



UNIwersYTET MEDYCZNY
IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCLAWIU

WYDZIAŁ LEKARSKI
KATEDRA I KLINIKA ANESTEZJOLOGII I INTENSYWNEJ TERAPII

**„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia
przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza
oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu
uniwersyteckim”**

ROZPRAWA DOKTORSKA

lek. Maciej Gawor

PROMOTOR: dr hab. n. med. Lidia Łysenko prof. UMW

Opole 2023

Spis treści

1. Wykaz skrótów.....	5
2. Wstęp.....	8
2.1. Zjawisko sepsy i historia.....	8
2.2. Ewolucja określenia i definicji sepsy.....	8
2.3. Definicje sepsy 2016 i 2021.....	10
2.4. Problemy związane z sepsą występujące poza OIT.....	11
3. Epidemiologia i etiologia sepsy.....	13
3.1. Epidemiologia.....	13
3.2. Etiologia sepsy.....	14
3.2.1. Rodzaj patogenu.....	14
3.2.2. Źródło zakażenia.....	16
4. Patofizjologia sepsy.....	18
4.1. Czynniki wywołujące reakcje zakaźniowe.....	18
4.2. Odpowiedź organizmu na zakażenie.....	18
4.3. Narządy i układy w sepsie.....	21
4.3.1. Obraz kliniczny sepsy i niewydolności wielonarządowej.....	22
4.3.2. Serce i układ krążenia.....	23
4.3.3. Układ oddechowy.....	24
4.3.4. Układ pokarmowy.....	25
4.3.5. Układ nerwowy.....	26
4.3.6. Układ wydzielania wewnętrznego.....	27
4.4. Niewydolność wielonarządowa.....	28
5. Rozpoznanie sepsy.....	30
5.1. Objawy ogólne.....	30
5.2. Badania laboratoryjne i mikrobiologiczne.....	31
5.3. Narzędzia do rozpoznawania i określania zagrożenia sepsą.....	33
5.3.1. Kryteria SIRS.....	33
5.3.2. Skale EWS, NEWS i MEWS.....	34
5.3.3. Skala SOFA i qSOFA.....	36
6. Założenia i cel pracy.....	42

7. Materiał i metodyka badań.....	44
7.1. Miejsce realizacji badań.....	44
7.2. Kwalifikacja do badania i kryteria wyłączenia z badania.....	44
7.3. Grupa badawcza I (retrospektywna).....	45
7.4. Grupa badawcza II (prospektywna).....	47
7.5. Zespół Wczesnego Reagowania.....	48
7.6. Protokół badawczy.....	48
7.7. Narzędzia statystyczne.....	49
8. Wyniki.....	50
8.1. Charakterystyka populacji zakwalifikowanej do badania.....	50
8.2. Charakterystyka grup badawczych.....	52
8.3. Czynniki etiologiczne i punkt wyjścia sepsy.....	55
8.4. Punktacja w skali qSOFA i kryteriach SIRS w grupach badanych.....	60
8.4.1. Korelacja skali qSOFA z wybranymi parametrami laboratoryjnymi.....	61
8.5. Ocena skali qSOFA, kryteriów SIRS i ich modyfikacji w identyfikacji zagrożenia sepsą.....	66
8.5.1. Analiza krzywych ROC i AUC ROC.....	66
A. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla skali SOFA.....	66
B. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla skali qSOFA i jej modyfikacji.....	67
C. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla kryteriów SIRS i ich modyfikacji.....	73
D. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla skali qSOFA i jej modyfikacji z parametrami laboratoryjnymi i z SIRS.....	76
8.6. Porównanie krzywych ROC i ocena trafności diagnostycznej AUC ROC.....	81
8.6.1. Porównanie krzywych ROC o największym polu (wysoka trafność).....	84
A. Porównanie z krzywą dla skali SOFA.....	85
8.6.2. Porównanie krzywych ROC o polu od 71 - 80% (umiarkowana trafność).....	88
A. Porównanie z krzywą dla kombinacji qSOFA+LAC.....	89

8.6.3. Porównanie krzywych ROC o polu > 60-70% (niska trafność).....	92
A. Porównanie z krzywą dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC.....	94
8.7. Analiza częstości wyboru parametrów dla skali qSOFA w poszczególnych grupach badawczych.....	100
8.8. Powiązanie liczby dni leczenia w OIT ze skalą qSOFA.....	101
8.9. Dane demograficzne grup badanych i ich wpływ na sepsę.....	102
8.10. Śmiertelność w grupach badawczych w czasie leczenia na OIT.....	103
8.11. Wyniki leczenia i czas hospitalizacji na OIT w powiązaniu z qSOFA i SIRS.....	105
9. Dyskusja.....	108
10. Wnioski.....	117
11. Spis rycin.....	119
12. Spis tabel.....	120
13. Bibliografia.....	124
14. Streszczenie.....	132
15. Summary.....	138
16. Załączniki.....	145
16.1. Informacja dla pacjenta (rodziny pacjenta).....	145
16.2. Zgoda na udział w badaniu.....	146
16.3. Protokół badawczy.....	147

1. Wykaz skrótów:

ACCP	American College of Chest Physician
ACTH	hormon adrenokortykotropowy
APACHE	skala niewydolności narządowych (ang. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)
ARDS	zespół ostrej niewydolności oddechowej (ang. Acute Respiratory Disstres Syndrome)
AUC ROC	pole pod wykresem krzywej operacyjnej (ang. Area Under Curve Receiver Operating)
BMI	wskaźnik masy ciała (ang. body mass index)
BSI	zakażenie krwiopochodne (ang. blood stream infection)
CARS	zespół kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej organizmu (ang. Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome)
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CIP	polineuropatia krytycznie chorych (ang. critical illness Polyneuropathy)
CPT	kopeptyna
CRP	białko C-reaktywne (ang. C- reactive protein)
DAMP	wzorce molekularne związane z uszkodzeniem (ang. damage associated molecular patterns)
DIC	zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. Disseminated Intravascular Coagulation)
ECDC	Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. European Centre for Disease Prevention and Control)
ED	oddział ratunkowy (ang. Emergency Department)
ESICM	Europejskie Towarzystwo Intensywnej Terapii (ang. European Society of Intensive Care medicine)
EWS	skala wczesnego ostrzegania (ang. Early Warning Scale)
FUNG	tu patogeny grzybicze
GCP	Dobra Praktyka Kliniczna (ang. Good Clinical Practice)
GCS	skala Glasgow (ang. Glasgow Coma Scale)
GIT	przewód pokarmowy (ang. gastro-intestinal tract)

HR	częstość akcji serca (ang. heart rate)
LAC	stężenie mleczanów w surowicy
LBP	białko wiążące lipopolisacharydy (ang. LPS binding protein)
LPS	lipopolisacharyd
LTA	kwasy tejchojowy
M	średnia arytmetyczna
MAP	średnie ciśnienie tętnicze (ang. medium arterial pressure)
MARS	zespół mieszanej odpowiedzi antagonistycznej (ang. mixed antagonists response syndrome)
MCP	białko chemotaktyczne monocytów (ang. monocyte chemoattractant protein)
Me	mediana
MEWS	zmodyfikowana skala wczesnego ostrzegania (ang. Modified Early Warning Scale)
MODS	zespół niewydolności wielonarządowej (ang. Multiple Organ Dysfunction Syndrome)
MRSA	Staphylococcus aureus oporny na metycylinę (ang. Staphylococcus aureus methicillin-resistant)
MSSA	Staphylococcus aureus wrażliwy na metycylinę (ang. methicillin-sensitive Staphylococcus aureus)
N	liczebność
NEWS	narodowa skala wczesnego ostrzegania (ang. National Early Warning Scale)
NF kappa	czynnik jądrowy kappa
NO	tlenek azotu (ang. Nitric Oxide)
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OIT	Oddział Intensywnej Terapii
OUN	ośrodkowy układ nerwowy
p	wartość istotności statystycznej
PAMP	wzorce molekularne związane z patogenem (ang. Pathogen Associated Molecular Patterns)
PaO2	ciśnienie parcjalne tlenu
PCO2	ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
PCT	prokalcytonina
PNEU	układ oddechowy (tu zakażenia)

POC	rozwiązania diagnostyczne w miejscu opieki nad pacjentem (ang. point of care)
PRR	receptory rozpoznające wzorce (ang. pattern recognition receptors)
Q25	kwartyl pierwszy (25 percentyl)
Q75	kwartyl trzeci (75 percentyl)
qSOFA	szybka powiązana z sepsą skala niewydolności narządowej (ang. quick Sequential Organ Failure Assessment)
RR	częstość oddechów (ang. respiratory rate)
SAE	encefalopatia związana z sepsą (ang. sepsis associated encephalopathy)
SALD	uszkodzenie wątroby związane z sepsą (ang. sepsis-associated liver dysfunction)
SAPS	skala niewydolności narządowej (ang. Simplified Acute Physiology Score)
SBP	skurczowe ciśnienie tętnicze (ang. systolic blood pressure)
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SE	błąd standardowy (ang. standard error)
SIE	encefalopatia indukowana sepsą (ang. sepsis induced encephalopathy)
SIRS	zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. Systemic Inflammatory Response Syndrome)
SOAP	Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients
SOFA	powiązana z sepsą skala niewydolności narządowej (ang. Sepsis-related Organ Failure Assessment)
SOR	Szpitalny Oddział Ratunkowy
SS	suma kwadratów (ang. sum of square)
T	temperatura
TLR	receptory przypominające Toll (ang. toll like receptors)
TNF	czynnik martwicy nowotworów (ang. Tumor Necrosis Factor)
USK	Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Opolu
UTI	zakażenia układu moczowego (ang. Urinary Tract Infection)
WBC	leukocyty (ang. white blood cells)
ZWR	Zespół Wczesnego Reagowania

2. Wstęp

2.1. Zjawisko sepsy i historia

Sepsa jest jednym z najczęstszych ciężkich zespołów chorobowych w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Każdego roku jest rozpoznawana u 20-30 milionów pacjentów w skali globalnej, w tym około 6 milionów przypadków dotyczy dzieci i noworodków. Na świecie obecnie co kilka sekund umiera ktoś z powodu sepsy. W krajach rozwiniętych częstość występowania sepsy rośnie - w ostatnich dziesięciu latach o około 8-10% rocznie. W dzisiejszych czasach sepsa jest przyczyną zgonów częściej niż w przypadkach raka piersi i raka jelita grubego razem. Przyczyn jest wiele: starzenie się populacji, wzrost ilości infekcji szczepami bakterii wieloopornych, narastanie ilości interwencji o wysokim ryzyku, zbyt późna diagnoza i rozpoczęcie leczenia - to tylko niektóre z nich.

Określenie *sepsis* wprowadził do medycyny Hipokrates w IV wieku p.n.e. i oznaczał proces gnicia lub rozkładu materii. Również Awicenna w XI wieku używał terminu „gnicie krwi” dla stanu chorobowego o ciężkim przebiegu z procesami ropnymi w organizmie.

W XIX wieku koncepcję zakażenia jako źródła sepsy wprowadzili do medycyny austriacki położnik Ignacy Semmelweiss i angielski chirurg Joseph Lister. Od tego czasu określenie „sepsa” było ściśle powiązane z zakażeniem. Na początku XX wieku William Osler, kanadyjski lekarz pracujący w Baltimore ogłosił, że zgony spowodowane reakcją organizmu na zakażenie wynikają raczej z niewłaściwej reakcji organizmu na to zakażenie niż z działania samego patogenu [1].

2.2 Ewolucja określenia i definicji sepsy

W Polsce pojawiły się kontrowersje co do właściwej polskiej nazwy choroby. Początkowo zalecano tzw. poprawną polską nazwę sepsy, czyli posocznicę; termin ten pojawia się w polskiej literaturze w opracowaniach prof. Jacka Juszczyka i prof. Zdzisława Kruszyńskiego. Wtedy nawet traktowano nazwy „sepsa” i „posocznica” równorzędnie. Obecnie w polskiej terminologii nie używa się określenia „posocznica”, czyli *septicemia*. Polska Grupa Robocza ds. Sepsy przy Polskim Towarzystwie

Anestezjologii i Intensywnej Terapii używa w swoich opracowaniach i wytycznych terminu sepsa.

W latach 90. ubiegłego stulecia w Stanach Zjednoczonych odbyła się konferencja uzgodnieniowa Consensus Conference Committee The ACCP/SCCM American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine, w czasie której po raz pierwszy sformułowano definicję sepsy i związanych z nią stanów klinicznych. Konferencja ta opisywana jest obecnie jako SEPSIS 1. Wprowadzono wówczas m.in. definicję uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) [2].

Definicja ta obejmuje zespół objawów powstających w wyniku oddziaływania na organizm czynników zakaźnych i zapalnych. Opisany w 1992 roku w „Critical Care Medicine” i „Chest” zespół rozpoznawano się na podstawie przynajmniej dwóch z czterech kryteriów będących objawami klinicznymi [2, 44]:

- temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$. lub $< 36^{\circ}\text{C}$,
- częstość akcji serca $> 90/\text{min}$,
- częstość oddechów $> 20/\text{min}$ lub $\text{pCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$,
- leukocyty $> 12 \text{ tys.}/\mu\text{l}$ lub $< 4 \text{ tys.}/\mu\text{l}$ lub $> \text{niż } 10\%$ niedojrzałych postaci leukocytów.

Jeżeli przyczyną rozwoju SIRS było zakażenie, stan ten określano jako sepsę (*sepsis*). Sepsa to ogólnoustrojowa odpowiedź zapalna na zakażenie. Objawy zakażenia obejmują odpowiedź zapalną na obecność drobnoustrojów lub ich pojawienie się w zazwyczaj jałowych tkankach i narządach organizmu. Podczas wspomnianej konferencji uzgodnieniowej wprowadzono również terminy ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego [ryc. 1].

Ciężka sepsa (ang. *severe sepsis*) to sepsa z objawami ściśle zdefiniowanych niewydolności narządów, hipoperfuzją tkankową lub obniżeniem ciśnienia tętniczego. Następstwa hipoperfuzji i zaburzeń perfuzji to między innymi: kwasica mleczanowa, oliguria, zaburzenia wymiany gazowej i świadomości.

Wstrząs septyczny (ang. *septic shock*) to postać ciężkiej sepsy z dominującą hipotensją i hipoperfuzją tkankową, utrzymującą się pomimo stosowania terapii

infuzyjnej. Podawanie leków wazopresyjnych eliminuje hipotensję, pozostają jednak objawy hipoperfuzji tkankowej i narządowej [2].

Wprowadzono również definicję zespołu niewydolności wielonarządowej (ang. *Multiple Organ Dysfunction Syndrome*, MODS). Określono go jako obecność dysfunkcji narządów pacjenta powodującą zaburzenia homeostazy i niemożliwość jej wyrównania bez intensywnej terapii [2].

W kolejnych latach kryteria SIRS budziły coraz więcej kontrowersji ze względu na ich małą swoistość. W 2001 roku w czasie następnej konferencji uzgodnieniowej (SEPSIS 2) rozszerzono kryteria SIRS, ale nie zmieniono koncepcji rozpoznania sepsy. Utrzymano definicję, według której sepsa jest to SIRS w odpowiedzi na zakażenie. Pozostawiono również definicje ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego uznając, że są one użyteczne dla badaczy i klinicystów [3].

W konsekwencji dało to niejednorodność stawianych rozpoznań sepsy. W badaniach epidemiologicznych, w dużych odsetkach zdarzały się przypadki chorych z ciężką sepsą, którzy mieli mniej niż 2 kryteria SIRS. Problemy z definicją sepsy skutkowały jej zbyt późnym rozpoznawaniem i niepowodzeniami w leczeniu. Analiza tych niepowodzeń doprowadziła w 2016 roku do sformułowania nowej definicji sepsy/wstrząsu septycznego.

2.3. Definicje sepsy 2016 i 2021

Definicja sepsy sformułowana w 2016 roku była wynikiem prac zespołu specjalistów European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) i Society of Critical Care Medicine (SCCM), które odbywały się w latach 2014-2016 (SEPSIS 3) [4].

Według ówczesnej definicji sepsa była zagrażającą życiu dysfunkcją narządów spowodowaną niewłaściwą reakcją organizmu na zakażenie. Wstrząs septyczny definiowany był jako sepsa, w której zaburzenia krążeniowe (konieczność stosowania wazopresorów) i metaboliczne (stężenie mleczanów w surowicy >2 mmol/l) były tak duże, że znacznie zwiększały śmiertelność.

Definicja sepsy określająca dysfunkcję narządów i zaburzenia metaboliczne spowodowała, że wycofano pojęcie ciężkiej sepsy. Według definicji z 2016 roku sepsa to dawna ciężka sepsa.

Zgodnie z definicją, skalę SOFA (ang. *Sepsis-related Organ Failure Assessment*) określono jako jedno z ważniejszych narzędzi do rozpoznania sepsy na oddziałach

intensywnej terapii (OIT). Punktacja skali obejmuje 6 kategorii wartości, takich jak: stosunek PaO₂/FiO₂, liczba płytek krwi, stężenie bilirubiny w surowicy, wartość średniego ciśnienia tętniczego ze stosowaniem wazopresorów, stężenie kreatyniny lub wielkość diurezy oraz wartość skali GCS (ang. *Glasgow Coma Scale*). Sepsa rozpoznawana jest w sytuacji uogólnionego zakażenia i przy punktacji w skali SOFA \geq 2, która wiąże się ze śmiertelnością szpitalną $>$ 10% [4].

Skala SOFA jest bardzo przydatna w ocenie niewydolności narządowej na OIT, ponieważ wszystkie parametry konieczne do jej wyliczenia są tam rutynowo oznaczane i monitorowane.

W definicji z 2016 roku pojawiła się także nowa uproszczona skala qSOFA (ang. *Quick Sequential Organ Failure Assessment*), znajdująca zastosowanie poza OIT jako proste narzędzie do przyłóżkowej oceny stanu pacjenta i identyfikacji zagrożenia, jakim jest powikłane zakażenie rozwijające się w sepsę.

W listopadzie 2021 roku zostały opublikowane w *Intensive Care Medicine* i *Critical Care Medicine* międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w sepsie i wstrząsie septycznym (Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021) [5,6].

Pośród wielu rekomendacji w aspekcie realizowanego projektu badawczego istotne są zalecenia dotyczące badań przesiewowych w kierunku sepsy, narzędzi stosowanych do tych badań i uwzględnienia w diagnostyce ważnego parametru, jakim jest stężenie mleczanów w surowicy.

W porównaniu z rekomendacjami z roku 2016 w nowych wytycznych wprowadzono silne zalecenie, aby nie używać skali qSOFA jako jedyne narzędzia w badaniach przesiewowych w kierunku sepsy. Podobnie skale NEWS (ang. *National Early Warning Scale*) i MEWS (ang. *Modified Early Warning Scale*), jak i kryteria SIRS nie są rekomendowane jako jedyne narzędzia do badań przesiewowych w kierunku sepsy. Pojedyncze stosowanie w/w narzędzi ma duże ograniczenia co do ich skuteczności [5, 6].

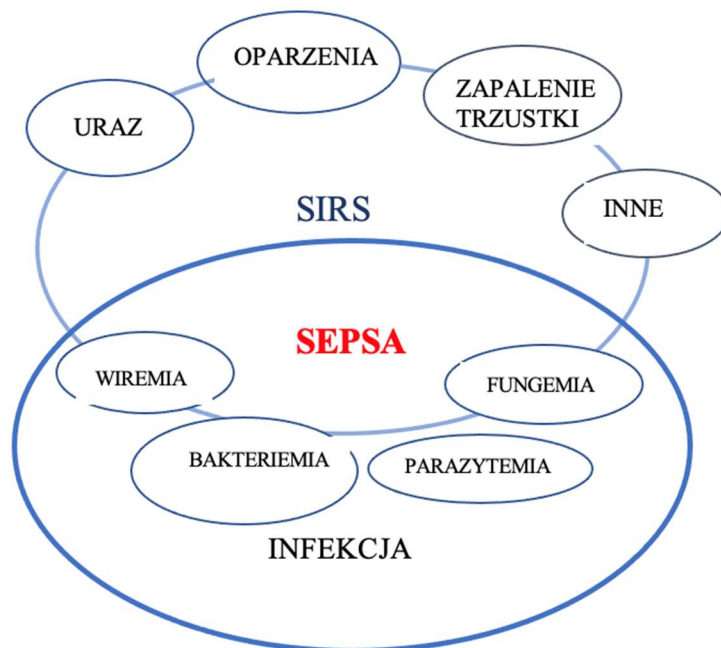
2.4. Problemy związane z sepsą występujące poza OIT

Na oddziałach dużego wieloprofilowego szpitala specjalistycznego, poza OIT, leczeni są pacjenci, których ciężki stan niejednokrotnie skutkuje wyczerpaniem możliwości leczniczych w ramach danego oddziału. Istnieje wówczas konieczność

przeprowadzenia pilnej konsultacji anestezyjologicznej, często skutkującej przekazaniem chorego na OIT.

Jedną z częstszych przyczyn pogorszenia stanu chorych poza OIT jest sepsa. Przeoczenie jej objawów i zwłoka we wprowadzeniu odpowiedniego leczenia może doprowadzić do zgonu chorego. Najczęściej przyczyną sepsy są zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zapalenie płuc i infekcje układu moczowego. Jednak u osób szczególnie narażonych z powodu podeszłego wieku czy deficytu odpornościowego, sepsę może wywołać każda inna infekcja.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia za rozwój sepsy może odpowiadać każdy drobnoustrój [ryc.1]. W warunkach szpitalnych sepsę najczęściej wywołują patogeny, które poza szpitalem nie są potencjalnie chorobotwórcze. Przeważnie są to szczepy bakterii Gram-ujemnych, np. *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* czy *Klebsiella pneumoniae*, jednak za sepsę mogą także odpowiadać bakterie Gram-dodatnie, np. gronkowce lub paciorkowce. Poza szpitalem za rozwój sepsy najczęściej odpowiadają *Neisseria meningitidis* i inne patogeny wywołujące neuroinfekcje [7].



Ryc. 1 Wzajemne korelacje pomiędzy zakażeniem, SIRS i sepsą [2]

3. Epidemiologia i etiologia sepsy

3.1 Epidemiologia

Sepsa jest bardzo złożonym problemem terapeutycznym, zarówno na OIT, jak i pozostałych oddziałach szpitalnych. Trudno oszacować ilość zachorowań na sepsę na świecie. Badania epidemiologiczne stały się bardziej wiarygodne w momencie ustalenia ścisłej definicji sepsy i kryteriów jej rozpoznawania.

Za badanie podstawowe, oceniające epidemiologię sepsy, uważa się pracę opublikowaną w 2001 roku, opartą na analizie 750 mln kart wypisowych pacjentów leczonych w amerykańskich szpitalach w latach 1979-2000. Na podstawie tych badań zidentyfikowano 10 mln przypadków sepsy.

