена, связанного с развитием сепсиса, с анализом чувствительности к антибиотикам для каждого возбудителя. Забор материала осуществлялся в момент верификации септического состояния (в некоторых случаях на фоне ранее назначенной антибактериальной терапии). Результат бактериологического исследования мочи считался положительным при выделении микроорганизма в титре $\geq 10^4$ КОЕ/мл.

Выполнена динамическая оценка (в момент верификации септического состояния и через 48 часов) стандартных показателей гемограммы, включая дифференцированных расчет форменных элементов крови, гематокрит, скорость оседания эритроцитов (СОЭ). Использование расширенной версии программного обеспечения гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex, Германия) позволило дополнительно оценить показатели, как средний объем эритроцитов (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), индекс распределения эритроцитов (RDW-CV).

В исследовании применен дифференцированный подход к расчету количества ретикулоцитов в зависимости от степени их зрелости. Измерение ретикулоцитов основывалось на принципе флуоресцентной проточной цитометрии с использованием красителя нуклеиновой кислоты oxazine 750, который окрашивает РНК клетки. В зависимости от стадии зрелости ретикулоциты имеют различную интенсивность флуоресценции, и, соответственно, их подразделяют на три подтипа: зрелые ретикулоциты с ограниченной флуоресценцией называются ретикулоцитами с низкой флуоресценцией (LFR), промежуточно зрелые ретикулоциты - со средней флуоресценцией (MFR), а очень незрелые ретикулоциты - с высокой флуоресценцией (HFR). Фракция незрелых ретикулоцитов (IRF) представляет собой процент незрелых ретикулоцитов, рассчитываемый как сумма MFR и HFR, и является отражением эритропоэтической активности.

Выполнена динамическая оценка (в момент верификации септического состояния и через 48 часов) стандартных показателей тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения в периферической крови, включающая дифференцированный подсчет форменных элементов крови и нейтрофильно-лимфоцитарного отношения (NLR). Использование расширенной версии программного обеспечения гематологического анализатора Sysmex XN-1000 (Sysmex, Германия) позволило дополнительно оценить такие показатели, как количество незрелых гранулоцитов (IG), интенсивность нейтрофильной зернистости (NEUT-GI), интенсивность реактивности нейтрофилов (NEUT-RI), средний объем тромбоцитов (MPV), тромбокрит (PCT), процентное содержание реактивных (RE-LYMP) и антитело-синтезирующих (AS-LYMP) лимфоцитов.

Статистический анализ выполнен при помощи программы Statistica 12.0 (IBM SPSS Statistics, США). Описание количественных показателей проведено с указанием медианы (25; 75 перцентили). Качественные показатели описаны с указанием абсолютных и относительных частот n (%). Сравнение количественных и качественных показателей независимых выборок проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни и χ^2 -критерия Пирсона или точного критерия Фишера. Сравнение количественных показателей в зависимых выборках осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. ROC-анализ был проведен с помощью пакета MedCalc, Version 18.9.1. Оценивалась площадь под кривой (AUC) с 95 %-м доверительным интервалом, точка разделения по критерию Йодена, чувствительность и специфичность для этой точки. Результаты считали значимыми при $p < 0,05$.

Выводы диссертационного исследования

1. К признакам, характеризующим совокупную популяцию больных с летальным сепсисом, в отличие от выживших пациентов относится более старший возраст (67 vs 63 лет, $p=0,0046$), исходно более высокий результат органной дисфункции по шкале SOFA (6 vs 3 балла, $p<0,0001$), более высокие сывороточные концентрации креатинина, мочевины и молочной кислоты исходно и через 48 часов, а также более выраженная гипокальциемия на момент верификации сепсиса. В сравнении с выжившими больными для пациентов с неблагоприятным исходом сепсиса в первые двое суток характерны менее интенсивный рост показателей СОЭ, более выраженные нейтрофилез, лимфоцитопения и эозинопения, меньшее число тромбоцитов и сниженное содержание моноцитов, а также более высокие значения RDW-CV, доли макроцитов и незрелых форм ретикулоцитов (IRF, HFR) в периферической крови.
2. При исходно сопоставимой тяжести органной дисфункции по qSOFA и SOFA, отсутствии значимых возрастных, гендерных и антропометрических различий уросепсис отличается более низкой летальностью (25%) и меньшей потребностью в переводе в ОРИТ (50%) по сравнению с РС и АС (летальность 57% и 45%, ОРИТ 70% и 87,5% соответственно), демонстрирует на ранних сроках наиболее низкие сывороточные концентрации прямого билирубина и лактата, значимое снижение уровня прокальцитонина и НЛЮ с ростом числа лейкоцитов крови в первые 48 часов. РС, ассоциированный с пневмонией, часто развивается у пациентов с ХСН 2-3 стадий (52,5% случаев), характеризуется выраженным тахипноэ, высоким уровнем мочевины в сыворотке (в 2 раза выше по сравнению с УС и АС через 48 часов), устойчивой эозинопенией крови (0,1% исходно и через 48 часов) и более активным тромбоцитопозом (наиболее высокие значения MPW, PDW и P-LCR).
3. Вне зависимости от источника инфекции при сепсисе уже в первые 48 часов регистрируется развитие анемического синдрома (снижение числа эритроцитов, уровней гемоглобина и гематокрита) с признаками активации эритропоза (рост численности ретикулоцитов с увеличением доли их менее зрелых форм (IRF, HFR, MFR) в периферической крови). В сравнительном аспекте интенсивность указанных изменений наиболее выражена при АС (с уровнем хирургических вмешательств 90%), умеренная – при УС (хирургическое лечение в 75% случаев) и минимальная при РС. При летальном УС и РС в сравнении с выжившими отмечается увеличение относительной численности незрелых форм ретикулоцитов (IRF, HFR) в первые двое суток от момента верификации сепсиса. Умершие пациенты с РС отличаются менее выраженной активацией гранулоцитопоза на ранних сроках (значение IG через 48 часов почти в 2 раза ниже, чем у выживших). При летальном АС (в отличие от