W badaniu stwierdzono, że sepsa występuje w USA w ponad 750 000 przypadkach rocznie. Stwierdzana była u 2% pacjentów przyjmowanych do szpitala i u 10% przyjmowanych na OIT, co daje 3,0 zachorowania na 1000 osób w populacji i 2,26 na 100 wypisów ze szpitala. Na oddziałach o standardzie intensywnej terapii leczonych było 513 000 chorych (68,4%). Śmiertelność oceniona w badaniu wyniosła około 28,6% [8].

W wynikach następnych badań zaobserwowano wzrost ilości zachorowań na sepsę, które to w USA w 2013 roku przekroczyły 1 000 000 przypadków rocznie, natomiast śmiertelność wykazana w badaniu uległa obniżeniu [9]. W USA częstość występowania przypadków sepsy rośnie z wiekiem pacjentów, od 0,2/1000 u dzieci do ponad 25/1000 u osób przekraczających 80. rok życia. Sepsa w USA jest na OIT drugą, po chorobach układu krążenia, przyczyną zgonu. Kolejne badanie wykazało, że częstość występowania przypadków sepsy w USA rośnie o około 8,7% rocznie [10].

W Europie w badaniu epidemiologicznym SOAP study (*ang. Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients*), opublikowanym w roku 2006, a przeprowadzonym na 88 OIT w 24 krajach europejskich, autorzy wykazali, że sepsa występowała w 34,4% przypadków, a śmiertelność w sepsie wynosiła 32,2%, natomiast we wstrząsie septycznym - 54,8% [11].

Inne wyniki europejskich badań epidemiologicznych potwierdziły ogólny trend. W badaniu retrospektywnym przeprowadzonym w Anglii, Walii, Irlandii Północnej i opublikowanym w 2003 roku częstość zachorowań na sepsę wynosiła 0,51/1000 mieszkańców, a śmiertelność szpitalna - 47,3% [12]. W Niemczech badanie obserwacyjne grupy SeptNetw z 2016 roku wykazało częstość występującej sepsy w

granicach 0,76/1000 mieszkańców, a śmiertelność w szpitalach wskazano na poziomie 55% [13].

W Polsce, w 2001 roku powołano Grupę Roboczą ds. Sepsy przy Polskim Towarzystwie Anestezjologii i Intensywnej Terapii. Grupa ta stworzyła rejestr przypadków sepsy leczonej na OIT i od 2003 roku dalej gromadzono dane dotyczące sepsy. W roku 2009 zakończono etap badania. W 2015 roku opublikowano dane z 7-letniej obserwacji przypadków sepsy. Potwierdzono częstość zachorowań na poziomie 0,69/1000 mieszkańców, a śmiertelność wyliczono na poziomie 49% [14].

Porównanie populacji pacjentów leczonych na OIT w USA i w Polsce wykazało różnicę w proporcjach pacjentów z niewydolnością jedno- i wielonarządową. Częstość przyjęć na OIT pacjentów z niewydolnością jednego narządu w Polsce wynosiła 4,5%, a w USA - 73%. Jedną z przyczyn takiej rozbieżności mogła być różnica w ilości i dostępności w USA stanowisk intensywnej terapii na OIT, jak również znacznie większa ilość stanowisk w USA o standardzie intensywnej terapii poza OIT. Śmiertelność u pacjentów z niewydolnością trzech narządów w USA wyniosła 64%, a w Polsce 44%. W Polsce na OIT przyjmuje się pacjenta przeważnie z rozwiniętą niewydolnością wielonarządową [15].

W Polsce badaniem epidemiologicznym sepsy objęci są pacjenci leczenia wyłącznie w OIT, lecz znaczna ilość chorych z sepsą nie trafia na OIT. Szacuje się, że z tego powodu liczba przypadków sepsy może być w Polsce 2-3-krotnie większa [14].

Niestety, w najbliższym czasie w Polsce i na świecie przewiduje się dalszy wzrost ilości zachorowań powikłanych sepsą. Zagrożenie wynika z rosnącej liczby chorych z deficytem odporności, z narastania oporności patogenów na antybiotyki, stosowania coraz bardziej inwazyjnych metod diagnostyki i terapii oraz z powiększania się populacji ludzi w podeszłym wieku.

Sepsa stanowi nadal wyzwanie dla systemów opieki zdrowia i wymaga zwiększania nakładów finansowych i innych działań w celu poprawy skuteczności diagnozy i leczenia nie tylko na OIT, ale i w innych oddziałach szpitalnych i opiece przedszpitalnej.

3.2. Etiologia sepsy

3.2.1. Rodzaj patogenu

Do sepsy dochodzi najczęściej w wyniku zakażenia bakteryjnego. Przyjmuje się, że zakażenia bakteryjne odpowiadają za około 75% przypadków sepsy. Zakażenia te

wywoływane są przez bakterie Gram-dodatnie i Gram-ujemne w podobnej proporcji, zależnej od rodzaju intensywnej opieki, kraju, części świata. Często zdarza się zakażenie powodowane jednocześnie przez obie grupy bakterii.

We wspomnianym wyżej europejskim badaniu SOAP z 2006 roku, zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi wynosiły około 40%, a infekcje bakteriami Gram-ujemnymi występowały u 38% przypadków. Grzyby były przyczyną 13% infekcji, które rozwinęły się w sepsę [11].

W Polsce, na podstawie badań z lat 2003 – 2009, opublikowanych w 2015 roku, za najczęstszą przyczynę sepsy uznano zakażenia bakteriami Gram-ujemnymi (58%), podczas gdy bakterie Gram-dodatnie powodowały 34% przypadków sepsy. Infekcje grzybicze natomiast rozwijały się w sepsę w 16% przypadków. Zakażenia wielobakteryjne występowały u 27% przypadków [15].

Globalne badanie epidemiologiczne EPIC II, którego wyniki zostały opublikowane w 2009 roku wykazało, że na OIT najczęstszą przyczyną zakażeń były bakterie Gram-ujemne (62%), bakterie Gram-dodatnie powodowały 47% zakażeń, natomiast grzyby odpowiadały za 16% infekcji [16]. Najczęstsze patogeny według badania EPIC II przedstawia tabela1 [16].

Patogen	Rodzaj patogenu	Częstość występowania
Gram-ujemne	<i>Pseudomonas</i>	20%
	<i>Escherichia</i>	16%
	<i>Klebsiella</i>	13%
	<i>Acinetobacter</i>	9%
	<i>Enterobacter</i>	7%
Gram-dodatnie	<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	20%
	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA	10%
	<i>Enterococcus</i>	11%
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	11%
Grzyby	<i>Candida</i>	16%
Bakterie beztlenowe		4%

Tabela 1 Badanie EPIC II - częstość występowania patogenów w zakażeniach na OIT

Objaśnienia:

MSSA – *Staphylococcus aureus* wrażliwy na metycylinę (ang. *methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) MRSA – *Staphylococcus aureus* oporny na metycylinę (ang. *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)

3.2.2. Źródło zakażenia

Według danych statystycznych, najczęstszym miejscem wyjścia zakażenia w sepsie jest układ oddechowy. W cytowanym wcześniej badaniu SOAP z 2006 roku, infekcje płuc były przyczyną sepsy w 64% przypadków. Kolejną przyczyną były infekcje brzuszne (26%), następnie zakażenia krwi (20%) i układu moczowego (12%). W badaniu EPIC II rozkład statystyczny przyczyn sepsy jest podobny [11, 16].

W Polsce za najczęstsze zakażenie prowadzące do sepsy odpowiedzialna była infekcja w obrębie jamy brzusznej (około 49%), kolejnymi przyczynami były zakażenia układu oddechowego (28 %) i układu moczowego (6%) [14, 15].

Pacjenci z sepsą leczeni są najczęściej na OIT, jednak u części chorych objawy sepsy rozwijają się wcześniej. Sepsa w pewnej grupie pacjentów może mieć

pochodzenie pozaszpitalne, kiedy jej objawy wystąpiły przed przyjęciem do szpitala. Pochodzenie szpitalne sepsy ma miejsce wówczas, gdy rozpoznaje się ją po 48 godzinach od przyjęcia do szpitala. Natomiast jeżeli objawy sepsy wystąpią przed upływem 48 godzin od przyjęcia chorego na OIT, rozpoznaje się pozaszpitalne pochodzenie sepsy. W przytoczonym wyżej badaniu SOAP przyczyny pozaszpitalne sepsy stwierdzono w około 76% przypadków, a w ponad 23% sepsa wystąpiła po przyjęciu na OIT [11]. W Polsce zakażenia będące przyczyną sepsy wystąpiły poza szpitalem w 53% przypadków, w szpitalach - w 33%, a pochodzenie sepsy z OIT wystąpiło u 10% pacjentów [15, 16].

Do czynników ryzyka wystąpienia zakażenia powikłanego sepsą w szpitalu uważa się obecność u pacjenta kaniuli w układzie naczyniowym, kaniuli w układzie oddechowym, cewnika w pęcherzu moczowym, drenów pooperacyjnych, implantowanych wcześniej protez lub urządzeń medycznych. Ważnym czynnikiem jest inwazyjność terapii, towarzyszące leczenie żywieniowe oraz obecność ran i odleżyn.

Ryzyko wystąpienia sepsy poza szpitalem jest powiązane z dużymi skupiskami ludzkimi i z wiekiem potencjalnych pacjentów (bardziej narażone są dzieci, młodzież i osoby w podeszłym wieku). W grupie wysokiego ryzyka są również osoby z upośledzoną odpornością, w okresie rekonwalescencji, osłabione fizycznie i psychicznie.

4. Patofizjologia sepsy

4.1. Czynniki wywołujące reakcje zakaźniowe

Za rozwój sepsy najczęściej odpowiedzialne są bakterie. Proces zapalny postępuje w wyniku oddziaływania na organizm składników drobnoustrojów. Istnieją czynniki ułatwiające atak drobnoustrojów na organizm. Określa się je jako zjadliwość lub wirulencję, co charakteryzuje określone bakterie.

Do czynników charakteryzujących wirulencję należą między innymi otoczki bakterii chroniące je przed fagocytozą, adhezyny ułatwiające wiązanie się bakterii z atakowanym organizmem, egzoenzymy zapewniające lepszą penetrację bakterii do tkanek.

Ważnym czynnikiem zjadliwości bakterii są toksyny. Należą do nich egzotoksyny i endotoksyny. Egzotoksyny są czynnie wydzielane przez ściany komórkowe bakterii Gram-dodatnich i Gram-ujemnych. Działają na różne struktury organizmu i odpowiadają za rozwój objawów sepsy.

Endotoksyny są czynnikiem w największym stopniu odpowiadającym za rozwój objawów sepsy w przebiegu zakażenia.

Najlepiej poznanym mechanizmem patofizjologicznym jest reakcja organizmu na endotoksynę bakterii Gram-ujemnych. Endotoksyna występuje w ścianach komórkowych większości bakterii Gram-ujemnych i jest lipopolisacharydem (LPS). Do organizmu dostaje się w wyniku uszkodzenia bakterii przez reakcje odpornościowe lub antybiotyki.

Ważnym elementem koniecznym do rozwinięcia sepsy jest odpowiednia ilość i zagęszczenie bakterii powodujących zakażenie. W 1979 roku opisano zjawisko komunikowania się drobnoustrojów ze sobą (ang. *quorum sensing*). Zjawisko to w przypadku bakterii chorobotwórczych pozwala na znaczne zwiększenie zjadliwości, ułatwia przetrwanie i ochronę przed reakcjami obronnymi organizmu i terapią. Przykładem komunikacji jest zdolność kolonii bakteryjnych do tworzenia struktur obronnych nazwanych biofilmem, czyli błony biologicznej pokrywającej powierzchnie biologiczne i niebiologiczne w organizmie walczącym z zakażeniem [17].

4.2. Odpowiedź organizmu na zakażenie

Odpowiedź organizmu człowieka i jego układu odpornościowego na infekcję jest złożonym procesem, którego konsekwencją jest rozwinięcie objawów zakażenia i sepsy. W drobnoustrojach występują struktury molekularne, które są aktywne w stosunku do komórek układu odpornościowego człowieka. Określa się je jako wzorce molekularne związane z patogenem (ang. *pathogen associated molecular patterns*, PAMPs). Do PAMPs zalicza się: składniki ścian komórkowych bakterii, egzotoksyny, cząsteczki DNA bakterii i RNA wirusów. Istnieją również struktury wewnątrzkomórkowe, które wchodzą w reakcje immunologiczne po uszkodzeniu lub zniszczeniu komórki drobnoustroju. Nazwane są wzorcami molekularnymi związanymi z uszkodzeniem (ang. *damage associated molecular patterns*, DAMPs) [18].

Struktury PAMPs są powiązane z wieloma rodzajami i grupami bakterii. Najbardziej charakterystyczną strukturą PAMPs jest LPS. Dla bakterii Gram-dodatnich strukturą PAMPs jest kwas teichojowy (ang. *lipoteichoic acid*, LTA) [19].

Struktury PAMPs (DAMPs) biorą udział w nieswoistej odpowiedzi immunologicznej i są rozpoznawane przez receptory rozpoznające wzorce (ang. *Pattern Recognition Receptors*, PPRs).

Dla patogenezы sepsy najważniejsze są PPRs, które występują na powierzchni komórek odpornościowych i są określane jako receptory Toll (ang. *Toll-like receptors*, TLR). W roku 1995 opisano u ssaków 11 różnego rodzaju TLR. TLR są specyficzne dla określonych struktur PAMPs. Dla LPS, receptorem jest TLR4 a dla LTA - TLR2 [19, 20].

Przy infekcji bakteriami z grupy Gram-ujemnych reakcja odpornościowa organizmu lub stosowane chemioterapeutyki uszkadzają strukturę bakterii i dochodzi do uwolnienia LPS. Po przedostaniu się do surowicy LPS łączy się ze specyficznym białkiem wiążącym LPB (*LPS binding protein*, LPB). Struktura białkowa LBP łączy się na powierzchni limfocytów i makrofagów z receptorem TLR4 i dochodzi do przekazania sygnału do wnętrza komórki. We wnętrzu komórki następuje aktywacja szeregu kinaz i białek adaptorowych, które mają na celu uaktywnienie jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF-kappa B (NF- κ B) przez odłączenie od niego inhibitora. NF- κ B wnika do jądra komórkowego, gdzie indukuje ekspresję i transkrypcję dużej ilości genów kodujących mediatory reakcji zapalnej. W wyniku pobudzenia biosyntezy

uwalniane są liczne mediatory. Podobny mechanizm przekazania sygnału do jądra komórkowego ma miejsce przy infekcji bakteriami z grupy Gram-dodatnich [21, 22].

Dynamika odpowiedzi zapalnej zależy od ilości PAMPs (np. LPS, LTA i innych), a tym samym od ilości bakterii atakujących organizm.

Mediatory odpowiedzi zapalnej uwalniane z komórki to między innymi: cytokiny, chemokiny, białka ostrej fazy, wolne rodniki tlenowe, tlenek azotu, czynniki krzepnięcia oraz czynnik martwicy nowotworów α (ang. *tumor necrosis factor α* , TNF α). W czasie komórkowej odpowiedzi immunologicznej uwalniane są nie tylko czynniki i substancje prozapalne. Komórka uwalnia również substancje przeciwzapalne i hamujące odpowiedź zapalną, takie jak interleukiny-4 i 10 (IL-4 i IL-10) [23, 24].

Efektom tych zjawisk jest rozregulowanie i utrata równowagi homeostatycznej organizmu. Koncepcja zaproponowana przez Bone'a w 1996 opisuje zależności między uogólnioną reakcją zapalną i towarzyszącą jej odpowiedzią przeciwzapalną. Zależności te są przedstawione w pięciu stadiach. Stadium I jest odpowiedzią miejscową z lokalnym oddziaływaniem mediatorów pro- i przeciwzapalnych, z dążeniem do przywrócenia homeostazy. Stadium II jest wstępną odpowiedzią uogólnioną, kiedy to miejscowe mechanizmy obronne są niewystarczające i mediatory prozapalne pojawiają się w krążeniu systemowym. Towarzyszy temu kompensacyjne, systemowe wydzielanie mediatorów przeciwzapalnych, objawy kliniczne są skąpe. Stadium III jest fazą, w której rozwija się SIRS z masywnym uwalnianiem mediatorów prozapalnych do układu krążenia lub w sytuacji, kiedy odpowiedź przeciwzapalna jest niewystarczająca. W fazie tej mogą wystąpić wstępne objawy MODS. Stadium IV charakteryzuje się nadmierną immunosupresją z masywnym wydzielaniem mediatorów przeciwzapalnych w odpowiedzi na nasiloną odpowiedź prozapalną. Faza ta nazywana jest zespołem kompensacyjnej odpowiedzi przeciwzapalnej (ang. *compensatory antiinflammatory response syndrome*, CARS). Stadium V nazywane jest fazą dysonansu immunologicznego, kiedy to dochodzi do utraty równowagi między mediatorami pro- i przeciwzapalnymi. Zjawiska występujące w tym stadium określane są jako zespół mieszanej odpowiedzi antagonistycznej MARS (ang. *mixed antagonists response syndrome*). Rozwija się pełny obraz MODS. Ostatnie stadia obarczone są wysoką śmiertelnością [25, 26].

4.3. Narządy i układy w sepsie

Jedną z wielu reakcji nasilających rozwój sepsy jest aktywacja syntezy dużych ilości tlenku azotu (NO). Ma na to wpływ wiele czynników związanych z drobnoustrojami, które stymulują wydzielanie enzymu syntazy NO. Enzym ten powoduje gwałtowny wzrost poziomu NO. Przy dynamicznej stymulacji wytwarzania NO organizm traci kontrolę nad jego wydzielaniem. W nadmiarze NO powoduje wazoplegię z obniżeniem ciśnienia tętniczego a także pogorszenie funkcji serca i uszkodzenie śródbłonna [27].

We wczesnej fazie rozwoju sepsy dochodzi do utraty homeostazy w układzie krzepnięcia. Aktywacja układu krzepnięcia szybko prowadzi do upośledzenia wzajemnego oddziaływania czynników fizjologicznej antykoagulacji i nadkrzepliwości.

Odpowiedź zapalna i aktywacja krzepnięcia wykazują w sepsie interakcję polegającą na wzajemnym działaniu samonapędzającym się. Mediatorzy sepsy aktywują układ krzepnięcia, a z kolei aktywowane czynniki krzepnięcia nasilają proces zapalny. Aktywne czynniki układu osocznego również powodują przejście fibrynogenu w fibrynę i tworzenie skrzepu. W efekcie dochodzi do rozwinięcia zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *Disseminated Intravascular Coagulation*, DIC) i do niewydolności wielu narządów [28].

W rozwoju objawów sepsy bardzo duże znaczenie ma dysfunkcja śródbłonna. Śródbłonek jest traktowany jako osobny narząd w organizmie człowieka. Jest strukturą wyściełającą wszystkie naczynia krwionośne i odgrywa kluczową rolę w regulacji hemostazy, kontrolowaniu motoryki naczyń, odpowiedzi immunologicznej i utrzymaniu równowagi osmotycznej. Reakcje zachodzące w czasie rozwoju sepsy w sposób istotny zaburzają funkcje i integralność śródbłonna.

Śródbłonek naczyniowy odgrywa jedną z głównych ról w regulacji odpowiedzi zapalnej na zakażenie. W rozwoju objawów sepsy niezwykle istotna jest odpowiedź prozapalna lub przeciwzapalna organizmu, co zależy od wielu czynników i wpływa na przeżywalność chorych.

Procesy zachodzące w sepsie spowodowane mediatorami prozapalnymi prowadzą do uszkodzenia śródbłonna ze wzrostem jego przepuszczalności. Powoduje to przeciek płynów z przestrzeni wewnątrznaczyniowej do zewnątrznaczyniowej i generuje obrzęki struktur tkankowych. Zaburzenia funkcji śródbłonna przyczyniają się do hipotensji, upośledzenia perfuzji tkankowej, gromadzenia się i osadzanie na jego powierzchni

neutrofilów. W efekcie funkcja antykoagulacyjna śródbłonka staje się prokoagulacyjną, co może nasilać wykrzepianie wewnątrznaczyniowe. Uszkodzenie funkcji komórek śródbłonka w sepsie prowadzi również do nasilonych procesów apoptozy, czyli programowanej śmierci komórek. Ten proces nasila reakcje patologiczne i rozwój niewydolności narządowej [21].

4.3.1. Obraz kliniczny sepsy i niewydolności wielonarządowej

Obraz kliniczny zakażenia powikłanego sepsą zależy od miejsca wyjścia infekcji w organizmie. W szpitalach najczęstszymi miejscami zakażeń pierwotnych lub wtórnych, pojawiających się w przebiegu leczenia, są drogi oddechowe, krew, drogi moczowe, jama otrzewnowa i rany chirurgiczne.

Na OIT najbardziej istotne klinicznie są zakażenia krwi, układu oddechowego i dróg moczowych.

Zakażenia krwi (ang. *bloodstream infection* BSI) są zazwyczaj pierwotne i wtórne. Pierwotne mogą być o nieznanym źródle lub pochodzenia odcewnikowego, wtórne zakażenia pochodzą z innego źródła (np. zakażonych implantów, protez naczyniowych itp.). Rozpoznanie BSI według Europejskiego Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób (ang. *European Centre for Disease Prevention and Control*, ECDC) można postawić wówczas, kiedy jeden posiew krwi pobrany w prawidłowy sposób wykazał obecność patogenu albo pojawiły się objawy kliniczne, takie jak: podwyższona temperatura, dreszcze i obniżenie ciśnienia tętniczego z dodatnim wynikiem posiewu krwi, wykazującym obecność powszechnych drobnoustrojów zasiedlających skórę [29].

Zakażenie układu oddechowego (najczęściej zapalenie płuc, pneumonia, PNEU) rozpoznaje się na podstawie charakterystycznych zmian w badaniach obrazowych i jednego z objawów: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, leukocytoza $> 12 \text{ tys./mm}^3$ lub leukopenia $< 4 \text{ tys./mm}^3$. Do pełnego rozpoznania zapalenia płuc konieczne jest również pojawienie się nowej wydzieliny z dróg oddechowych, pogorszenie wymiany gazowej, zmiany osłuchowe nad płucami. Oczywiście dodatnie wyniki posiewów treści pobranej z dróg oddechowych są też niezbędnym elementem rozpoznania zakażenia PNEU [29].

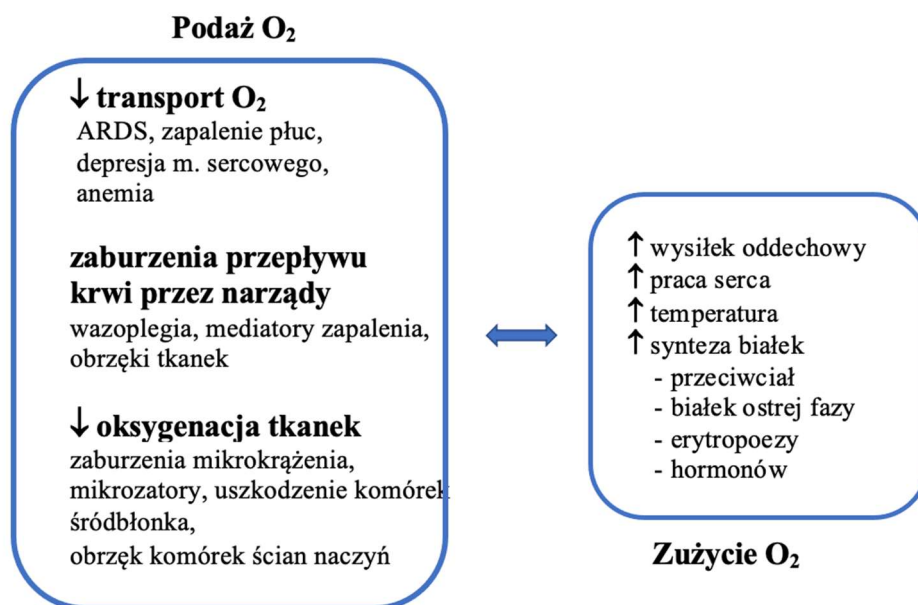
Zakażenie dróg moczowych (ang. *urinary tract infections*, UTI) można rozpoznać przy pojawieniu się objawów takich jak: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$, zaburzenia w oddawaniu moczu, bolesność w okolicy nadłonowej oraz obecność w badaniu ogólnym moczu drobnoustrojów lub dodatniego wyniku posiewu moczu [29].

4.3.2. Serce i układ krążenia

Przebieg sepsy jest często wikłany wstrząsem i wystąpieniem niewydolności wielu narządów. We wczesnej fazie sepsy pojawia się depresja mięśnia sercowego. Rozwija się tak zwana kardiomiopatia septyczna: upośledzone zostają funkcje prawej i lewej komory serca, uszkodzeniu ulegają zastawki, pogarsza się kurczliwość mięśnia sercowego. Za dysfunkcję serca w sepsie odpowiada wiele czynników, głównie mediatory zapalenia. Czynnikiemami tymi są między innymi: cytokiny, $TNF\alpha$, interleukiny, lizozym NO, endotelina, zaburzenia stężenia jonów wapnia.

Objawami charakterystycznymi dla sepsy są również: obniżenie systemowego oporu naczyniowego, obniżenie ciśnienia tętniczego i hipowolemia. Odpowiadają za to wazoplegia, czyli brak reakcji na czynniki i leki obkurczające naczynia, zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych i obrzęki tkanek. Rośnie również opór naczyniowy w krążeniu płucnym, co dodatkowo upośledza funkcję prawej komory.

W mikrokrażeniu zachodzą również poważne zmiany. Zwężenie światła naczyń kapilarnych i zmniejszenie przepływu krwi oraz przeciek przez mikrokrażenie powodują zmniejszenie ekstrakcji tlenu przez tkanki, wzrost stężenia mleczanów i obecność kwasicy metabolicznej. Hipoksja tkankowa i niedokrwienie narządów nasilają objawy kliniczne sepsy [ryc. 2]. Za zaburzenia przepływu kapilarnego w sepsie odpowiadają między innymi pojawiające się mikrozatory w krążeniu, spowodowane aktywacją układu krzepnięcia przez czynniki prokoagulacyjne i dysfunkcja śródbłonna naczyniowego [30].



Ryc. 2 Układ mikrokrążenia w sepsie. Zburzenia pomiędzy podażą tlenu a jego zużyciem [modyfikowane z Vincent JL et al. Textbook of Critical Care 6th edition 2011; str 986]

4.3.3. Układ oddechowy

Płuca są narządem szczególnie narażonym na efekty uogólnionego zakażenia organizmu i sepsy. Wynika to z narażenia płuc jako narządu na proces zapalny toczący się w drogach oddechowych, jak i na uogólnioną odpowiedź zapalną organizmu na zakażenia pozapłucne, oddziaływujące na układ oddechowy.

Zaburzenia przepływu krwi przez naczynia włosowate zmienionych zapalnie płuc, jak i zwiększenie przepuszczalności tych naczyń, powoduje rozwój niekardiogenego obrzęku płuc. Innym stosowanym określeniem tego zjawiska jest obrzęk śródmiąższowy płuc. Patologia ta skutkuje zwiększeniem przecieku płucnego nieutlenowanej krwi, pogorszeniem wymiany gazowej i ogólnym niedotlenieniem organizmu. Za zaburzenia funkcji układu oddechowego odpowiadają między innymi aktywowane mediatory odpowiedzi zapalnej, wykrzepianie wewnątrznaczyniowe i odpowiedź zapalna makrofagów płucnych, które wydzielają interleukiny.

Procesy zapalne w sepsie prowadzą w płucach do rozwinięcia się zespołu ostrej niewydolności oddechowej dorosłych (ang. *Acute Respiratory Distress Syndrome*, ARDS).

Sepsa jest główną przyczyną występowania ARDS [31].

4.3.4. Układ pokarmowy

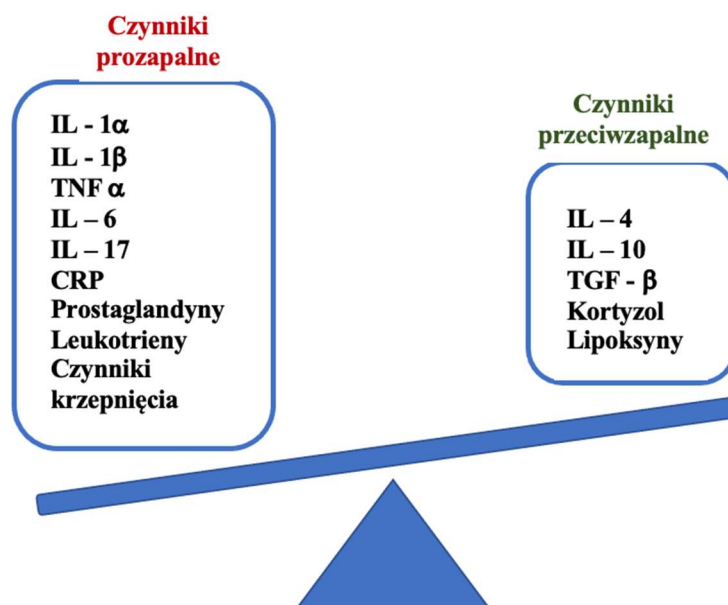
Układ pokarmowy jest w sepsie narażony na szereg dysfunkcji. Nie są to zaburzenia specyficzne dla sepsy. Ogólne zaburzenia, takie jak zaleganie treści pokarmowej w żołądku, porażenie perystaltyki jelit, występowanie wymiotów, biegunka, rozdęcie jelit czy krwawienie z przewodu pokarmowego, są nieswoiste i charakterystyczne dla wielu jednostek chorobowych.

Do niedawna przewód pokarmowy był uważany za jedną z głównych przyczyn napędzających rozwój sepsy w organizmie. Sądzono, że uszkodzona bariera jelitowa powoduje translokację bakterii z jelit do krwiobiegu, a w konsekwencji nasilenie i przyspieszenie rozwoju powikłań septycznych i niewydolności wielonarządowej. Badania opublikowane w 2016 roku dowodzą, że w sepsie patogeny uszkodzające płuca przedostają się drogą naczyń limfatycznych z jelit do układu oddechowego [32].

W sepsie dochodzi również do zaburzenia równowagi fizjologicznej flory bakteryjnej w jelitach, gdzie następuje nadmierny wzrost patologicznych bakterii i zmniejszenie zróżnicowania flory bakteryjnej.

Uszkodzeniu ulegają również funkcje wątroby. Zaburzenie to określa się jako uszkodzenie wątroby związane z sepsą (ang. *sepsis-associated liver dysfunction*, SALD). Do strukturalnego uszkodzenia wątroby dochodzi w wyniku oddziaływania mediatorów odpowiedzi zapalnej, toksyn oraz z powodu niedotlenienia narządu. Destrukcja układu siateczkowo – śródbłonkowego powoduje upośledzenie jego funkcji, czyli zaburzenia eliminacji bakterii i ich toksyn [32].

Wątroba jest w organizmie odpowiedzialna za wytwarzanie większości mediatorów zapalnych. Zaburzenia funkcji wątroby prowadzą do rozregulowania odpowiedzi zapalnej organizmu i do nadmiernego wytwarzania czynników zapalnych uszkodzających narząd. Z kolei zahamowanie aktywności tych czynników po uszkodzeniu wątroby ogranicza reakcje prozapalne i umożliwia rozwój niebezpiecznego procesu immunosupresji [ryc. 3]. Immunosupresja w sepsie jest odpowiedzialna za rozwój wtórnych zakażeń [32, 33].



Ryc. 3 Zaburzenia równowagi między czynnikami pro- i przeciwzapalnymi w SALD [34]

4.3.5. Układ nerwowy

Zaburzenia czynności ośrodkowego układu nerwowego w sepsie określane są jako encefalopatia związana z sepsą lub indukowana sepsą (ang. *Sepsis associated encephalopathy*, SAE lub *Sepsis induced encephalopathy*, SIE) [35]. Zaburzenia dotyczą głównie funkcji poznawczych i emocjonalnych oraz zaburzeń świadomości. Przyczyny encefalopatii w sepsie wiążą się z dużą ilością czynników. Jednym z nich jest uszkodzenie śródbłonna kapilarnych naczyń mózgowych powodujące dysfunkcję bariery krew – mózg oraz zaburzenia przepływu krwi. Skutkuje to zmianami niedokrwiennymi, często drobnymi i wielomiejscowymi, obrzękiem cytotoksycznym pochodzenia naczyniowego.

Oprócz zmian strukturalnych w mózgu często dochodzi do zmian czynnościowych. Rozwija się związany z sepsą zespół majaczeniowy, który dotyczy około 30-70% chorych z sepsą [35]. Oczywiście, na rozwinięcie zespołu majaczeniowego oprócz sepsy może mieć wpływ szereg czynników, takich jak zastosowane leczenie, zaburzenia elektrolitowe, stres czy odstawienie używek.

U pacjentów w ciężkim stanie, również w przebiegu sepsy, może rozwinąć się polineuropatia krytycznie chorych (ang. *Critical illness polyneuropathy*, CIP). Za przyczynę CIP uważa się zaburzenia w mikrokrążeniu, spowodowane uszkodzeniem śródbłonna naczyń zaopatrujących w krew nerwy obwodowe. Doprowadza to do

znacznego obniżenia ilości tlenu i glukozy dostarczanej do komórek nerwów obwodowych [36].

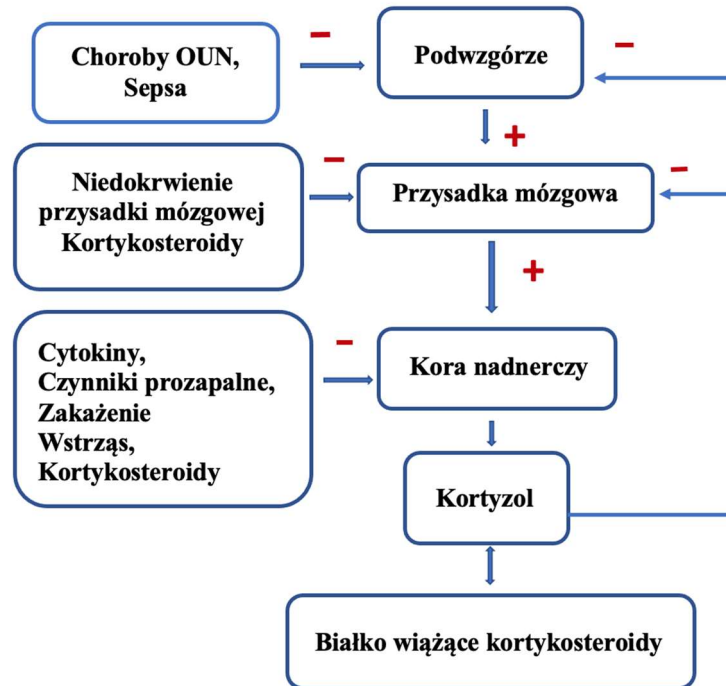
4.3.6. Układ wydzielania wewnętrznego

Sepsa powoduje rozregulowanie czynności układu wydzielania wewnętrznego. Wydzielanie gruczołów hormonalnych i poziomy hormonów ulegają znacznemu rozchwianiu.

Objawy sepsy również wynikają z zaburzeń hormonalnych. Podwzgórze i przysadka mózgowa są strukturami mózgowymi, które odpowiadają za kontrolę licznych procesów metabolicznych, w tym za aktywność hormonalną kory i rdzenia nadnerczy. Kora i rdzeń nadnerczy są jednymi z ważniejszych gruczołów hormonalnych, wydzielają glikokortykosteroidy, mineralokortykosteroidy i aminy katecholowe. W sepsie dochodzi do niewydolności gruczołów i zmniejszenia wydzielania substancji hormonalnych, co powoduje utratę kontroli organizmu nad równowagą wodno-elektrolitową i nad prawidłowym napięciem ścian naczyń krwionośnych [37].

Przysadka mózgowa wydziela wazopresynę, jest to stymulowane przez hipowolemię i hipotensję. We wstrząsie septycznym występuje niskie ciśnienie tętnicze i hipowolemia, jednak nie powoduje to wzrostu poziomu i aktywności wazopresyny i jej oczekiwanego wpływu na krążenie. Wynika to ze zwiększonego metabolizmu wazopresyny i stopniowego wyczerpywania się jej zasobów w przysadce mózgowej. Zmniejsza się też wrażliwość baroreceptorów na wazopresynę, co daje efekt wazoplegii i nasila objawy wstrząsu septycznego [38].

W podobny sposób dochodzi do zaburzeń wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH). Hormon ten stymuluje korę i rdzeń nadnerczy w drodze sprzężenia zwrotnego do wydzielania glikokortykosteroidów i mineralokortykosteroidów. W sepsie, z powodu działania wielu czynników, dochodzi do dysfunkcji osi regulacyjnej wydzielania. Pojawia się wtedy niedobór lub nadmiar kortyzolu [ryc. 4].

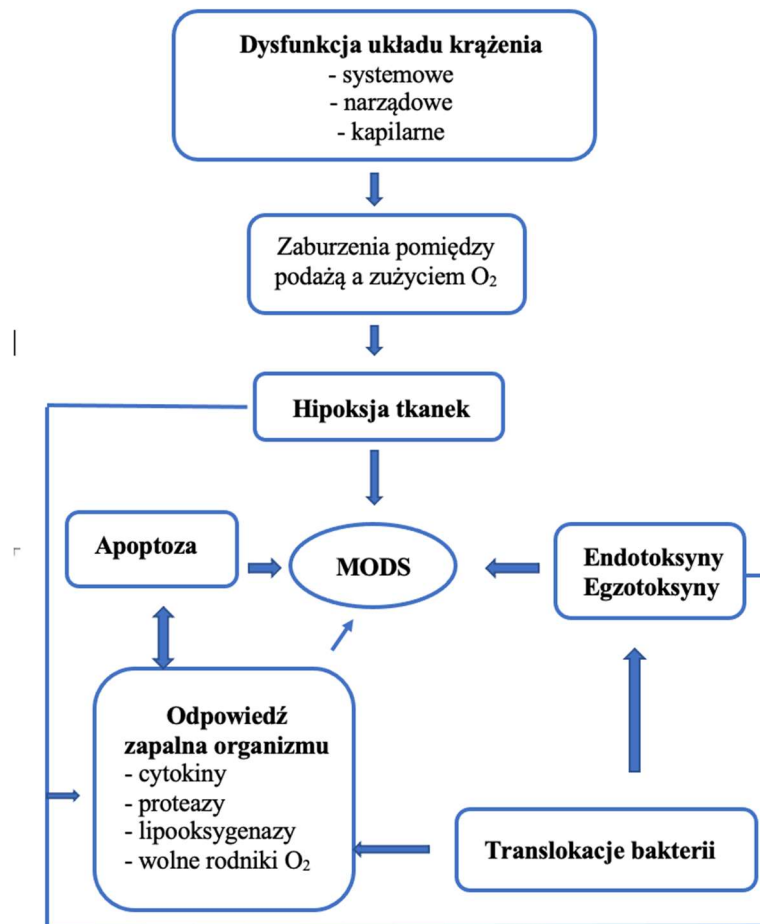


Ryc. 4 Oś regulacyjna wydzielania hormonów kory nadnerczy [37]
 (+ działanie stymulujące, - działanie hamujące)

4.4. Niewydolność wielonarządowa

Zespół niewydolności wielonarządowej (ang. *Multi organ dysfunction syndrome*, MODS) jest zaburzeniem funkcji więcej niż jednego z podstawowych układów organizmu. Dysfunkcje tych układów lub narządów mogą występować równolegle lub sekwencyjnie. Niewydolność narządu lub układu może pojawić się również, kiedy proces chorobowy nie toczy się w nim bezpośrednio. Najczęściej dochodzi do niewydolności układu krążenia i układu oddechowego, jednak często niewydolność dotyczy również układu pokarmowego, nerwowego, wątroby czy nerek [39].

Rozwój MODS jest związany z licznymi oddziaływaniami wewnątrz- i zewnątrzkomórkowymi, które są odpowiedzią organizmu na silną stymulację układu odpornościowego. Stymulacja ta może pochodzić od czynników infekcyjnych i nieinfekcyjnych [ryc. 5]. Głównym czynnikiem stymulującym rozwój MODS jest wstrząs z towarzyszącą hipoksją tkanek i narządów [39].



Ryc. 5 Patofizjologia niewydolności wielonarządowej w MODS [40]

5. Rozpoznanie sepsy

5.1. Objawy ogólne

Zespół objawów charakterystycznych dla początkowej fazy zakażenia, który może się rozwinąć w sepsę, jest nieswoisty i niespecyficzny. Oprócz klasycznych objawów SIRS (por. rozdział 2.2) mogą występować także objawy niespecyficzne, takie jak: osłabienie, złe samopoczucie, zaburzenia równowagi, zaburzenia świadomości i wiele innych. Stąd duży problem w postawieniu precyzyjnej diagnozy i umiejscowieniu początku sepsy w osi czasu.

Bardzo ważna jest wczesna identyfikacja pacjentów z podejrzeniem sepsy, dlatego przy badaniu pacjenta należy wziąć pod uwagę czynniki ryzyka, które predestynują chorego do grupy bardziej narażonej na sepsę. Czynnikiemami tymi są: podeszły wiek > 70. roku życia, deficyty odporności z różnych przyczyn, stan po zabiegach operacyjnych, zwłaszcza w pierwszych tygodniach, ciąża i połóg, stan po urazach i po rozległych uszkodzeniach powłok skórnych (oparzenia, odleżyny, pęcherze).

W badaniu fizykalnym pacjenta z podejrzeniem sepsy należy zwrócić uwagę na stan świadomości i jej zaburzenia, zwłaszcza jeżeli zmieniły się w ciągu kilku godzin. Ważne są również nowe objawy ze strony układu krążenia, czyli niskie skurczowe ciśnienie tętnicze < 90 mmHg, zaburzenia rytmu serca czy tachykardia > 120/min. Istotnym parametrem ze strony układu oddechowego jest częstość oddechów >25/min i konieczność stosowania biernej tlenoterapii dla utrzymania saturacji krwi > 90%. Uwagę należy również zwrócić na brak diurezy lub jej obniżenie do < 0,5ml/kg/godzinę oraz na temperaturę ciała chorego. Temperatura wskazująca na zagrożenie sepsą rośnie powyżej 38°C lub spada poniżej 36°C.

Szczególny problem w rozpoznaniu stanowi sepsa o niepełnoobjawowym przebiegu. Brak stałej konfiguracji objawów powoduje, że pomimo braku niektórych symptomów, zagrożenie wystąpieniem wstrząsu septycznego i dalszych powikłań jest bardzo duże. Na przykład u niektórych pacjentów może wystąpić znaczna kwasica mleczanowa, pomimo prawidłowych wartości ciśnienia tętniczego i może to być związane z opóźnionym klirensiem kreatyniny.

5.2. Badania laboratoryjne i mikrobiologiczne

Badania laboratoryjne w sepsie i we wstrząsie septycznym pozwalają na monitorowanie funkcji układów i narządów istotnych dla funkcjonowania organizmu. Rozwój choroby niesie za sobą zmianę parametrów laboratoryjnych i pośrednio pozwala na ustalenie kierunku terapii i ocenę skuteczności leczenia.

Najbardziej dostępnym badaniem oceniającym stan pacjenta i etap rozwoju choroby jest pomiar stężenia mleczanów. Mleczany są metabolitami glukozy wytwarzanymi w komórkach organizmu przy niewystarczającej podaży tlenu. Badanie to jest dostępne w większości analizatorów gazów i do jego oznaczenia wystarczy mikropóbka krwi (0,2ml). Stężenie mleczanów we krwi można wykorzystywać jako marker ustrojowej hipoperfuzji tkankowej i narządowej u pacjentów we wstrząsie. Stężenie mleczanów we krwi jest parametrem uwzględnionym w klinicznych kryteriach wstrząsu septycznego zdefiniowanych w SEPSIS– 3.

W badaniu przeprowadzonym przez Casserly i Philipsa w roku 2015 i opublikowanym w *Critical Care Medicine* stwierdzono, że utrzymujące się wysokie stężenie mleczanów we krwi (powyżej 4 mmol/l) istotnie zwiększa śmiertelność pacjentów w ciężkim stanie [41]. Podobnie we wnioskach z metaanalizy przeprowadzonej przez Liu i An w roku 2017 stwierdzono, że jest istotny związek pomiędzy podwyższonym stężeniem LAC u pacjentów w sepsie a śmiertelnością, która jest istotnie wyższa [42].

W rozpoznaniu sepsy pomocne są markery stanu zapalnego. Trwają poszukiwania idealnego markera sepsy, który pozwoli na postawienie diagnozy i monitorowanie przebiegu leczenia. Obecnie zaleca się jednoczesne oznaczanie kilku markerów z analizą zmian ich stężeń w przebiegu choroby.

Białka ostrej fazy są markerami, które potencjalnie mogą mieć zastosowanie w rozpoznawaniu i ocenie skuteczności leczenia sepsy. Białka te powstają w wątrobie pod wpływem interleukiny 6 (IL-6) i TNF α . Do białek ostrej fazy należą między innymi: białko C-reaktywne (ang. *C-reactive protein*, CRP), fibrynogen, haptoglobina, antytrypsyna.