пациентов с благоприятным исходом) регистрируются устойчиво более высокие значения индекса реактивности нейтрофилов (NEUT-RI) как исходно, так и при повторной оценке через 48 часов.

4. Ранние факторы, ассоциированные с вероятностью летального исхода при РС: исходный результат оценки по шкале SOFA >3 баллов, прирост концентрации мочевины в сыворотке на величину >2,5 ммоль/л и/или до значения >14,5 ммоль/л в первые двое суток сепсиса, содержание лактата >4,6 ммоль/л в точке исходно и >3,7 ммоль/л через 48 часов, гипореактивный гранулоцитопоз с содержанием незрелых гранулоцитов $\leq 0,11 \times 10^9/\text{л}$ и/или $\leq 0,9\%$ от числа лейкоцитов при оценке через 48 часов, а также периферические признаки компенсаторного эритропоза ($>46,3 \times 10^9/\text{л}$ ретикулоцитов через 48 часов; из них LFR $\leq 86,1\%$, IRF $>12,2\%$, MFR $>10,6\%$, HFR $>1,7\%$ исходно и LFR $\leq 87\%$, IRF $>10,1\%$, MFR $>7,5\%$ через двое суток).
5. Ранние факторы, ассоциированные с летальностью при уросепсисе: возраст >56 лет, SOFA >5 баллов исходно, отсутствие снижения в первые 48 часов концентрации общего (на $\geq 28,8\%$) и/или конъюгированного (на $\geq 1,2$ мкмоль/л и/или на $\geq 31,7\%$) билирубина, концентрация в сыворотке мочевины >9,3 ммоль/л исходно и >8,7 ммоль/л при повторной оценке; уровни креатинина >559,2 ммоль/л, лактата >2,7 ммоль/л и/или отсутствие снижения концентрации лактата на $\geq 0,8$ ммоль/л через двое суток; сывороточные концентрации калия >4,7 ммоль/л и кальция $\leq 1,82$ ммоль/л исходно, а также кальция >3,9 ммоль/л при повторной оценке; СОЭ ≤ 30 мм/час через 48 часов; признаки развития анемии и активации эритропоза (гематокрит $\leq 29,1\%$ исходно и $\leq 27,6\%$ через 48 часов, эритропения $\leq 2,94 \times 10^{12}/\text{л}$ исходно и $\leq 2,98 \times 10^{12}/\text{л}$ через 48 часов, содержание ретикулоцитов исходно $>1,2\%$, среди которых доля IRF $>22,1\%$, HFR $>12\%$ и LFR $\leq 73,5\%$, а также увеличение через 48 часов значений MCV на $>2,79\%$ RDW-CV на $>16,1\%$); исходное содержание моноцитов $\leq 5,5\%$, эозинофилов $\leq 0\%$ и/или $\leq 0,01 \times 10^9/\text{л}$, а также базофилов $\leq 0,03 \times 10^9/\text{л}$ от общего числа лейкоцитов; исходное значение NEUT-GI $\leq 153,2$ ИФ, а также увеличение NEUT-RI через 48 часов на $>0,9$ ИФ и/или на $>1,34\%$; уровень тромбоцитов исходно $\leq 144 \times 10^9/\text{л}$ и через 48 часов $\leq 174 \times 10^9/\text{л}$.
6. Ранние факторы, ассоциированные с риском летального исхода при АС: значение SOFA >4 баллов исходно; концентрация мочевины >12,1 ммоль/л и кальция <1,8 ммоль/л исходно; при оценке через 48 часов после верификации сепсиса нейтрофилез $>10,15 \times 10^9/\text{л}$, содержание эозинофилов $\leq 1,2\%$, тромбоцитов $\leq 264 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцит $\leq 0,27\%$; а также значение NEUT-RI $>57,6$ ИФ и/или $>53,8$ ИФ через двое суток и RE LYMP $\leq 0,28\%$ исходно.

Степень достоверности и апробация результатов

О достоверности полученных результатов свидетельствуют выполнение работы в соответствии с единым протоколом исследования, достаточных клинико-anamnestических, объективных и параклинических данных, объемом выборки, достаточной для проведения адекватного статистического анализа с использованием параметрических и непараметрических методов, расчета относительного риска.