CRP jest znane od lat 30. XX wieku. CRP jest niespecyficznym wykładnikiem zapalnym, wykorzystywanym w diagnostyce zapalenia i sepsy. W czasie ostrej fazy zapalenia CRP w ciągu kilku godzin może osiągnąć wartość przekraczającą normę o

kilkaset razy. Szczyt jego uwalniania następuje w około 40 godzin od początku infekcji. Według literatury, CRP jest obecnie najlepszym biomarkerem sepsy [43, 44].

Markerami stanu zapalnego są również takie białka, jak prokalcytonina i kopeptyna.

Prokalcytonina (PCT) jest prohormonem kalcytoniny. W warunkach fizjologicznych powstaje w komórkach C tarczycy. W czasie odpowiedzi zapalnej organizmu jest syntezowana przez makrofagi, monocyty i komórki wątrobowe. Miejscowa infekcja bakteryjna nie wywołuje znamienego wzrostu stężenia PCT w osoczu, natomiast znaczny jego wzrost występuje w uogólnionym zakażeniu bakteryjnym. Szczyt uwalniania PCT występuje w 24. godzinie od zakażenia [44].

Kopeptyna (CPT) jest peptydem należącym do układu wazopresyny, wydzielanym przez struktury podwzgórza. W badaniach wykazano, że wysokie stężenie CPT w osoczu może korelować ze stopniem nasilenia sepsy. Jednak wykazano również, że wysokie wartości CPT występują w przypadkach związanych nie z sepsą, a z ogólnie ciężkim stanem chorego [44, 45].

Istnieje również szereg czynników możliwych do oznaczania w laboratorium, które w mniejszym lub większym stopniu mogą być przydatne w diagnostyce sepsy. Czynniki te są powiązane z układem odpornościowym, a należą do nich m.in: IL-6, IL-8, IL-10, białko chemotaktyczne monocytów -1 (ang. *Monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1), presepsyna [46]. Wartość kliniczna tych substancji jest obecnie przedmiotem badań.

Bardzo ważnym elementem diagnostyki zakażenia i sepsy jest potwierdzenie obecności patogenu w badaniach mikrobiologicznych. Wskazane jest pobranie krwi do badania mikrobiologicznego w prawidłowy sposób, czyli z dwóch miejsc, każde z osobnego nakłucia żyły, jeszcze przed wdrożeniem empirycznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. W zależności od objawów klinicznych i domniemanej etiologii pobiera się również materiał do badania mikrobiologicznego z dróg oddechowych, mocz, płynu mózgowo-rdzeniowy, wydzielinę z ran.

W lokalizacji ogniska zakażenia dużą rolę odgrywają badania obrazowe. W zależności od objawów, wyników badań laboratoryjnych i badania fizykalnego, odpowiednim badaniem obrazowym ocenia się narządy i układy. Badania obrazowe, takie jak: USG, RTG, TK lub NMR, są obecnie szeroko dostępne i możliwe do wykonania w szpitalu prawie natychmiast.

5.3. Narzędzia do rozpoznawania i określania zagrożenia sepsą

5.3.1. Kryteria SIRS

Opisany wcześniej zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej (ang. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*, SIRS) z jego kryteriami nie powinien być traktowany jako rozpoznanie, ale jako obraz kliniczny zmian zachodzących w organizmie, spowodowanych różnymi czynnikami. Czynnikiemami tymi są między innymi: zakażenie, uraz, zabieg operacyjny, niezakaźna dysfunkcja narządu lub układu [2, 47].

Założeniem zdefiniowania SIRS przez członków konferencji ACCP/SCCM z 1991 roku było określenie zagrożenia sepsą przez stworzenie prostych kryteriów, pozwalających na wskazanie ryzyka rozwinięcia się sepsy u pacjentów i tym samym na ich skuteczną selekcję i leczenie.

Innym celem zakreślenia kryteriów SIRS było sformułowanie definicji początku sepsy w celu standaryzacji badań klinicznych i ich porównywania.

SIRS i jego kryteria od momentu ich zdefiniowania wywołują dużo kontrowersji. Podnosi się fakt, że kryteria SIRS są zbyt szerokie, aby na ich podstawie oceniać ryzyko powikłań [48, 49]. Badanie przeprowadzone w 1995 roku przez Didier Pitteta potwierdza ten fakt. Badanie oceniało kryteria SIRS u pacjentów chirurgicznych przyjmowanych na OIT. Wykazano, że 98% pacjentów spełnia kryteria pozwalające na kwalifikację SIRS [50]. Z kolei James Andrew Stephenson w 2010 roku opublikował badanie, w którym powiązał prognozowanie z poszczególnymi kryteriami SIRS. W pracy tej wykazano, że najsilniejszy związek z przyszłymi powikłaniami septycznymi ma częstość oddechów, mniej swoista jest liczba leukocytów, a najmniej swoista-temperatura ciała [51].

Duże badanie kliniczne wykonane przez zespół Matthew Churpek'a, którego wyniki opublikowano w 2015 roku, oceniało wartość prognostyczną kryteriów SIRS w diagnostyce sepsy u wszystkich pacjentów przyjmowanych do szpitala. W latach 2008-2013 zbadano prawie 270 tysięcy chorych, przyjętych do kilku szpitali w USA. Wyniki pokazały, że 47% pacjentów przy przyjęciu miało dwa i więcej objawów będących kryteriami SIRS, natomiast 14% miało jeden objaw. Najważniejszym wnioskiem z badania była niepraktyczność kryteriów SIRS jako narzędzia przesiewowego do rozpoznawania sepsy [52].

Łatwość i prostota stosowania kryteriów SIRS w codziennej praktyce klinicznej powoduje jednak, że jest ona stosowana jako skala prognostyczna. Udowodniono też jej dobrą korelację ze skalami skomplikowanymi i bardziej szczegółowymi, takimi jak: APACHE II, APACHE III (ang. *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*), SAPS (ang. *Simplified Acute Physiology Score*), SOFA. Zastosowanie kryteriów SIRS pozwala na wprowadzenie szybkiej selekcji pacjentów, których należy objąć bardziej szczegółowym nadzorem i u których należy poszerzyć diagnostykę [53].

5.3.2. Skale EWS, NEWS i MEWS.

Skala wczesnego ostrzeżenia (ang. *Early Warning Scale*, EWS) została zaproponowana do stosowania w 1997 roku przez zespół lekarzy z Norfolk w Wielkiej Brytanii. Skala opierała się na prostych parametrach fizjologicznych i przypisanych im odpowiednich wartościach punktowych [54]. Wynik ≥ 5 punktów był powiązany ze wzrostem śmiertelności i większym prawdopodobieństwem przyjęcia chorego na OIT [tab. 2].

Punkty → Parametry	3	2	1	0	1	2	3
Częstość oddechów (/min)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 24
Saturacja O₂ (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Tlenoterapia bierna		TAK		NIE			
Temperatura ciała (°C)	≤ 35		35,1-36	36,1-38	38,1-39	≥ 39,1	
Ciśnienie tętnicze skurczowe (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Częstość akcji serca (/min)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Stan świadomości				A			V P lub U

Tabela 2 Skala EWS (Early Warning Score) [54]

Objaśnienia:

A - alert (czuwający), V – voice reaction (reakcja na głos), P – pain reaction (reakcja na ból), U – unresponsive (bez kontaktu)

≤ 2 pkt – stan stabilny, minimalna częstotliwość obserwacji co 12 godzin

3-5 pkt – częstotliwość obserwacji co 4 godziny, badanie przez lekarza w ciągu 1h

6 pkt – częstotliwość obserwacji co 4 godziny, badanie przez lekarza w ciągu 30 min

7-8 pkt – konieczna obserwacja co godzinę, ocena przez zespół interwencyjny

≥ 9 pkt – wymagane ciągłe monitorowanie parametrów fizjologicznych,
konieczne wezwanie zespołu intensywnej terapii

Zadaniem skali było wychwycenie zagrażającego pogorszenia się stanu pacjenta. Jest to skala do wdrożenia przez personel medyczny na każdym oddziale szpitalnym. Ważnym elementem wprowadzenia skali było odpowiednio szybkie rozpoczęcie adekwatnego postępowania na podstawie narastania punktacji EWS. Punkty wyliczone w trakcie powtarzanego badania służą kwalifikacji pacjenta do bardziej intensywnego nadzoru lub do wezwania zespołu wczesnej interwencji (zespół wczesnego reagowania, ZWR). Skala EWS i jej modyfikacje: narodowa skala wczesnego ostrzegania (ang. *National Early Warning Score* NEWS) oraz modyfikowana skala wczesnego ostrzegania (ang. *Modified Early Warning Score* MEWS), są obecnie powszechnie

stosowane w wielu krajach Europy, także w Polsce, jako kryterium pomocnicze w działaniu ZWR. W skali MEWS dodatkowym parametrem ocenianym jest diureza w ml/h, a w skali NEWS dodatkowym parametrem jest ocena saturacji z tlenoterapią lub bez.

Po wprowadzeniu ww. skal do praktyki klinicznej, w roku 1998 w kilku szpitalach w Wielkiej Brytanii zespół Petera McQuillana przeprowadził badanie kliniczne, które miało na celu ocenę opieki nad pacjentami kwalifikowanymi do przyjęcia na OIT. Do oceny pacjentów stosowano w przybliżeniu kryteria skali EWS, czyli kryteria oddechowe, krążeniowe i ocenę świadomości. Wykazano, że prawie 41% przyjęć na OIT można było uniknąć, gdyby interwencje podjęto wcześniej w oddziałach, skąd pacjenci byli kierowani do OIT. Natomiast 69% pacjentów przyjęto na OIT zbyt późno, czyli w rozwiniętej fazie ciężkiej choroby [55].

Szereg badań przeprowadzonych w następnych latach potwierdził przydatność skali EWS i jej modyfikacji NEWS i MEWS do oceny pacjentów w momencie ich przyjmowania do szpitala. W roku 2001 Christian Peter Subbe z zespołem wykazał, że na podstawie wstępnych wyników EWS, przeprowadzonych w chwili przyjęcia chorych do szpitala, można było powiązać ich dalsze losy w aspekcie pogorszenia ich stanu, śmiertelności, jak i poprawy stanu ogólnego [56].

W roku 2016 Mahableshwar Albur z zespołem przeprowadził badanie, w którym ocenił przydatność skali EWS w prognozowaniu i ocenie ciężkości stanu u pacjentów w sepsie spowodowanej bakteriami Gram-ujemnymi. Punkty w skali EWS oceniane w 0., 1. i kolejnych dobach leczenia były istotnie wyższe u pacjentów, którzy zmarli do 28 dni od chwili przyjęcia do szpitala. Badanie wykazało także, że stopniowy wzrost punktacji o 2 w skali EWS, w ciągu 48 godzin od przyjęcia do szpitala, wiązał się ze złym wynikiem leczenia [57].

5.3.3. Skala SOFA i qSOFA

W roku 2016 w JAMA opublikowano wyniki prac zespołu powołanego w roku 2014 przez European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) oraz Society of Critical Care Medicine (SCCM). Sformułowano wtedy nową definicję sepsy, jak również kryteria, służące identyfikacji pacjentów, u których rozwijała się sepsa. Po dwuletnich badaniach zespół zarekomendował znaną już wcześniej skalę SOFA [tab. 3].

Przyjęto, że niewydolność narządów pojawia się w zakażeniu, jeżeli nastąpi wzrost w punktacji SOFA ≥ 2 punkty [4, 58].

W badaniu, po którym wprowadzono skalę SOFA do powszechnego użytku w 1996 roku wykazano, że wzrost o 2 punkty jest powiązany ze wzrostem śmiertelności o około 10% u pacjentów z rozpoznaniem zakażeniem [59].

Skala SOFA, z powodu dużej ilości parametrów oznaczanych z użyciem metod inwazyjnych, jest użyteczna w warunkach OIT i jest stosowana do oceny niewydolności narządowych.

UKŁAD	PUNKTY				
	0	1	2	3	4
Oddechowy PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Moczowy Kreatynina (μmol/l)	≤110	110-170	171-299	300-440 Diureza ≤500ml/d	>440 Diureza <200ml/d
Wątroba Bilirubina (μmol/l)	≤20	20-32	33-101	102-204	>204
Krażenie Hipotensja	Norma	MAP <70mmHg	DOP ≤5γ DOB dowolna dawka	DOP >5γ lub ADR ≤ 0,1γ lub NOR ≤ 0,1γ	DOP > 15γ lub ADR >0,1γ lub NOR >0,1γ
Liczba płytek krwi	>150tys	≤150tys	≤100tys	≤50tys	≤20tys
Nerwowy GCS (pkt)	15	13-14	10-12	6-9	<6

Tabela 3 Skala SOFA [59]

Objaśnienia:

MAP – średnie ciśnienie tętnicze, DOP – dopamina, DOB – dobutamina, ADR – adrenalina, NOR-noradrenalina, $\gamma = \mu\text{g}/\text{kg m.c.}/\text{min}$, PaO₂/FiO₂ – stosunek ciśnienia parcjalnego tlenu w surowicy do stężenia tlenu w mieszance oddechowej, GCS – skala Glasgow

Zespół badawczy powołany przez ESICM i SCCM, który opracował nową definicję sepsy, zaproponował nową uproszczoną skalę opartą na prostych parametrach możliwych do oceny we wszystkich oddziałach szpitalnych poza OIT. Skala qSOFA oparta jest na modelu badawczym, zawierającym 3 parametry, mające znaczenie prognostyczne u chorych z podejrzeniem zakażenia lub w stanie zakażenia [tab. 4]. W interpretacji wyników według skali qSOFA wynik ≥ 2 punkty wskazuje na niekorzystne

rokowanie czy konieczność przekazania na OIT pacjentów z leczonym już zakażeniem, jak również ryzykiem zgonu [58].

Parametr	Punktacja
częstość oddechu $\geq 22/\text{min}$	1
ciśnienie tętnicze skurczowe $\leq 100 \text{ mmHg}$	1
zaburzenia świadomości GCS $\leq 13\text{p}$	1

Tabela 4 Skala qSOFA [58]

Objaśnienia: GCS – skala Glasgow

Skala ta jednak nie służy do rozpoznania sepsy, a jedynie do wskazania zagrożenia i ryzyka rozwinięcia sepsy. Jest ona zalecana jako przesiewowe narzędzie „alarmowe” do identyfikowania potencjalnych chorych z sepsą w oddziałach szpitalnych poza OIT. Parametry oceniane w tej skali są niespecyficzne dla sepsy i mogą występować u chorych z innymi schorzeniami, takimi jak niewydolność krążenia, zatorowość płuc czy wstrząs, dlatego wymaga ona walidacji.

Zwrócono też uwagę na kryterium zaburzeń świadomości i podkreślono, że nie ma większego znaczenia dokładne wyliczenie punktacji w skali GCS, a wystarczy jedynie wskazać zaburzenia równe lub mniejsze, niż stan świadomości równoważny 13pkt. GCS.

Jeżeli weźmie się pod uwagę ograniczenia pełnej skali SOFA, propozycja uproszczonej skali była cennym uzupełnieniem diagnostyki do stosowania przy łóżku chorego na oddziałach szpitalnych poza OIT. Dodatkową zaletą była prostota i możliwość stosowania przez pielęgniarki i ratowników medycznych.

Po wprowadzeniu skali qSOFA pojawiło się szereg badań, w których poddawano ocenie tę nową skalę i porównywano jej wartość z kryteriami SIRS.

Badanie opublikowane w „Chest” w roku 2017, oceniało przydatność kryteriów SOFA, qSOFA, SIRS, jak i definicje SEPSIS 2 i SEPSIS 3 u pacjentów z zakażeniami w warunkach oddziału ratunkowego (ang. *Emergency Department*, ED). Wyniki badania oceniły kryteria SIRS we wczesnej fazie choroby jako silnie powiązane z niewydolnością narządów i z wysoką śmiertelnością, występującą w następstwie sepsy. Ocena skali qSOFA > 2 punktów wykazała jej wysoką czułość, natomiast słabą

specyficzność i zasugerowano ograniczenie jej przydatności do oceny przyłożkowej pacjentów na oddziałach szpitalnych, ale nie na ED [60].

Wyniki badań, podczas których oceniano skalę qSOFA i kryteria SIRS w warunkach ED w Szwajcarii i Hiszpanii, ukazały się w *Journal of Thoracic Disease* w 2017 roku i w *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation and Emergency Medicine*. Badania miały charakter retrospektywny i obejmowały pacjentów z czynnym zakażeniem i oceniały możliwość rozpoznania u nich sepsy oraz stopień ich zagrożenia powikłaniami i śmiertelnością [61, 62].

W badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii wykazano, że oceniane narzędzia (skala qSOFA i kryteria SIRS) do rozpoznawania sepsy w warunkach ED były nieoptymalne. Określono, że skala qSOFA cechuje się zbyt wysoką czułością, natomiast zbyt słabą swoistością w aspekcie diagnozy sepsy, szczególnie w przypadkach przedszpitalnych [61].

Z kolei w badaniu klinicznym z Hiszpanii oceniano skalę qSOFA i kryteria SIRS, wiążąc je z powikłaniami narządowymi i śmiertelnością. Wykazano, że skala qSOFA w wartościach równych i większych od 2 punktów ma wysoką, ponad 90% swoistość w przewidywaniu dysfunkcji narządów i śmiertelności. Natomiast kryteria SIRS ujawniły większą czułość w przewidywaniu niewydolności narządowych i śmiertelności (72%) niż skala qSOFA (29%). Badanie wykazało również, że identyfikowano pacjentów z wysokim narażeniem na niewydolność narządów i śmierć pomimo niskiego wyniku < 2p w skali qSOFA. Wiązało się to z inną formą dysfunkcji narządów, nieoceniającą przez skalę qSOFA (np. z hipoksemią, niewydolnością nerek, koagulopatią czy hiperbilirubinemią) [62].

W latach 2016-2017 w Brazylii Rodrigo de Freitas Garbero z zespołem przeprowadził badanie, podczas którego autorzy oceniali skale qSOFA i SOFA na ED u pacjentów z podejrzeniem infekcji. Badanie było retrospektywne i objęło 184 pacjentów, a badano relacje pomiędzy skalami a wartością diagnostyczną, czułością i prognozowaniem. Badanie wykazało, że dodatni wynik w skali qSOFA przy przyjęciu chorego do szpitala miał niską czułość w przewidywaniu umieralności (56%). Jednak po upływie 24 godzin hospitalizacji czułość skali qSOFA w przewidywaniu śmiertelności wyniosła 91%. W ocenie wyników zwrócono też uwagę na niską czułość skali qSOFA w przypadkach konieczności zastosowania mechanicznej wentylacji, oceniono ją na 53% przypadków [63].

Porównanie skal qSOFA i SOFA wykazało większą wartość skali SOFA, co było zgodne z założeniami określonymi w SEPSIS 3. Przewidywanie śmiertelności, konieczności leczenia na OIT czy zastosowania wentylacji mechanicznej było znacząco korzystniejsze w skali SOFA. Oczywiście wystąpił szereg problemów w ocenie wszystkich kryteriów skali SOFA na ED, co nie wystąpiło w przypadku skali qSOFA [63].

Duże badanie kliniczne zostało przeprowadzone przez Olivera Redferna i jego zespół w latach 2010 -2016. Wyniki opublikowano w roku 2018 w Critical Care Medicine. Zgromadzono dane prawie 250 tysięcy pacjentów przyjętych do szpitala. Porównano skuteczność skali qSOFA i skali NEWS u pacjentów z infekcjami, przyjmowanych na oddziały szpitalne z wyłączeniem OIT. Oceniono śmiertelność szpitalną z uwzględnieniem zgonów przed upływem 24 godzin od przyjęcia, zgonów do 3 doby leczenia i całkowitej liczby zgonów.

Wynik badania wskazał na wyższą wartość skali NEWS w prognozowaniu złego wyniku leczenia – śmierci pacjenta w porównaniu ze skalą qSOFA. Badacze zasugerowali weryfikację zaleceń ustaleń konferencji SEPSIS 3 [65].

Wspomniany wcześniej Matthew Churpek [52] z zespołem badaczy opublikował w Critical Care Medicine w roku 2017 badanie, które przeprowadził w latach 2008-2016 w ośrodku akademickim w Wisconsin w USA wśród pacjentów przyjmowanych do szpitala. W momencie przyjęcia chorego na oddział szpitalny inny niż OIT, oceniano go w różnych skalach lub w kryteriach oceny. Po kilku dniach weryfikowano pierwotne wyniki, stosując te same narzędzia diagnostyczne. Oceniano skale SOFA, qSOFA, skale EWS (NEWS i MEWS) oraz kryteria SIRS. Po upływie 48 godzin dzielono pacjentów na grupy według następujących kryteriów: dodatniego jakiegokolwiek posiewu bakteriologicznego, dodatniego posiewu bakteriologicznego krwi, dodatnich posiewów z koniecznością zastosowania antybiotyku. Pacjentów poddanych antybiotykoterapii oceniano szczegółowo z wykorzystaniem skal i kryteriów. Stanowili oni 31% populacji poddanej badaniu. Kryteria sepsy spełniło 20% pacjentów. Po ocenie zastosowanych skal i kryteriów stwierdzono, że najdokładniejsze w przewidywaniu sepsy były skale NEWS, MEWS oraz qSOFA. Kryteria SIRS oceniono jako najmniej dokładne [65].

W roku 2018 ukazały się w Chest wyniki metaanalizy, porównujące kryteria SIRS i skalę qSOFA w diagnostyce sepsy i przewidywaniu śmiertelności w sepsie. Autorzy badania, zgodnie z kryteriami metaanalizy, w latach 2016-2017 przeanalizowali bazy danych, uzyskując dane prawie 300 tysięcy pacjentów. Metaanaliza czułości w

rozpoznaniu sepsy porównująca skalę qSOFA i kryteria SIRS była na korzyść SIRS (57,6% do 79,3%). Z kolei skala qSOFA wykazała nieco lepszą swoistość niż kryteria SIRS w przewidywaniu sepsy. W ocenie śmiertelności szpitalnej w sepsie badanie wskazało skalę qSOFA jako korzystniejszy predyktor [66].

Wydane w roku 2021 rekomendacje Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021 w części dotyczącej skali qSOFA opierają się na wynikach badań opublikowanych w latach 2018 - 2019. Wyniki tych badań wskazały na skalę NEWS jako najdokładniejszą w przewidywaniu rozwinięcia się zakażenia u pacjentów przyjmowanych do szpitala, skala qSOFA i kryteria SIRS miały najmniejszą dokładność [6].

W Critical Care Exploration w roku 2019 ukazała się metaanaliza przeprowadzona przez Velmę Herwanto z zespołem oceniająca ponad 716 tysięcy chorych w 120 badaniach [67]. Celem metaanalizy było sprawdzenie, jak skala qSOFA, w porównaniu z kryteriami SIRS, przewiduje wyniki leczenia sepsy. Oceniano: śmiertelność w sepsie, wydolność narządów, przyjęcie na OIT i długość pobytu na OIT. Wyniki badań zakwalifikowanych do oceny w metaanalizie musiały zawierać wyliczone pole pod krzywą (AUC ROC) oraz czułość i swoistość [64]. W analizie AUC ROC w przewidywaniu śmiertelności w sepsie skala qSOFA okazała się korzystniejsza niż kryteria SIRS. Analiza swoistości w przewidywaniu śmiertelności w sepsie także wskazała na skalę qSOFA jako korzystniejszą od kryteriów SIRS. Odwrotny wynik natomiast uzyskano w ocenie czułości, wskazując na większe korzyści kryteriów SIRS. We wnioskach przeprowadzonego badania stwierdzono, że pomimo prostoty skala qSOFA ma słabe strony w prognozowaniu śmiertelności, jak również w rozpoznaniu sepsy, tak jak kryteria SIRS i oba te narzędzia należy stosować z marginesem ostrożności i ograniczonym zaufaniem [67].

6. Założenia i cel pracy

W wieloprofilowym szpitalu specjalistycznym, który ma w swoich strukturach OIT, funkcjonuje wiele oddziałów o profilu zachowawczym oraz zabiegowym. Pacjenci tych oddziałów są leczeni z różnym skutkiem. Często następuje wyczerpanie możliwości terapeutycznych i pogorszenie stanu pacjenta. Wtedy konieczna jest pilna konsultacja, najczęściej z zakresu intensywnej terapii i interwencja terapeutyczna. Skutkiem takiej konsultacji jest przeważnie decyzja o przekazaniu chorego na OIT.

Duża część tych konsultacji jest związana z zakażeniem i powikłaniami zakażeń, głównie z sepsą. W takich przypadkach bardzo ważna jest odpowiednio wczesna identyfikacja objawów, które mogą świadczyć o rozwijającej się sepsie. Przeoczenie objawów i opóźnienie interwencji mogą doprowadzić do wystąpienia wstrząsu septycznego i zgonu pacjenta.

Najczęstszą przyczyną pogorszenia stanu chorego są zakażenia układu oddechowego, układu moczowego i procesy zapalne w obrębie jamy brzusznej. W przypadkach deficytu odporności, podeszłego wieku pacjenta czy wielu chorób współistniejących, sepsę i wstrząs septyczny może wywołać także każda inna infekcja.

Do wczesnej identyfikacji zagrożenia sepsą i wstrząsem septycznym u pacjentów hospitalizowanych poza OIT najkorzystniejsze są proste narzędzia diagnostyczne w postaci skal punktowych oceniających podstawowe objawy kliniczne. Jedną z tych skal jest opisywana wcześniej skala qSOFA.

Skala qSOFA, zgodnie z założeniami określonymi przy jej wprowadzeniu do praktyki klinicznej, nie była przewidziana do rozpoznawania sepsy. Miała ona wskazywać zagrożenie i być sygnałem alarmowym dla możliwego pogorszenia stanu pacjenta. Parametry i objawy oceniane w ww. skali są ogólne i niespecyficzne dla sepsy, ale potencjalnie mogą być użyteczne w przewidywaniu wystąpienia sepsy.

Głównym celem pracy jest ocena przydatności skali qSOFA w porównaniu z kryteriami SIRS we wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych sepsą/wstrząsem septycznym, przyjmowanych do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) oraz leczonych w oddziałach szpitalnych poza OIT.

Ponadto analizowane będą cele szczegółowe:

- przydatność skali qSOFA ≥ 2 pkt. oraz SIRS ≥ 2 kryteria w prognozowaniu hospitalizacji na OIT > 3 dni,
- wpływ oceny w skali qSOFA ≥ 2 pkt. oraz SIRS ≥ 2 kryteria na śmiertelność na OIT/śmiertelność 28-dniową,
- próba znalezienia najkorzystniejszej kombinacji powiązania parametrów qSOFA, SIRS i parametrów laboratoryjnych w przewidywaniu zagrożenia sepsą,
- wyniki leczenia i czas hospitalizacji na OIT w powiązaniu ze skalą qSOFA,
- ocena statystyczna danych demograficznych grup badanych w powiązaniu z sepsą,
- czynniki etiologiczne sepsy i wstrząsu septycznego oraz punkt wyjścia zakażenia w badanych grupach chorych,
- powiązanie skali qSOFA, skali SOFA i parametrów krytycznych ze śmiertelnością na OIT pacjentów grup badanych,
- analiza *a posteriori* aspektów praktycznych stosowania skali qSOFA na oddziałach szpitalnych i w działaniu ZWR.

7. Materiał i metodyka badań

7.1. Miejsce realizacji badań

Na przeprowadzenie badania klinicznego uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Opolskiej Izby Lekarskiej. Uchwałą nr 257 z dnia 19.10.2017 roku Komisja Bioetyczna wyraziła zgodę na realizację badania. Badanie przeprowadzono zgodnie z zasadami Deklaracji Helsińskiej oraz zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej (*Good Clinical Practice* GCP).

Badanie kliniczne zostało przeprowadzone w Uniwersyteckim Szpitalu Klinicznym (USK) w Opolu. USK w Opolu, dawniej Wojewódzkie Centrum Medyczne jest dużym wieloprofilowym szpitalem, który od 2014 roku funkcjonuje jako Centrum Urazowe. W strukturze szpitala jest 16 oddziałów o profilu zachowawczym oraz zabiegowym, które mają do dyspozycji ponad 600 łóżek szpitalnych.

Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAiT) USK w Opolu dysponuje 11 stanowiskami intensywnej terapii. Rocznie leczonych jest tam około 450 pacjentów. Na OiT leczeni są pacjenci po rozległych zabiegach operacyjnych, chorzy z sepsą, z niewydolnościami narządowymi, po urazach wielonarządowych i inni. Często są przyjmowani pacjenci z innych szpitali.

7.2. Kwalifikacja do badania i kryteria wyłączenia z badania

Do badania kwalifikowano pacjentów hospitalizowanych na: OAiT, Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), Oddziale Urologii (URO), Oddziale Chorób Wewnętrznych (WEW), Oddziale Kardiologii (KAR), Oddziale Chirurgii Urazowo-Ortopedycznej (CHUO), Oddziale Chirurgii Ogólnej i Naczyniowej CHO). Do badania włączani byli także pacjenci przekazywani na OiT bezpośrednio z innych szpitali.

Badanie kliniczne miało charakter obserwacyjny i przeprowadzono je w dwóch częściach – retrospektywnej (grupa I) i prospektywnej (grupa II). Grupę I wyłoniono po analizie dokumentacji szpitalnej chorych leczonych na OiT w latach 2016 - 2018. Do grupy II byli kwalifikowani chorzy leczeni w okresie od grudnia 2017 r. do marca 2019 r. na oddziałach szpitalnych USK (poza OiT) z podejrzeniem dysfunkcji narządowych spowodowanych zakażeniem.

W grupie I (retrospektywnej) nie uzyskiwano zgody chorych na gromadzenie danych. W grupie II (prospektywnej) zgodę odnotowywano w przypadku zachowanej świadomości chorego.

W obu grupach, w protokole badawczym odnotowywano parametry pozwalające na wyliczenie skali qSOFA, SIRS i SOFA (por. rozdz. 5.3.). Ponadto odnotowywano wybrane parametry laboratoryjne, dane mikrobiologiczne, dane z wywiadu oraz wynik leczenia na OIT. W grupie retrospektywnej (grupa I) parametry te były dostępne w dokumentacji dotyczącej obserwacji lekarskich i pielęgniarskich oraz w wynikach badań laboratoryjnych. W grupie prospektywnej (grupa II) parametry te uzyskiwano z bezpośredniej oceny stanu klinicznego oraz aktualnych wyników badań laboratoryjnych, co umożliwiała szybką identyfikację tych chorych i kwalifikację do badania. Prostota oceny w skali qSOFA pozwalała na dołączenie, poza lekarzami, także pielęgniarek do zgłoszeń pacjentów do oceny kwalifikacyjnej. Kluczowa dla zgłoszeń była dynamika zmian w ocenianych parametrach, czyli wszystkie zmiany o charakterze nagłym: zaburzenia świadomości (dla uniknięcia błędu przyjęto w skali GCS istotne spadki poniżej 12 pkt. GCS), obniżenie ciśnienia tętniczego skurczowego poniżej 100 mmHg i wzrost liczby oddechów powyżej 22/minutę.

Kryteriami wyłączenia z badania były:

- w grupie I: braki danych w dokumentacji uniemożliwiające wyliczenie qSOFA, SIRS, SOFA
- w grupie II: brak zgody chorego na udział w badaniu
- w obu grupach
 - zaburzenia świadomości, tachypnoe, obniżenia ciśnienia tętniczego nie spowodowane potencjalnym zakażeniem (np. stan po udarze mózgu, choroba obturacyjna płuc, czy przewlekła niewydolność krążenia)
 - stany po zabiegach operacyjnych (do 3 doby),
 - choroby przewlekłe w stadium terminalnym,
 - brak odpowiedzi na leczenie w przypadkach nieodwracalnych uszkodzeń narządów lub układów (np. marskość wątroby, choroba nowotworowa w stadium rozsiewu, schyłkowa postać kardiomiopatii,
 - stany po nagłym zatrzymaniu krążenia (NZK) ze skuteczną resuscytacją,
 - urazy pojedyncze i mnogie,

- zaburzenia parametrów, które utrzymywały się dłużej niż 3 doby
- przemijający, ustępujący samoistnie charakter zaburzeń.
- ostre zespoły wieńcowe po zaopatrzeniu zabiegowym – plastyce naczyń wieńcowych (do 3 dni po zabiegu).

7.3. Grupa badawcza I (retrospektywna)

Jak wspomniano wyżej, dane do grupy I były gromadzone w oparciu o analizę dokumentacji szpitalnej i danych z systemu informatycznego szpitala na OAiT USK w Opolu w latach 2016-2018.

Na podstawie analizy dokumentacji, na użytek badania wyodrębniono populację chorych, których po uwzględnieniu wszystkich kryteriów badania zakwalifikowano do grupy I. Z dokumentacji medycznej zostały uzyskane dane z chwili przyjęcia pacjenta na OIT, niezbędne do obliczenia punktacji w skali SOFA. Równolegle były odnotowywane dane będące kryteriami SIRS. Na podstawie analizy dokumentacji z oddziałów poza OIT określana była również punktacja w skali qSOFA, wyliczona w chwili przyjęciu pacjenta na OIT.

Dane laboratoryjne pobrane z dokumentacji w chwili przyjęcia na OIT, takie jak leukocytoza i stężenia LAC, CRP i PCT, określiły dodatkowo stan pacjenta w momencie rozpoczęcia leczenia. Odnotowany był także punkt wyjścia zakażenia, czynnik etiologiczny wywołujący zakażenie, choroby współistniejące (guzy łagodne przebiegające z immunosupresją, nowotwory krwi, stan po przeszczepie narządów łagodych, choroby autoimmunologiczne, HIV, leczenie immunosupresyjne, przewlekły alkoholizm, niedożywienie, niewydolność nerek, niewydolność wątroby), ilość dni leczenia na OIT oraz jego wynik - zgon lub wypis.

Korzystano z jednolitej prowadzonej dokumentacji pacjentów leczonych na OIT, jak również z danych z systemu informatycznego szpitala. Jakość danych z dokumentacji papierowej i z systemu informatycznego szpitala pozwoliła na ich wykorzystanie w badaniu w pełnym zaplanowanym zakresie.

7.4. Grupa badawcza II (prospektywna)

Do Grupy II byli kwalifikowani dorośli chorzy obojga płci, po uzyskaniu świadomej pisemnej zgody (załącznik nr 1), leczeni na oddziałach szpitalnych USK w Opolu (poza OIT), z podejrzeniem dysfunkcji narządowych spowodowanych zakażeniem. U chorych tych, dwa razy na dobę (w godzinach 6:00-12:00 oraz 18:00-24:00), była prowadzona ocena w skali qSOFA i według kryteriów SIRS przez lekarza leczącego w oddziale macierzystym. Do badania był kwalifikowany każdy pacjent, który w skali qSOFA uzyskiwał ≥ 2 punkty. W takiej sytuacji lekarz oddziału macierzystego zgłaszał chorego lekarzowi realizującemu niniejszy projekt badawczy.

Pacjent, którego leczenie nadal było kontynuowane w oddziale zgłaszającym, był także nadzorowany przez lekarza realizującego niniejszy projekt badawczy. Dwa razy dziennie, w podanych wyżej ramach czasowych, był odnotowywany wynik w skali qSOFA i według kryteriów SIRS (nadzór nad pacjentem i jego leczenie na oddziale zgłaszającym były wspomagane przez lekarza z OAiIT - wizyta była przeprowadzana dwukrotnie w określonych wyżej ramach czasowych i natychmiast w przypadku nagłej zmiany stanu pacjenta).

Pacjent, zakwalifikowany do grupy badawczej z SOR, był zgłaszany lekarzowi realizującemu niniejszy projekt badawczy na etapie segregacji. Pacjenta przejmował następnie lekarz oddziału (poza OIT), do którego chory zostawał przyjęty z SOR. Jeżeli pacjent był przyjmowany na OIT, opiekę nad nim na SOR przejmował anestezjolog. Objęty takim badaniem pacjent miał w protokole badawczym zaznaczenie SOR

W przypadku przyjęcia chorego na OIT określony był jego stan z wykorzystaniem skali SOFA i stawiane rozpoznania sepsy.

W okresie prowadzenia badań szybko okazywało się, że przejęcie opieki nad pacjentem zakwalifikowanym do grupy II wiązało się z koniecznością przyjęcia do leczenia na OIT. Stąd większość pacjentów grupy II była przyjmowana na OIT w 1. – 2. dobie obserwacji. Oczywiście, miało to również związek z progresją objawów i pogarszaniem się stanu pacjenta, ale rzeczywista intensyfikacja leczenia mogła się odbywać tylko na OIT.

Badania laboratoryjne (leukocytoza, stężenia CRP, PCT i LAC) oznaczane w 1. dobie leczenia na OIT uzupełniały dane uzyskane z wyliczenia skali SOFA i pozwalały na bardziej precyzyjną ocenę stanu pacjenta.

Dokumentowany był również czas i wynik leczenia na OIT (wypis lub zgon). W oddziale macierzystym (zgłaszającym pacjenta), w przypadku nieprzyjęcia na OIT, pomimo osiągnięcia wyniku w skali qSOFA ≥ 2 , w dokumentacji zaznaczano powód decyzji o niezakwalifikowaniu do leczenia na OIT, jak również informację, czy pacjent przeżył czy nie.

7.5. Zespół Wczesnego Reagowania

W 2017 roku USK w Opolu został zgłoszony do programu wdrożeniowego Zespołu Wczesnego Reagowania (ZWR) organizowanego przez Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w ramach projektu UE „Wsparcie szpitali we wdrażaniu standardów jakości i bezpieczeństwa opieki” [68].

Po okresie przygotowawczym, w czerwcu 2018 roku, już w trakcie realizacji niniejszego projektu badawczego, w USK w Opolu powołano ZWR. Zespół ten rozpoczął interwencje w szpitalu na wezwanie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego wszystkich oddziałów szpitalnych poza OIT. Personel ZWR rekrutowany był spośród lekarzy i pielęgniarek OIT. Kryteria wezwania ZWR obejmowały parametry skali qSOFA. Wezwany ZWR koordynował diagnostykę, opiekę i terapię pacjenta w sposób sformalizowany, opisany w procedurze ZWR. Należy podkreślić, że powołanie ZWR nie tylko poprawiło jakość opieki nad pacjentami szpitala, ale także usprawniło kwalifikowanie chorych do niniejszego projektu w jego końcowej fazie.

7.6. Protokół badawczy

Wszystkie dane pacjentów pozyskiwane dla celów badania były odnotowywane w protokole badawczym (załącznik nr 2).

W części ogólnej protokołu znalazły się informacje identyfikujące pacjentów oraz dane demograficzne, takie jak: wiek i płeć, masa ciała, wysokość ciała. Ponadto odnotowywano kontakt do rodziny. W części szczegółowej protokołu umieszczane były takie dane, jak identyfikacja oddziału, z którego przyjęto chorego na OIT, ilość dni leczenia szpitalnego (również w przypadku przekazania z innego szpitala), punktacja qSOFA i ocena SIRS przy przyjęciu chorego na OIT i w leczeniu poza OIT, punktacja SOFA, choroby współistniejące, wyniki badań laboratoryjnych, punkt wyjścia zakażenia oraz ustalony czynnik etiologiczny zakażenia. W części końcowej protokołu

zamieszczano dane dotyczące ostatecznego ustalenia rozpoznania sepsy, ilość dni leczenia w szpitalu i OIT oraz wynik leczenia na OIT – przeżycie lub zgon.

7.7. Narzędzia statystyczne

Metodyka statystyczna

Dla zmiennych ilościowych oraz jakościowych porządkowych obliczono wartości średnie (M), odchylenia standardowe (SD), mediany (Me), zakresu międzykwartylowego (ang. interquartile range, IQR, czyli Q25 kwartył 1 i Q75 kwartył 3) oraz wartości ekstremalne – najmniejsze (Min) i największe (Max). Grupy porównywano testem U Manna-Whitneya (w przypadku 2 grup) lub testem H Kruskala-Wallisa (gdy grup było więcej niż dwie), z testem post-hoc Dunn.

Zależność między dwiema zmiennymi ilościowymi oraz jakościowymi porządkowymi badano za pomocą współczynnika korelacji rang Spearmana (r_s). Zmienne jakościowe nominalne przedstawiono za pomocą liczebności grupy oraz odsetka całości, a istotność współzależności porównywano między grupami z zastosowaniem testu chi-kwadrat Pearsona i NW.

Dla porównania grup zależnych, w których zmienne były nominalne lub dychotomiczne (dwuwartościowe), zastosowano nieparametryczny test McNemary.

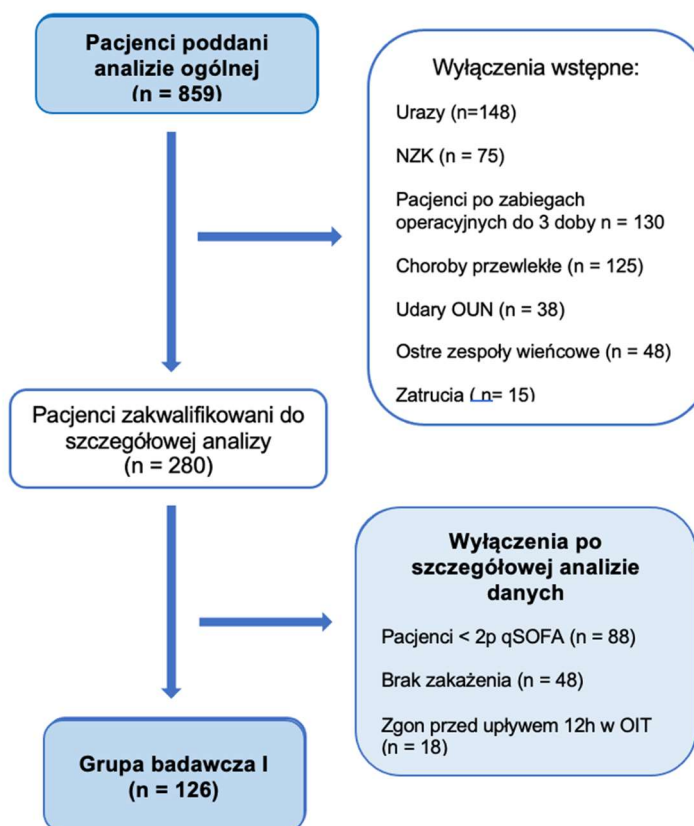
Przedział ufności dla poziomu ufności 95% (ang. *Confidence Interval*, CI 95%) obliczano metodą Wilsona. Trafność testów diagnostycznych określano za pomocą obliczania pola pod krzywą ROC (ang. *Area Under ROC Curve*, AUROC) i porównywano określając istotność różnicy między polami pod krzywą ROC. Pola pod krzywymi (AUC) wyznaczono z 95% przedziałami ufności. Zastosowano do tego nieparametryczną metodę DeLong. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono za pomocą indeksu Youdena. Dla tak oznaczonego punktu wyznaczono czułość i swoistość. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były dwustronne, jako poziom istotności (α) przyjęto 0,05. Na podstawie poziomu istotności statystycznej określano istotność statystyczną predyktorów.

W celu określenia, jak zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA wpływają na prognozowanie sepsy, podobnie jak punktacja qSOFA i kryteria SIRS wpływają na liczbę dni hospitalizacji w OIT, zbudowano model regresji logistycznej. Analizę statystyczną wykonano w programie TIBCO Statistica 13.3.0 (TIBCO Software Inc., Palo Alto, USA), środowisku statystycznym R wer. 3.6.0. programie PSPP i MS Office 2019.

8. Wyniki

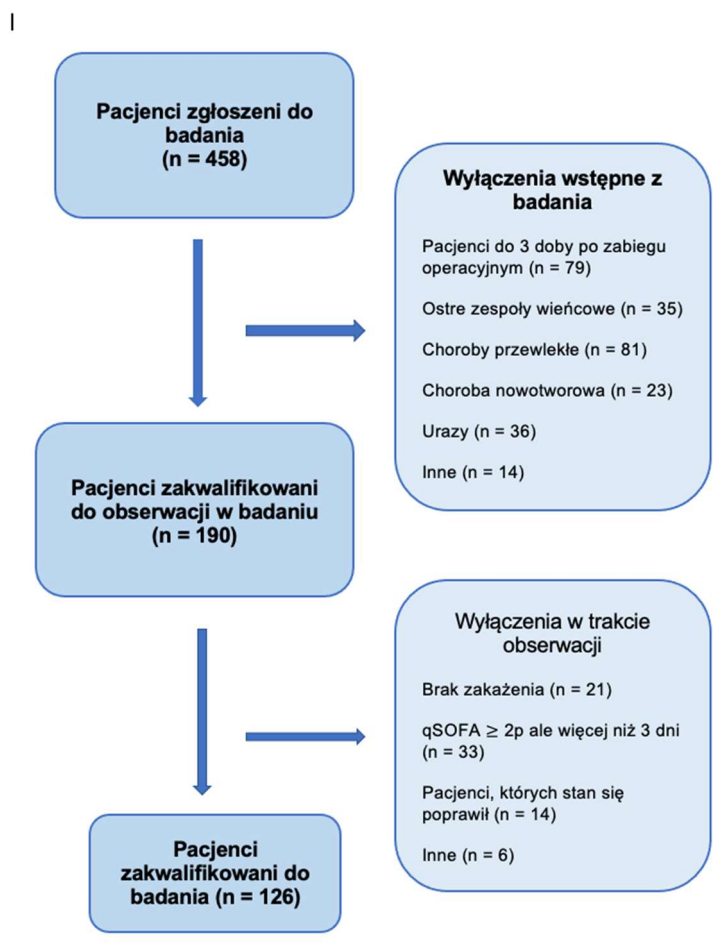
8.1. Charakterystyka populacji zakwalifikowanej do badania

Do badania zostało zakwalifikowanych 252 pacjentów w dwóch grupach badawczych. W grupie I retrospektywnej do badania włączono 126 pacjentów – 58 kobiet i 68 mężczyzn, a do grupy II prospektywnej zakwalifikowano 126 pacjentów – 70 kobiet i 56 mężczyzn. Diagramy sekwencji działań kwalifikacji do badania przedstawiają ryciny 6 i 7. Grupę I wyłoniono po przeanalizowaniu 859 historii chorób.



Ryc. 6 Diagram sekwencji działań kwalifikacji do badania. Grupa I.

Do grupy II kwalifikowano zgłoszonych 458 pacjentów. Kryteria włączenia do badania spełniło 126 chorych.



Ryc. 7 Diagram sekwencji działań kwalifikacji do badania. Grupa II

8.2. Charakterystyka grup badawczych

W tabeli 5 przedstawiono analizę podstawowych parametrów antropometrycznych w grupach I i II.

Cecha zmienna	Ogółem	Grupy chorych		P
		Grupa I n (%)	Grupa II n(%)	
n (%)	252	126 (50)	126 (50)	X
Mężczyźni (%)	124 (49.2)	68 (54.0)	56 (44.4)	0.130
Kobiety (%)	128 (50,8)	58 (46,0)	70 (55,6)	0,134
Wiek [lata]	68, 59-77 (18-99)	67, 58-76 (22-99)	69, 61-78 (18-88)	0.263
Wysokość ciała [cm]	170, 160-170 (150-185)	170, 160-170 (150-180)	170, 162-172 (150-185)	0.210
Masa ciała [kg]	80, 70-90 (40-157)	80, 70-90 (40-157)	86, 74-91 (40-135)	0.004
BMI	29.4, 24.8-32.8 (15.6-49.5)	27.8, 23.4-31.3 (15.6-48.0)	29.8, 26.1-33.6 (15.6-49.5)	0.028

Tabela 5 Analiza podstawowych parametrów antropometrycznych w grupach

Objaśnienia:

p – wartość istotności statystycznej, BMI – wskaźnik masy ciała (body mass index)

Jak przedstawia powyższa analiza, obie grupy chorych były jednorodnie pod względem liczebności, rozkładu płci, wieku i wysokości ciała. Istotnie statystycznie wyższą masę ciała oraz BMI obserwowano w grupie II.

Tabela 6 przedstawia dane dotyczące rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego, hospitalizacji oraz śmiertelności (liczebność, wartości procentowe) w całej populacji chorych włączonych do badania.

Rozpoznanie/przebieg kliniczny	Liczba chorych (n)	Odsetek (%)
Sepsa/wstrząs septyczny przed przyjęciem do OIT n=252		
nie rozpoznano	4	1,60
rozpoznano wstępnie sepsę	127	50,30
rozpoznano wstępnie wstrząs septyczny	121	48,1
Sepsa/wstrząs septyczny w OIT n=252		
nie rozpoznano	5	2,00
rozpoznano sepsę	116	46,00
rozpoznano wstrząs septyczny	131	52,00
hospitalizacja w OIT n=252		
do 3 dni	52	20,60
powyżej 3 dni	200	79,40
Śmiertelność w OIT n=252		
zgon	65	25,80
przeżycie i wypis z OIT	187	74,20
śmiertelność 28-dniowa w OIT n=65		
zgon nastąpił po 28 dobie leczenia	2	3,10
zgon nastąpił do 28 doby leczenia	63	96,90

Tabela 6 Dane (częstość, wartości procentowe) dotyczące rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego przed - i po przyjęciu do OIT, czasu hospitalizacji oraz śmiertelności w całej populacji chorych włączonych do badania

Z powyższej analizy danych wynika, że w populacji poddanej badaniu sepsa i wstrząs septyczny rozłożyły się równomiernie. Śmiertelność na OIT wyniosła około 25%. Ponad 96% pacjentów zmarło przed upływem 28 doby leczenia na OIT.

Tabela 7 przedstawia podstawową statystyczną analizę danych punktacji w skalach qSOFA, SOFA i kryteriach SIRS, wyników badań laboratoryjnych związanych z sepsą oraz śmiertelności w całej populacji chorych włączonych do badania.

Zmienna	N	M	SD	Min	Max	Q25	Me	Q75
qSOFA(pkt.)	252	2,79	0,41	2,00	3,00	3,00	3,00	3,00
SIRS (pkt.)	252	3,15	0,64	2,00	4,00	3,00	3,00	4,00
SOFA (pkt.)	252	9,89	2,29	5,00	16,00	8,00	10,00	12,00
LAC (mmol/l) (N:0,5-1,2mmol/l)	252	4,05	3,33	0,50	18,40	1,98	2,70	5,00
WBC (10 ⁹ /l) (N:3,5-9,0x10 ⁹)	252	15,74	9,67	0,60	64,00	10,00	14,00	19,92
CRP (mg/l) (N:<5mg/l)	252	187,52	124,04	5,30	598,30	90,30	170,75	256,85
PCT (ng/ml) (N: <0,5ng/l)	252	27,43	50,21	0,10	400,00	2,29	7,38	26,66
leczenie w OIT (dni)	252	8,71	6,68	1,00	34,00	4,00	7,00	11,00
zgon w OIT do 28 doby(dni)	63	6,57	6,06	1,00	26,00	2,00	4,00	9,00
zgon w szpitalu (dni)	65	10,29	9,88	1,00	53,00	4,00	7,00	13,00

Tabela 7 Podstawowa analiza statystyczna osiągniętych punktacji w skalach qSOFA, SOFA i kryterium SIRS, wyników badań laboratoryjnych istotnych dla sepsy oraz śmiertelności w populacji badanej

Objaśnienia:

N – liczebność; M – średnia; SD – odchylenie standardowe; Min – minimum; Max – maksimum; Q25 – kwartył pierwszy; Me – mediana; Q75 – kwartył trzeci
LAC – stężenie mleczanów, WBC – liczba leukocytów, CRP – stężenie białka C- reaktywnego, PCT – stężenie prokalcytoniny

Pacjenci do obu grup badawczych rekrutowani byli z sześciu różnych oddziałów szpitalnych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu, a także byli przekazywani z innych szpitali. Tabela 8 przedstawia oddziały szpitalne, z których rekrutowano chorych do badania.

Rekrutacja chorych	Grupy chorych		
	Ogółem n (%)	Grupa I n (%)	Grupa II n (%)
SOR	63 (25)	31 (24)	32 (25)
Oddział Chorób Wewnętrznych	53 (21)	28 (22)	25 (20)
Oddział Chirurgii Ogólnej	31 (12)	15 (12)	16 (13)
Oddział Kardiologii	24 (9)	6 (5)	18 (15)
Oddział Urologii	21 (8)	16 (13)	5 (4)
Oddział Chirurgii Urazowej	9 (4)	6 (5)	3 (2)
Inny szpital	51 (20)	24 (19)	27 (21)
W sumie:	252 (100)	126 (100)	126 (100)

Tabela 8 Oddziały szpitalne, z których rekrutowano pacjentów do badania

Objaśnienia:

SOR – Szpitalny Oddział Ratunkowy

8.3. Czynniki etiologiczne i punkt wyjścia sepsy

Czynnik etiologiczny wyizolowano i zdiagnozowano u 210 pacjentów - spośród 252, których zakwalifikowano do badania. Punkt wyjścia zakażenia i diagnozę opierano na objawach klinicznych potwierdzonych wynikiem badania mikrobiologicznego, do którego materiał był pobierany w chwili kwalifikacji chorego do grupy badawczej lub przy przyjęciu do OIT. W tabeli 9 przedstawiono czynniki etiologiczne zakażeń w populacji badanej.

Typy patogenów	Liczba chorych n (%)	Czynnik etiologiczny (n)
Bakterie Gram-dodatnie	92 (43.8)	<i>Staphylococcus aureus</i> MSSA (42) <i>Staphylococcus epidermidis</i> (20) <i>Streptococcus pneumoniae</i> (6) <i>Enterococcus faecium</i> (5) <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA (3) <i>Streptococcus viridans</i> (3) <i>Clostridium difficile</i> (2) <i>Streptococcus mitis</i> (2) <i>Clostridium perfringens</i> (2) <i>Enterococcus faecalis</i> (2) <i>Streptococcus pyogenes</i> (2) <i>Staphylococcus hominis</i> MRSA (1) <i>Streptococcus pluranimalium</i> (1) <i>Anaerococcus prevotii</i> (1)
Bakterie Gram-ujemne	101 (48.1)	<i>Escherichia coli</i> (41) <i>Klebsiella pneumoniae</i> (22) <i>Acinetobacter baumannii</i> (17) <i>Proteus mirabilis</i> (6) <i>Enterobacter cloacae</i> (4) <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (3) <i>Hemophilus influenzae</i> (3) <i>Morganella morganii</i> (2) <i>Serratia marcescens</i> (1) <i>Moraxella catarrhalis</i> (1) <i>Neisseria sp.</i> (1)
Grzyby	9 (4.3)	<i>Candida albicans</i> (7), <i>Candida kruzei</i> (1), <i>Candida glabrata</i> (1)
Bakterie atypowe	8 (3.8)	<i>Chlamydia pneumoniae</i> (5), <i>Mycoplasma pneumoniae</i> (3)
Ogółem	210	

Tabela 9 Czynniki etiologiczne zakażeń w całej populacji chorych włączonych do badania

Objaśnienia:

MSSA – Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus*,

MRSA – Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*

Najczęstsze były zakażenia wywołane bakteriami Gram-ujemnymi. Nieco rzadziej obserwowano zakażenia wywołane bakteriami Gram-dodatnimi. Wśród bakterii Gram-ujemnych 79% stanowiły: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*. Zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w 67% przypadków wywołane były gronkowcem złocistym MSSA i gronkowcem skórnym.

W tabeli 10 przedstawiono punkt wyjścia zakażenia w całej populacji chorych włączonych do badania. Jednocześnie określono odsetek czynników etiologicznych dla każdego punktu wyjścia zakażenia.

Punkt wyjścia zakażenia	Liczba chorych n (%)	Czynnik etiologiczny n (% z danego punktu wyjścia)				
		BAC (+)	BAC (-)	FUNG	Chlamydia / Mycoplasma	Nieokreślony
PNEU	130 (51.6)	37 (28.5)	48 (36.9)	8 (6.2)	8 (6.2)	29 (22.3)
BSI	92 (36.5)	52 (56.5)	30 (32.6)	1 (1.1)	0 (0)	9 (9.8)
UTI	24 (9.5)	1 (4.2)	21 (87.5)	0 (0)	0 (0)	2 (8.3)
GIT	3 (1,1)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
OUN	1 (0.4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Nieustalone	2 (0.8)	0 (0)	2 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Ogółem	252	92 (36.5)	101 (40.1)	9 (3.6)	8 (3.2)	42 (16.7)

Tabela 10 Punkt wyjścia zakażenia z odsetkiem czynników etiologicznych w całej populacji chorych włączonych do badania

Objaśnienia:

BAC (+) bakterie Gram-dodatnie, BAC (-) bakterie Gram-ujemne, FUNG – grzyby, PNEU – układ oddechowy, BSI – krwiopochodne, UTI – układ moczowy, GIT – przewód pokarmowy, OUN – ośrodkowy układ nerwowy

Punkt wyjścia zakażenia udało się ustalić u 250 - z 252 pacjentów. Przy określeniu punktu wyjścia zakażenia, oprócz wyniku badania mikrobiologicznego, brano pod uwagę: objawy kliniczne, wyniki badań laboratoryjnych, badania diagnostyki obrazowej.

W powyższej analizie układ oddechowy zwraca uwagę jako najczęstszy punkt wyjścia zakażenia, sepsy lub wstrząsu septycznego (51,6%), w następnej kolejności były to zakażenia krwiopochodne (36,5%) oraz wychodzące z układu moczowego (9,5%).

Natomiast po analizie rozpoznania i punktu wyjścia sepsy oraz rodzaju czynnika etiologicznego wyodrębniono 208 pacjentów, u których określono jednocześnie oba te parametry i u których rozpoznano sepsę. Tabela 11 przedstawia analizę tych przypadków.

Punkt wyjścia sepsy	Liczba chorych (n)	Odsetek % z 208 pacjentów z sepsą ze znanym czynnikiem etiologicznym i punktem wyjścia (zakres CI 95%)
PNEU	101	48.6 (41.9 – 55.3)
BSI	83	39.9 (33.5 – 46.7)
UTI	22	10.6 (7.1 – 15.5)
GIT	2	1.0 (0.3 – 3.3)

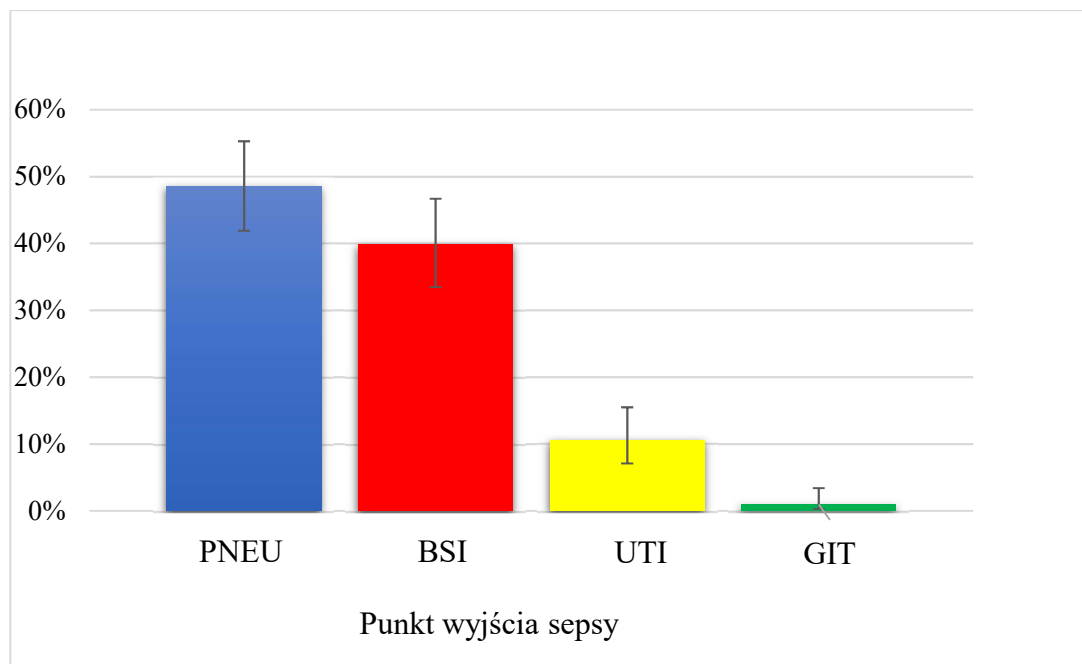
Tabela 11 Odsetek chorych z sepsą ze znanym czynnikiem etiologicznym oraz punktem wyjścia sepsy w całej badanej populacji. Przedział ufności (CI) obliczono metodą Wilsona

Objaśnienia:

PNEU – układ oddechowy, BSI – krwiopochodne, UTI – układ moczowy, GIT – przewód pokarmowy, CI – przedział ufności (ang. *Confidence Interval*). W nawiasie wartości określają zakres przedziału ufności

Analiza przedstawiona w tabeli 11 wykazuje, że u pacjentów populacji badanej układ oddechowy był najczęstszym punktem wyjścia sepsy i jednocześnie u największej ilości pacjentów zidentyfikowano czynnik etiologiczny zakażenia.

Poniżej przedstawiono wykres wykazujący rozkład procentowy punktu wyjścia sepsy w całej badanej populacji (ryc. 8).



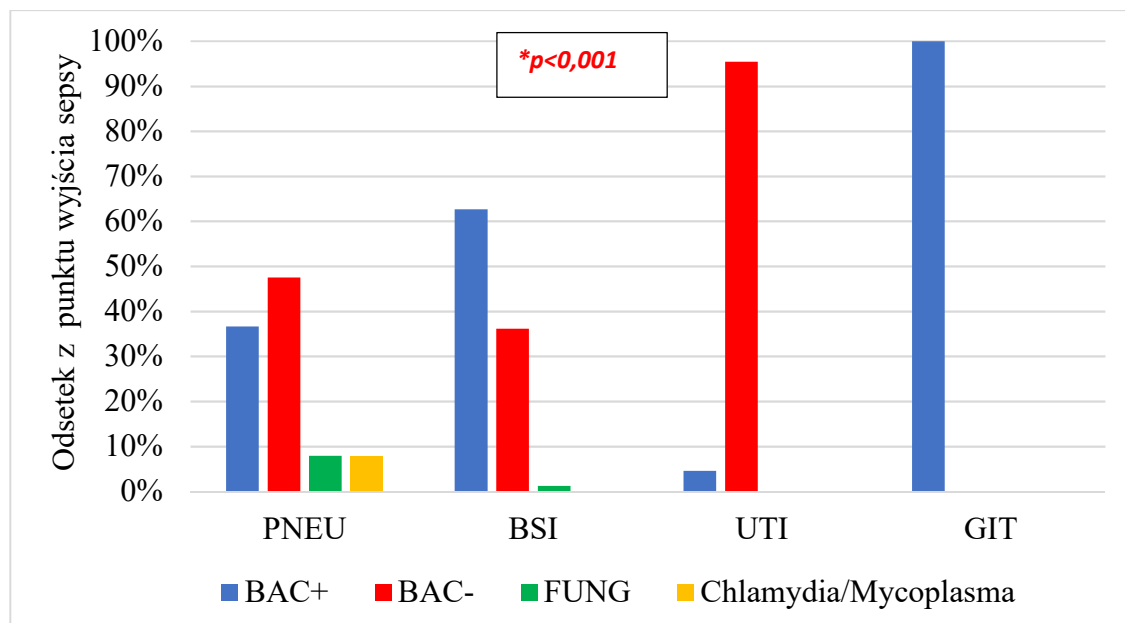
Ryc. 8 Rozkład procentowy punktu wyjścia sepsy w całej badanej populacji

Objaśnienia:

PNEU–układ oddechowy, BSI–krwiopochodne, UTI–układ moczowy, GIT–przewód pokarmowy

Rozkład procentowy punktu wyjścia sepsy wykazuje wyraźnie, że układ oddechowy (48,6%) i zakażenie krwiopochodne (39,9%) były najczęstszą przyczyną sepsy w populacji badanej.

Analizie poddano także zależność między punktem wyjścia sepsy a czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie (ryc. 9).



Ryc. 9 Zależność między punktem wyjścia sepsy a czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie w całej populacji badanej oraz wynik poziomu testu istotności (chi-kwadrat Pearsona)

Objaśnienia:

BAC (+) bakterie Gram-dodatnie, BAC (-) bakterie Gram-ujemne, FUNG- grzyby, PNEU-układ oddechowy, BSI-krwiopochodne, UTI-układ moczowy, GIT-przewód pokarmowy, * $p < 0,001$ - wartość istotności statystycznej

Z danych przedstawionych na rycinie 9 wynika, że bakterie Gram-ujemne były nieco częstszą przyczyną zakażenia w drogach oddechowych niż bakterie Gram-dodatnie. Przyczyną zakażenia krwi natomiast najczęściej były bakterie Gram-dodatnie. W drogach moczowych istotnie częściej statystycznie źródłem zakażenia były bakterie Gram-ujemne (test chi-kwadrat Pearsona, $p < 0,001$).

8.4. Punktacja w skali qSOFA i kryteriach SIRS w grupach badanych

Liczba pacjentów w obu grupach badawczych ocenionych w skalach qSOFA i SIRS z podziałem na grupy badawcze wyniosła w sumie 252.

Poniższa tabela 12 przedstawia rozkład punktacji w skali qSOFA u pacjentów w całej populacji badanej oraz w obu grupach badawczych.

qSOFA (pkt.)	Ogółem n (%)	Grupa I n (%)	Grupa II n (%)
2	51 (20.2)	19 (15.1)	32 (25.4)
3	201 (79.8)	107 (84.9)	94 (74.6)
Ogółem	252 (100)	126 (100)	126 (100)

Tabela 12 Skala qSOFA i rozkład punktacji ogółem oraz w obu grupach badawczych

Rozkład punktacji skali qSOFA w populacji badanej wykazuje, że znaczną większość stanowili pacjenci z maksymalną liczbą 3 punktów (79,8%) – podobnie w grupie I (84,9%) i w grupie II (74,6%).

Poniżej w tabeli 13 przedstawiono rozkład punktacji według kryteriów SIRS w całej populacji badanej oraz w obu grupach badawczych.

SIRS (pkt.)	Liczba chorych n (%)	Grupa I n (%)	Grupa II n (%)
2	38 (15.1)	16 (12.7)	22 (17.5)
3	141 (56.0)	66 (52.4)	75 (59.5)
4	73 (29.0)	44 (34.9)	29 (23.0)
Ogółem	252 (100)	126 (100)	126 (100)

Tabela 13 Rozkład punktacji wg kryteriów SIRS ogółem i w obu grupach badawczych

Objaśnienia:

SIRS - zespół uogólnionej odpowiedzi zapalnej

Przedstawiony rozkład punktacji według kryteriów SIRS wykazuje, że najwięcej pacjentów z populacji badanej ocenionych było na 3 punkty (56%) – podobnie w grupie I (52,4%) i w grupie II (59,5%).

8.4.1. Korelacje skali qSOFA z wybranymi parametrami laboratoryjnymi

W kolejnych analizach poszukiwano korelacji pomiędzy skalą qSOFA a stężeniem mleczanów w surowicy (LAC) oraz parametrami laboratoryjnymi zapalenia i

infekcji. Poniżej przedstawiono analizę korelacji między skalą qSOFA a LAC (tab. 14, ryc. 10).

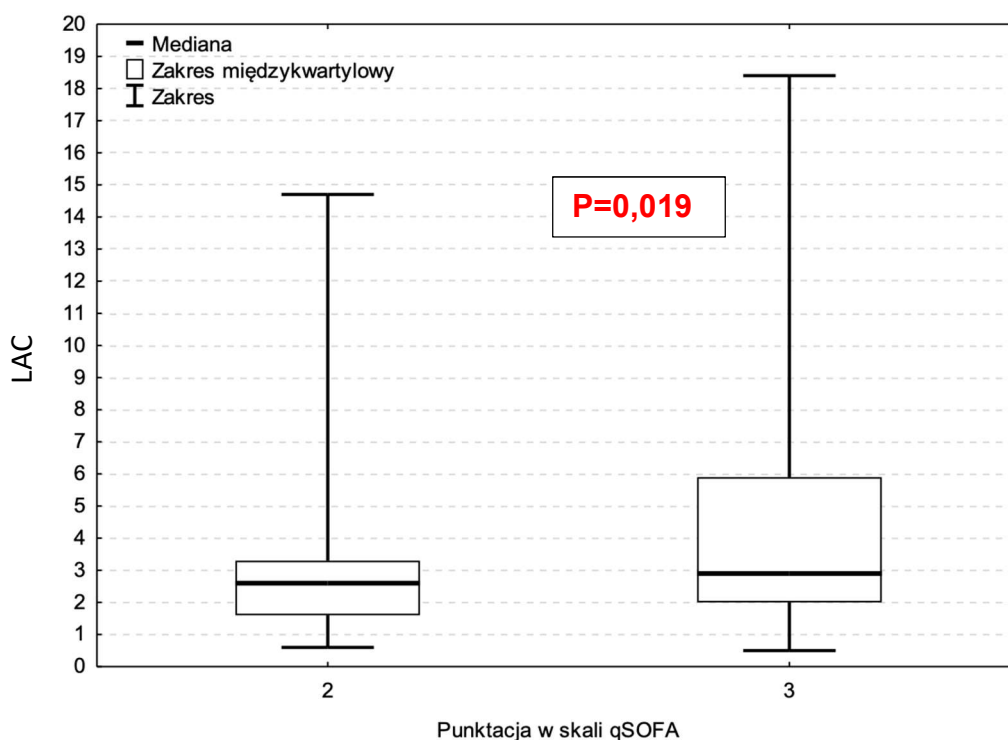
qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	LAC [mmol/L] (N: 0,5-1,2mmol/l)
2	51	<i>Me</i> – 2.6, Q25-Q75(1.6-3.3), Min-Max (0.6-14.7)
3	201	<i>Me</i> – 2.9, Q25-Q75(2.0-5.9), Min-Max (0.5-18.4)

Tabela 14 Zależność między punktacją w skali qSOFA a LAC w całej badanej populacji

Objaśnienia:

Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy i kwartył trzeci, Min-Max wartości minimalna i maksymalna, LAC – stężenie mleczanów w surowicy

W analizie zależności wykazano, że wraz ze wzrostem punktacji qSOFA wzrastało LAC.



Ryc. 10 Zależność punktacji w skali qSOFA od LAC. Zastosowano test U Manna-Whitneya, p=0,019)

Objaśnienia:

LAC – stężenie mleczanów w surowicy, p - wartość istotności statystycznej

Analiza zależności między punktacją qSOFA a LAC wykazała istotność statystyczną. LAC wzrastało wraz ze zwiększeniem się punktacji w skali qSOFA.

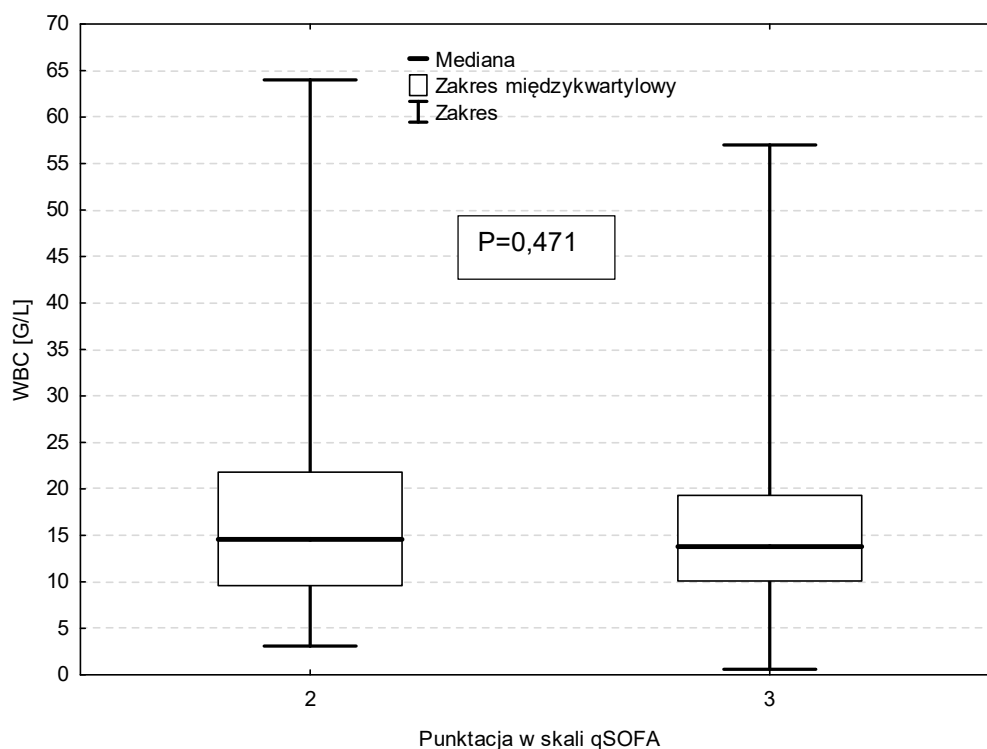
Kolejna analiza dotyczyła korelacji między punktacją w skali qSOFA a WBC (tab.15 ryc. 11).

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	WBC [G/L] (N: 3,5-9,0x10 ⁹)
2	51	<i>Me-14.6</i> , Q25-Q75(9.6-21.8) Min-Max (3.1-64.0)
3	201	<i>Me-13.8</i> , Q25-Q75(10.1-19.3) Min-Max (0.6-57.0)

Tabela 15 Zależność między punktacją w skali qSOFA a WBC w całej badanej populacji

Objaśnienia:

WBC– liczba leukocytów, Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy kwartył trzeci, Min-Max wartości minimalna i maksymalna



Ryc. 11 Zależność między punktacją w skali qSOFA a WBC w całej badanej populacji. Zastosowano test U Manna-Whitneya, p=0.471

Objaśnienia:

WBC-liczba leukocytów, p- wartość istotności statystycznej

Z danych zawartych w tabeli 15 i przedstawionych na rycinie 11 wynika, że WBC nie ma istotnego związku u pacjentów w populacji badanej z ilością punktów uzyskanych w skali qSOFA.

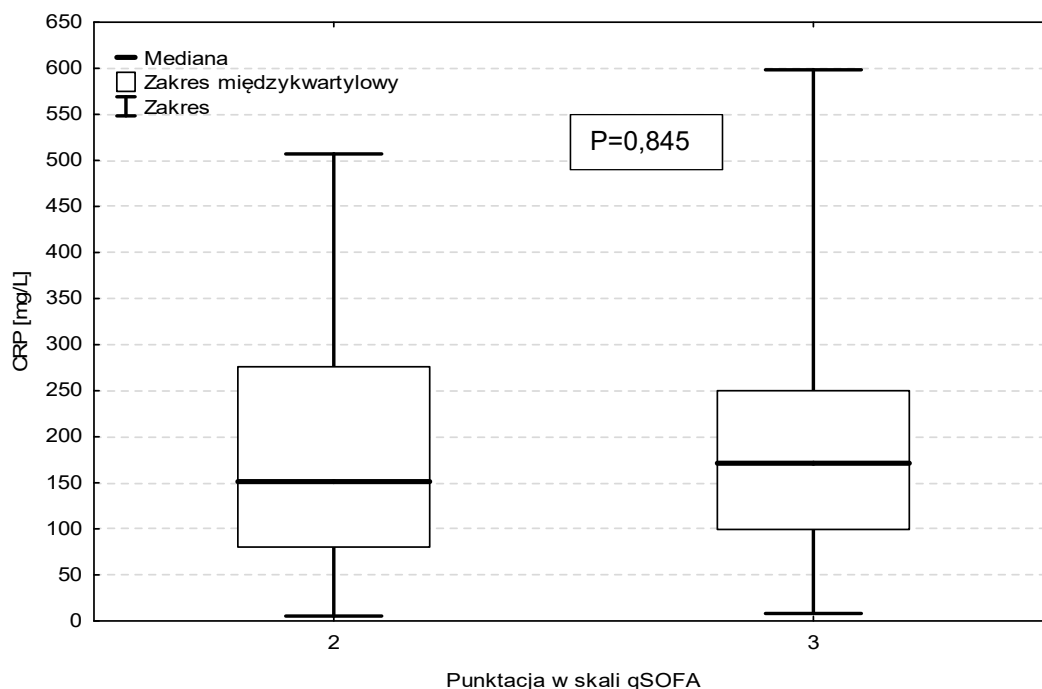
Poniżej przedstawiono analizę korelacji pomiędzy punktacją qSOFA a CRP w całej populacji badanej – tabela 16 rycina12.

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	CRP [mg/L] (N: > 5mg/l)
2	51	<i>Me-151.3</i> , Q25-Q75(80.3-276.0), Min-Max (5.3-507.0)
3	201	<i>Me-171.3</i> , Q25-Q75(99.4-250.0), Min-Max (8.1-598.3)

Tabela 16 Zależność między punktacją qSOFA a stężeniem CRP w całej populacji badanej

Objaśnienia:

CRP- białko C-reaktywne Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy i kwartył trzeci, Min-Max wartości minimalna i maksymalna



Ryc. 12 Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem CRP. Zastosowano test U Manna-Whitneya, p=0.845

Objaśnienia:

CRP – białko C-reaktywne, p - wartość istotności statystycznej

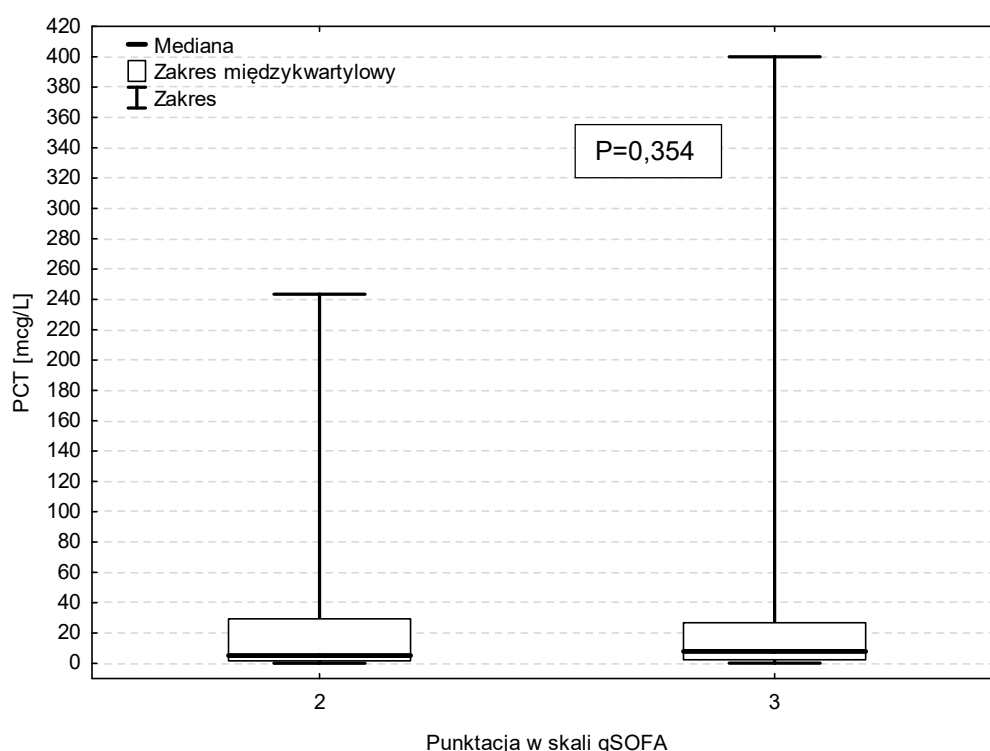
Z analizy danych z tabeli 16 i przedstawionych na rycinie 12 wynika, że punktacja w skali qSOFA nie ma powiązania ze stężeniem CRP u pacjentów populacji badanej.

W tabeli 17 i na rycinie 13 przedstawiono analizę korelacji między punktacją qSOFA a stężeniem PCT.

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	PCT [mcg/L] (N: > 0,5 ng/l)
2	51	Me-5.2 , Q25-Q75(1.7-29.4), Min-Max (0.1-243.4)
3	201	Me-7.9 , Q25-Q75(2.4-26.8), Min-Max (0.2-400.0)

Tabela 17 Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem PCT w całej badanej populacji

Objaśnienia: PCT–stężenie prokalcytoniny Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy i kwartył trzeci, Min-Max wartości minimalna i maksymalna



Ryc. 13 Zależność punktacji w skali qSOFA od stężenia PCT w całej badanej populacji. Zastosowano test U Manna-Whitneya, p=0.354

Objaśnienia:

PCT – stężenie prokalcytoniny, p - wartość istotności statystycznej

W tabeli 17 i na rycinie 13 analiza danych potwierdza brak korelacji pomiędzy punktacją skali qSOFA a stężeniem PCT.

8.5. Ocena skali qSOFA, kryteriów SIRS i ich modyfikacji w identyfikacji zagrożenia sepsą.

8.5.1. Analiza krzywych ROC i AUC ROC

Spośród 247 pacjentów u 116 rozpoznano sepsę, a u 131 – wstrząs septyczny. Oznacza to, że prevalencja (chorobowość) w przypadku wstrząsu septycznego wynosiła 53.0% (CI 95%) : 46.8%, 59.2%.

Poniżej przedstawiono ocenę przydatności skali qSOFA i jej modyfikacji w rozpoznaniu zagrożenia sepsą i rozpoznaniu sepsy w badanej populacji w oparciu o analizę ROC (ang. *Receiver Operator Characteristic*), czyli wartości odcięcia, która daje wzrost czułości testu i jednocześnie spadek jego swoistości i dalej wykresu przedstawiającego swoistość i czułość dla różnych wartości wyników. W celu określenia optymalnego punktu odcięcia dla skali SOFA, qSOFA i jej modyfikacji przez połączenie skali z elementami (kryteriami SIRS) i parametrami laboratoryjnymi przeprowadzono analizę ROC. Wyznaczono pola pod krzywymi (AUC) z 95% przedziałami ufności. Zastosowano do tego nieparametryczną metodę DeLong. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono za pomocą indeksu Youdena. Dla tak oznaczonego punktu wyznaczono czułość i swoistość. W zależności od uzyskanego wyniku trafności testu diagnostycznego zastosowano poniższy wzór kolorów:

AUROC = 91-100% - trafność testu diagnostycznego bardzo wysoka; AUROC = 81-90% – trafność testu wysoka; AUROC = 71-80% - trafność testu umiarkowana; AUROC = 61-70% - trafność testu niska.

A. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla skali SOFA

W tabeli 18 przedstawiono analizę ROC dla skali SOFA w potwierdzeniu wystąpienia sepsy. Pomimo tego, iż definicja sepsy według Sepsis-3 odnosi się do wartości SOFA ≥ 2 punkty, to w badanej populacji na OIT chorzy z sepsą/wstrząsem septycznym w chwili rozpoznania prezentowali w skali SOFA średnią 9,89 pkt

(mediana 10 pkt [tab.7]). Punkt odcięcia w grupach badanych został ustalony na 9 punktów, gdzie wartość 9 i mniej oznacza brak sepsy w modelu badanym.

SOFA	trafność wysoka
DeLong's method	
AUC	0,893064
SE(AUC)	0,021679
-95% CI	0,850575
+95% CI	0,935553
Statystyka Z	10,658416
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 18 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla skali SOFA

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – (ang. *Confidence Interval*) przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej

W tabeli 18 analiza pola pod krzywą wykazała najwyższy wynik. Wyliczone dla punktu odcięcia (9 punktów) czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 84,5% i 88,5%. W dalszej części rozdziału skala SOFA zostanie użyta do porównań jako skala referencyjna.

B. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla skali qSOFA i jej modyfikacji

W tabeli 19 przedstawiono analizę AUC dla parametru jakim jest skala qSOFA dla wczesniej identyfikacji chorych zagrożonych sepsą.

qSOFA	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,540537
SE(AUC)	0,025631
-95% CI	0,490302
+95% CI	0,590772
Statystyka Z	1,09921
Wartość p dwustronne	0,271676

Tabela 19 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla skali qSOFA

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej

Wynik przedstawiony w tabeli 19 dla skali qSOFA nie pozwala na właściwe rozróżnienie chorych zagrożonych sepsą. Istotność statystyczna wyliczenia jest poza zakresem wiarygodności. Punkt odcięcia ustalono na 2 punkty (skali qSOFA). Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 81,2% i 47,2%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni skalę qSOFA nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów z zagrożeniem sepsą. Pole pod krzywą AUC ROC kwalifikuje parametr do grupy z niską trafnością.

Tabela 20 przedstawia analizę AUC dla parametrów będących składowymi kryterium SIRS. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

SIRS	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,679192
SE(AUC)	0,029429
-95% CI	0,621512
+95% CI	0,736872
Statystyka Z	4,85901
Wartość p dwustronne	0,000001

Tabela 20 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla parametrów z kryterium SIRS

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej

Wynik przedstawiony w tabeli 20 dla parametrów z kryterium SIRS pozwala, ale z niską trafnością właściwie rozróżnić pacjentów w stanie zagrożenia sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 punkty i więcej to zagrożenie sepsą. Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 83,6% i 41,2%.

Niska swoistość – poniżej 50% czyni kryterium SIRS nieprzydatne do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów z zagrożeniem sepsą.

Tabela 21 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA, wybranego 1 kryterium SIRS jakim jest temperatura ciała (T). Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia został ustalony na 3 punkty, gdzie wynik 3 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA+T	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,608384
SE(AUC)	0,032362
-95% CI	0,544956
+95% CI	0,671811
Statystyka Z	2,93896
Wartość p dwustronne	0,003293

Tabela 21 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (T)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, T – temperatura

Wynik przedstawiony w tabeli 21 dla kombinacji skali qSOFA i parametru z SIRS – qSOFA+T rozróżnia, ale z niską trafnością osoby w zagrożeniu sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 punkty i więcej to zagrożenie sepsą. Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 71,6% i 49,6%.

Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów w stanie zagrożenia sepsą i bez zagrożenia.

Tabela 22 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i wybranego kryterium SIRS jaką jest częstość akcji serca (HR). Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia został ustalony na 3 punkty, gdzie wynik 3 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA+HR	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,553994
SE(AUC)	0,026072
-95% CI	0,502895
+95% CI	0,605094
Statystyka Z	1,464127
Wartość p dwustronne	0,143159

Tabela 22 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (HR)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej HR – częstość akcji serca

Wynik przedstawiony w tabeli 22 dla kombinacji skali qSOFA z parametrem z SIRS (HR) nie pozwala na właściwe rozróżnienie chorych w zagrożeniu sepsą i bez zagrożenia. Istotność statystyczna wyliczenia jest poza zakresem wiarygodności. Pole pod krzywą AUC ROC kwalifikuje parametr do grupy z niską trafnością.

Tabela 23 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i wybranego kryterium SIRS jaką jest liczba leukocytów (WBC). Trafność testu jest niska. Punkt odcięcia został ustalony na 3 punkty, gdzie wynik 3 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę.

qSOFA + WBC	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,633423
SE(AUC)	0,031309
-95% CI	0,572059
+95% CI	0,694788
Statystyka Z	3,617937
Wartość p dwustronne	0,000297

Tabela 23 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (WBC)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI - przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej WBC – liczba leukocytów

Wynik przedstawiony w tabeli 23 dla kombinacji skali qSOFA z parametrem z SIRS - WBC pozwala wprawdzie na właściwe rozróżnienie chorych ze stwierdzonym zagrożeniem sepsą i bez zagrożenia, jednak z niską trafnością. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty (czyli 3 punkty i więcej to zagrożenie sepsą). Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 57,8% i 49,5%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów w stanie zagrożenia sepsą i bez zagrożenia.

Tabela 24 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i wybranych kryteriów SIRS jakimi są T i HR. Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia został ustalony na 4 punkty, gdzie wynik 4 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA + T + HR		trafność niska
DeLong's method		
AUC		0,624309
SE(AUC)		0,032362
-95% CI		0,56088
+95% CI		0,687738
Statystyka Z		3,370793
Wartość p dwustronne		0,00075

Tabela 24 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, HR)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej
T – temperatura, HR – częstość akcji serca

Wynik przedstawiony w tabeli 24 dla kombinacji skali qSOFA z parametrami z SIRS - T i HR pozwala, ale z niską trafnością na właściwe rozróżnienie chorych ze stwierdzonym zagrożeniem sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 4p (czyli 4 i więcej to zagrożenie sepsą). Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 71,6% i 49,6%. Nie poprawia to wyniku w stosunku do kombinacji qSOFA+T.

Pole pod krzywą AUC ROC kwalifikuje parametr do grupy z niską trafnością. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

Tabela 25 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i wybranych kryteriów SIRS (T i WBC). Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia został ustalony na 4 punkty, gdzie wynik 4 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA + T + WBC	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,669255
SE(AUC)	0,030849
-95% CI	0,608792
+95% CI	0,729718
Statystyka Z	4,589561
Wartość p dwustronne	0,000004

Tabela 25 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, WBC)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, T – temperatura, WBC – liczba leukocytów

Wynik przedstawiony w tabeli 25 dla kombinacji skali qSOFA z takimi parametrami SIRS jak T i WBC pozwala, ale z niską trafnością na właściwe rozróżnienie chorych ze stwierdzonym zagrożeniem sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 4 punkty (czyli 4 i więcej to zagrożenie sepsą). Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 71,6% i 37,4%. Pogarszają się wyniki swoistości w stosunku do qSOFA+T lub qSOFA+WBC.

Pole pod krzywą AUC ROC kwalifikuje parametr do grupy z niską trafnością. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

Tabela 26 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA, wybranych kryteriów SIRS - T, HR i WBC. Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia został ustalony na 5 punktów, gdzie wynik 5 punktów i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA + T + HR + WBC	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,688865
SE(AUC)	0,030615
-95% CI	0,628862
+95% CI	0,748869
Statystyka Z	5,121321
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 26 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, HR, WBC)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wynik przedstawiony w tabeli 26 dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC pozwala, ale z niską trafnością właściwie rozróżnić chorych zagrożonych sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 5 punktów (gdzie 5 punktów i więcej to zagrożenie sepsą). Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 87,9% i 37,4%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację parametrów nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

C. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla kryteriów SIRS i ich modyfikacji

W tabeli 27 przedstawiono analizę AUC ROC dla połączonych kryteriów SIRS ze składową skali qSOFA – skalą Glasgow (GCS). Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia dla wyliczeń przyjęto na 4 punkty, gdzie wynik 4 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

SIRS + GCS	Trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,652178
SE(AUC)	0,031237
-95% CI	0,590954
+95% CI	0,713402
Statystyka Z	4,1265
Wartość p dwustronne	0,000037

Tabela 27 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (GCS)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej. GCS – skala Glasgow

Wynik przedstawiony w tabeli 27 dla kombinacji parametrów SIRS+GCS pozwala, jednak z niską trafnością rozróżniać właściwie osoby zagrożone sepsą i bez zagrożenia. Proponowany punkt odcięcia to 4 punkty, gdzie 4 punkty i więcej to zagrożenie sepsą. Dla tej kombinacji czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 86,2% i 37,4%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację parametrów nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

Tabela 28 przedstawia analizę AUC ROC dla połączonych kryteriów SIRS ze składową skali qSOFA skurczowego ciśnienia tętniczego (SBP). Trafność testu jest umiarkowana. Punktacja została określona jako suma punktów kryteriów SIRS i punktów za parametr qSOFA. Punkt odcięcia dla wyliczeń przyjęto na 4 punkty, gdzie wynik 4 punkty i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

SIRS + SBP	Trafność umiarkowana
DeLong's method	
AUC	0,706798
SE(AUC)	0,029113
-95% CI	0,649737
+95% CI	0,763859
Statystyka Z	5,607579
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 28 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (SBP)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

Wynik przedstawiony w tabeli 28 dla kombinacji parametrów SIRS+SBP z umiarkowaną trafnością rozróżnia właściwie chorych zagrożonych sepsą i bez zagrożenia. Proponowany punkt odcięcia to 4 punkty, gdzie 4 punkty i więcej to zagrożenie sepsą. Dla tej kombinacji parametrów czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 96,2% i 31,9%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację parametrów nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

W tabeli 29 przedstawiono analizę AUC ROC dla połączonych kryteriów SIRS ze składowymi skali qSOFA - GCS i SBP. Trafność testu jest niska. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia dla wyliczeń przyjęto na 5 punktów, gdzie wynik 5 punktów i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

SIRS + GCS + SBP	Trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,681857
SE(AUC)	0,030788
-95% CI	0,621514
+95% CI	0,7422
Statystyka Z	4,931279
Wartość p dwustronne	0,000001

Tabela 29 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (GCS i SBP)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej. GCS – skala Glasgow, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

Wynik przedstawiony w tabeli 29 dla kombinacji parametrów SIRS+GCS+SBP pozwala, ale z niską trafnością rozróżniać właściwie chorych zagrożonych sepsą i bez zagrożenia. Proponowany punkt odcięcia to 5 punktów, gdzie 5 punktów i więcej to zagrożenie sepsą. Dla tej kombinacji parametrów czułość i swoistość wynoszą odpowiednio 87,1% i 37,4%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni ww. kombinację parametrów nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

D. Analiza krzywych ROC i AUC ROC dla qSOFA i jej modyfikacji z parametrami laboratoryjnymi i z kryteriami SIRS

Tabela 30 przedstawia analizę AUC dla parametru, jakim jest stężenie LAC w surowicy przy rozpoznaniu sepsy. Punkt odcięcia ustalono na stężenie 3 mmol/l, gdzie 3 i więcej oznacza sepsę w grupach poddanych badaniu.

LAC	trafność wysoka
DeLong's method	
AUC	0,845782
SE(AUC)	0,024021
-95% CI	0,798701
+95% CI	0,892863
Statystyka Z	9,376301
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 30 Wynik pola pod krzywą AUC ROC dla parametru – LAC

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, LAC – stężenie mleczanów

W tabeli 30 wynik wyliczony dla pola pod krzywą dla LAC potwierdza, że użycie parametru do rozróżnienia pacjentów z sepsą i bez sepsy jest zgodny z definicją Sepsis-3. Punkt odcięcia dla grup badanych to 3mmol/l (gdzie 3 i więcej to sepsa), dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 87,1% i 66,4%.

W tabeli 31 przedstawiono analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i LAC. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie wynik 3 i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA + LAC		trafność umiarkowana
DeLong's method		
AUC		0,805475
SE(AUC)		0,026086
-95% CI		0,754347
+95% CI		0,856603
Statystyka Z		8,283336
Wartość p dwustronne		<0,000001

Tabela 31 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i LAC

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, LAC – stężenie mleczanów

Wynik dla kombinacji qSOFA+LAC przedstawiony w tabeli 31 pozwala z umiarkowaną trafnością właściwie rozróżnić osoby ze stwierdzonym zagrożeniem sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 i więcej oznacza sepsę. Dla tego punktu czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 81,0% i 71,0%.

Tabela 32 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i stężeniem PCT. Trafność testu jest umiarkowana. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie wynik 3 i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

qSOFA + PCT		trafność umiarkowana
DeLong's method		
AUC		0,797019
SE(AUC)		0,026893
-95% CI		0,74431
+95% CI		0,849728
Statystyka Z		8,054036
Wartość p dwustronne		<0,000001

Tabela 32 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i PCT

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, PCT – stężenie prokalcytoniny

Wynik przedstawiony w tabeli 32 dla kombinacji qSOFA+PCT pozwala właściwie rozróżnić osoby w zagrożeniu sepsą i bez zagrożenia z umiarkowaną trafnością. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 i

więcej to zagrożenie sepsą. Dla tego punktu odcięcia czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 75,0% i 76,3%.

Tabela 33 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA i stężenia CRP. Trafność testu jest umiarkowana. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie wynik 3 i więcej oznacza sepsę.

qSOFA + CRP	trafność umiarkowana
DeLong's method	
AUC	0,734141
SE(AUC)	0,029472
-95% CI	0,676377
+95% CI	0,791904
Statystyka Z	6,349011
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 33 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i CRP

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, CRP – stężenie białka C-reaktywnego

Wynik przedstawiony w tabeli 33 dla kombinacji qSOFA+CRP pozwala z umiarkowaną trafnością właściwie rozróżnić osoby ze stwierdzoną sepsą i bez sepsy. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Punkt odcięcia ustalono na 3 punkty, gdzie 3 i więcej to sepsa. Dla tego punktu odcięcia czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 81% i 55,7%.

Tabela 34 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA, wybranych kryteriów SIRS (T, HR i WBC) oraz parametrów laboratoryjnych (LAC i PCT). Punkt odcięcia ustalono na 5 punktów, gdzie wynik 5 punktów i więcej oznacza sepsę. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę.

qSOFA + T + HR + WBC + LAC + PCT	trafność wysoka
DeLong's method	
AUC	0,857594
SE(AUC)	0,023285
-95% CI	0,811955
+95% CI	0,903233
Statystyka Z	9,696607
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 34 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, wybranych parametrów SIRS i badań laboratoryjnych

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, T– temperatura, HR–częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów, LAC– stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny, CRP– stężenie białka C reaktywnego

Przedstawiona powyżej (tabela 34) kombinacja parametrów qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT jest kombinacją parametrów z wysoką trafnością rozróżnia właściwie chorych ze stwierdzoną sepsą i bez sepsy. Proponowany punkt odcięcia to 5 punktów, gdzie 5 punktów i więcej to sepsa. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Dla punktu odcięcia 5 punktów czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 71,6% i 89,3%. Wynik potwierdza, że sepsa może być rozpatrywana z wysokim prawdopodobieństwem przy zastosowaniu ww. kombinacji parametrów.

Tabela 35 przedstawia analizę AUC ROC dla kombinacji połączonych parametrów skali qSOFA, wybranych kryteriów SIRS (T, HR i WBC) oraz parametrów laboratoryjnych (LAC, PCT i CRP). Punkt odcięcia ustalono na 6 punktów, gdzie wynik 6 punktów i więcej oznacza sepsę w grupach badanych. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę (punkt odcięcia dla LAC przedstawiono powyżej w tabeli 27, a dla PCT i CRP w tabelach 33 i 34 poniżej).

qSOFA + T + HR + WBC + LAC + PCT + CRP		Trafność wysoka
DeLong's method		
AUC		0,87069
SE(AUC)		0,02201
-95% CI		0,827551
+95% CI		0,913829
Statystyka Z		10,051709
Wartość p dwustronne		<0,000001

Tabela 35 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, wybranych parametrów SIRS i badań laboratoryjnych

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, T– temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów, LAC– stężenie mleczanów, PCT– stężenie prokalcytoniny, CRP – stężenie białka C reaktywnego

Wynik analizy AUC ROC przedstawiony w tabeli 35 wykazał, że kombinacja parametrów qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP z wysoką trafnością rozróżnia właściwie chorych ze stwierdzoną sepsą i bez sepsy. Ustalono punkt odcięcia na 6 punktów, gdzie 6 punktów i więcej to sepsa. Punktacja została określona jako suma punktów qSOFA i punktów za każdy parametr, który przekroczył normę. Dla punktu odcięcia 6 punktów czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 85,3% i 74,8%. Kombinacja parametrów przedstawiona w tabeli 33 może służyć skutecznie do wysunięcia podejrzenia i rozpoznania sepsy.

Tabela 36 przedstawia analizę AUC dla stężenia PCT w surowicy przy rozpoznawaniu zagrożenia sepsą. Punkt odcięcia ustalono na 5,29 ng/mL (5,3 ng/mL i więcej oznacza zagrożenie sepsą).

PCT	trafność umiarkowana
DeLong's method	
AUC	0,804784
SE(AUC)	0,028094
-95% CI	0,749722
+95% CI	0,859846
Statystyka Z	8,264599
Wartość p dwustronne	<0,000001

Tabela 36 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla PCT

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, PCT – stężenie prokalcytoniny

W tabeli 36 wartość wyliczona dla pola pod krzywą dla PCT oznacza, że parametr ten z umiarkowaną trafnością rozróżnia pacjentów z zagrożeniem sepsą i bez zagrożenia. Dla punktu odcięcia 5,29 ng/mL czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 69,0% i 82,4%.

W tabeli 37 przedstawiono analizę AUC dla stężenia CRP w surowicy przy rozpoznawaniu zagrożenia sepsą. Punkt odcięcia ustalono na 229,5 mg/l, gdzie 230mg/l i więcej oznacza zagrożenie sepsą.

CRP	trafność niska
DeLong's method	
AUC	0,644347
SE(AUC)	0,034841
-95% CI	0,57606
+95% CI	0,712634
Statystyka Z	3,914153
Wartość p dwustronne	0,000091

Tabela 37 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla CRP

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, SE(AUC) – błąd standardowy, CI – przedziały ufności, Z – procentowe odchylenia standardowe, p – wartość istotności statystycznej, CRP – stężenie białka C-reaktywnego

Wynik przedstawiony w tabeli 37 dla parametru jakim jest stężenie CRP pozwala, ale z niską trafnością rozróżnić osoby w stanie zagrożenia sepsą i bez zagrożenia. Punkt odcięcia ustalono na 229,5mg/l, gdzie 230mg/l i więcej to zagrożenie sepsą. Dla tego punktu odcięcia czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 80,2% i 45,8%.

Niska swoistość – poniżej 50%, czyni sam parametr CRP nieprzydatny do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów zagrożonych sepsą i bez zagrożenia.

8.6. Porównanie krzywych ROC i ocena trafności diagnostycznej AUC ROC

W tabeli 38 przedstawiono podsumowanie analiz pola pod krzywą ROC (AUCROC). Pola pod krzywą podzielono na 3 przedziały: >60-70, 71-80 i > 80. W każdym z przedziałów dokonano porównania krzywych w odniesieniu do tej o najwyższym polu. Wyniki odznaczono odpowiednimi kodami kolorystycznymi.

AUROC = 91-100% - trafność testu diagnostycznego bardzo wysoka; AUROC = 81-90% – trafność testu wysoka; AUROC = 71-80% – trafność testu umiarkowana; AUROC = 61-70% – trafność testu niska.

<i>zmienna</i>	<i>AUC</i>	<i>-</i>	
		<i>95%CI</i>	<i>+95%CI</i>
<i>SOFA</i>	0,893064	0,850575	0,935553
<i>qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP</i>	0,87069	0,827551	0,913829
<i>qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT</i>	0,857594	0,811955	0,903233
<i>LAC</i>	0,845782	0,798701	0,892863
<i>qSOFA + LAC</i>	0,805475	0,754347	0,856603
<i>PCT</i>	0,804784	0,749722	0,859846
<i>qSOFA + PCT</i>	0,797019	0,74431	0,849728
<i>qSOFA + CRP</i>	0,734141	0,676377	0,791904
<i>SIRS+SBP</i>	0,706798	0,649737	0,763859
<i>qSOFA+T+HR+WBC</i>	0,688865	0,628862	0,748869
<i>SIRS+BP+GCS</i>	0,681857	0,621514	0,7422
<i>SIRS</i>	0,679192	0,621512	0,736872
<i>qSOFA+T+WBC</i>	0,669255	0,608792	0,729718
<i>SIRS+GCS</i>	0,652178	0,590954	0,713402
<i>CRP</i>	0,644347	0,57606	0,712634
<i>qSOFA+WBC</i>	0,633423	0,572059	0,694788
<i>qSOFA+T+HR</i>	0,624309	0,56088	0,687738
<i>qSOFA+T</i>	0,608384	0,544956	0,671811
<i>qSOFA</i>	0,540537	0,490302	0,590772

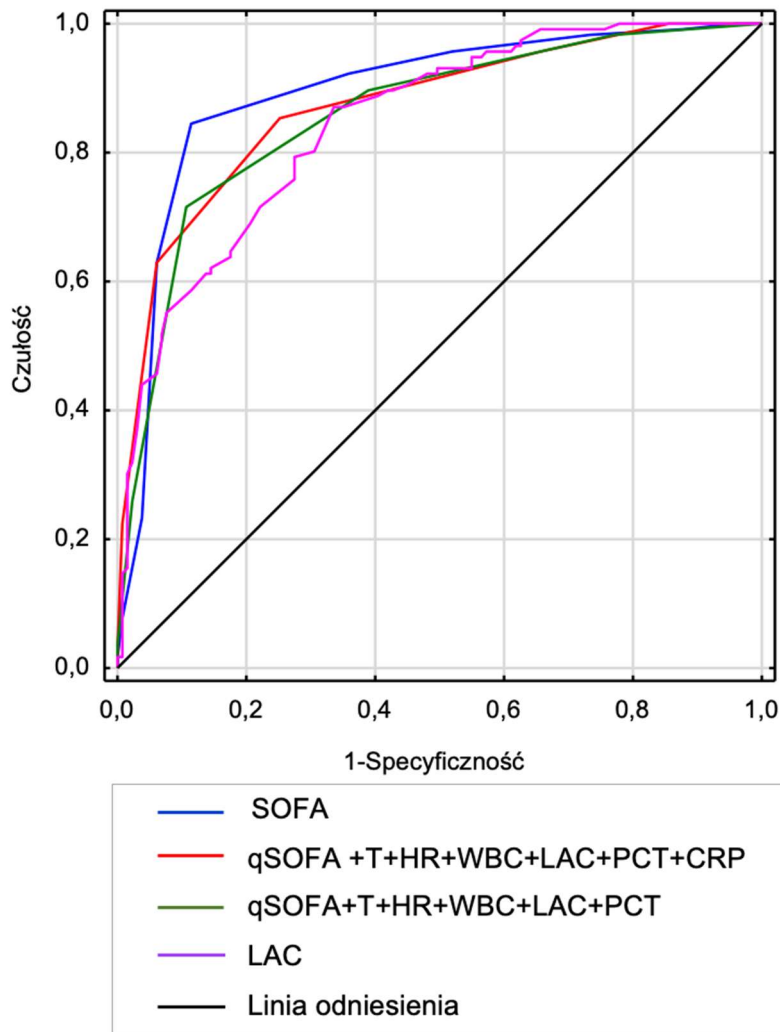
Tabela 38 Podsumowanie analiz AUC ROC dla parametrów badanych u pacjentów

Objaśnienia:

AUC pole pod krzywą, CI – przedziały ufności, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów, LAC – stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny, CRP – stężenie białka C-reaktywnego, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, GCS – skala Glasgow

8.6.1. Porównanie krzywych ROC o największym polu (wysoka trafność)

Rycina 14 przedstawia porównawczo krzywe ROC dla skali SOFA i kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i wynikami badań laboratoryjnych. Przedstawione wykresy mają największe pole pod krzywą AUC.



Ryc. 14 Wykres porównawczy krzywych ROC o największym polu pod krzywą AUC

Objaśnienia:

T- temperatura, HR – częstość serca, WBC – liczba leukocytów, LAC – stężenie mleczanów w surowicy, PCT – stężenie prokalcytoniny, CRP – stężenie białka C-reaktywnego w surowicy

A. Porównanie z krzywą dla skali SOFA:

W tabelach 39, 40, 41 przedstawiono wyliczenia porównujące pola pod krzywą dla krzywych ROC: SOFA i kombinacji skali i parametrów qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP (tab.39), skali SOFA i LAC (tab.40) oraz skali SOFA i kombinacji parametrów qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT (tab.41).

	Wyniki
AUC SOFA	0,8930
AUC qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP	0,8707
Odchylenie std. SOFA	0,0224
Odchylenie std. qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP	0,0226
Różnica pól	0,0223
Odchylenie std. różnicy pól	0,0226
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0295
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0753
Z	0,8562
p-value	0,3919
r	0,2945

Tabela 39 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczonego dla krzywej SOFA i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i wynikami badań laboratoryjnych

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z), procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów, LAC – stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny, CRP – stężenie białka C-reaktywnego

Wartość $p = 0,392$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC SOFA	0,8930
AUC LAC	0,8458
Odchylenie std. SOFA	0,0224
Odchylenie std. LAC	0,0250
Różnica pól	0,0472
Odchylenie std. różnicy pól	0,0226
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0101
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,1043
Z	0,1063
p-value	0,1063
r	0,2482

Tabela 40 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej SOFA i krzywej dla LAC

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, LAC stężenie mleczanów

Wartość $p = 0,106$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC SOFA	0,8930
AUC qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT	0,8576
Odchylenie std. SOFA	0,0224
Odchylenie std. qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT	0,0240
Różnica pól	0,0354
Odchylenie std. różnicy pól	0,0226
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0165
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0879
Z	1,3405
p-value	0,1801
r	0,3437

Tabela 41 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej SOFA i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i wynikami badań laboratoryjnych

Objaśnienia:

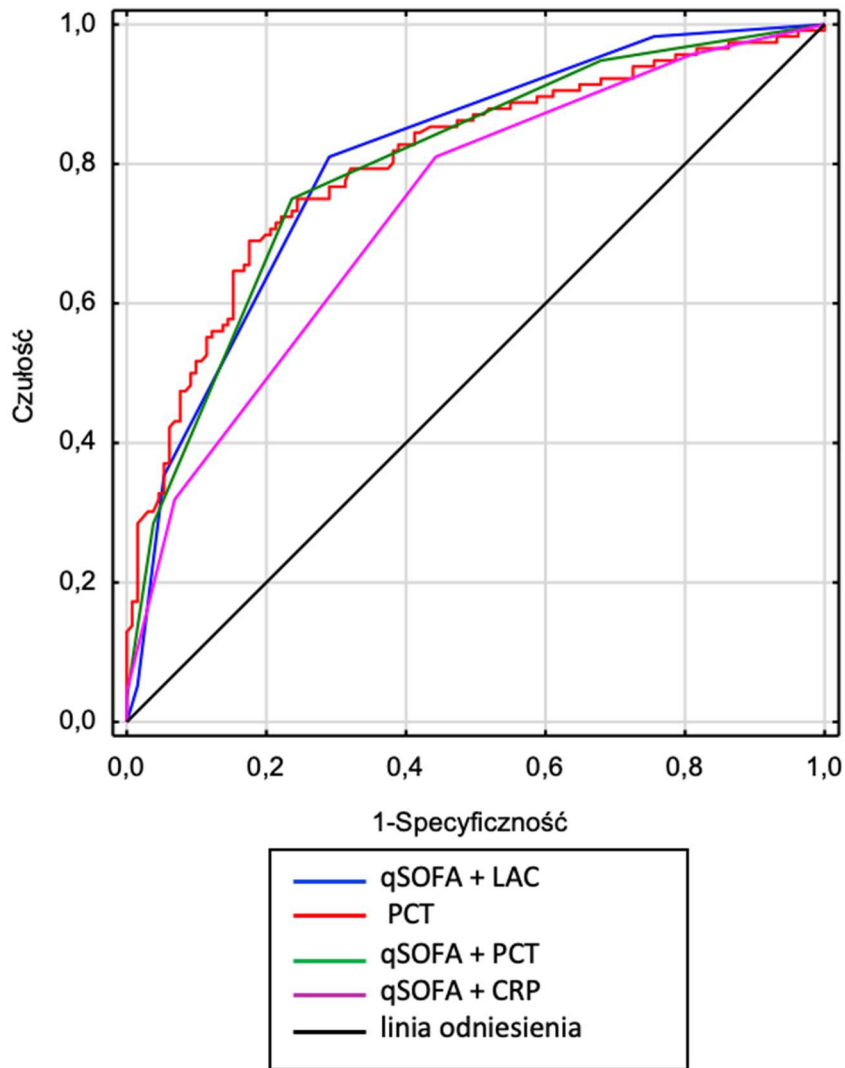
AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów, LAC – stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny

Wartość $p = 0,180$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

W przedstawionych powyżej wyliczeniach w tabelach 39, 40, 41 wartość istotności statystycznej wskazuje na brak różnic. Przedstawione krzywe są statystycznie zgodne z krzywą referencyjną, czyli krzywą wyliczoną dla skali SOFA. Oznacza to, że wysoka trafność w przewidywaniu sepsy dla skali SOFA jako skali referencyjnej jest podobna dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS i parametrami laboratoryjnymi. Kombinacje parametrów qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP oraz qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT mogą służyć do określenia sepsy z wysoką trafnością. Dodatkowo wyliczenia dla LAC pozwalają na określenie tego parametru jako skutecznego do określania zagrożenia i rozpoznania sepsy.

8.6.2. Porównanie krzywych ROC o polu od 71- 80% (umiarkowana trafność)

Rycina 15 przedstawia porównawczo krzywe ROC dla kombinacji skali qSOFA z badaniami laboratoryjnymi. Przedstawione wykresy mają nieco mniejsze pole pod krzywą AUC niż krzywe z ryc. 14.



Ryc. 15 Wykres porównawczy krzywych ROC o polu pod krzywą AUC 71-80%

Objaśnienia:

PCT – stężenie prokalcitoniny, LAC – stężenie mleczanów w surowicy, CRP – stężenie białka C – reaktywnego w surowicy

A. Porównanie z krzywą dla kombinacji qSOFA+LAC

W tabelach 42, 43, 44 przedstawiono wyliczenia porównujące pola pod krzywą dla krzywych ROC: kombinacji qSOFA+LAC i PCT (tab. 42), kombinacji qSOFA+LAC, i kombinacji qSOFA+PCT (tab. 43) oraz kombinacji qSOFA+LAC i kombinacji qSOFA+CRP (tab. 44).

	Wyniki
AUC qSOFA + LAC	0,8093
AUC PCT	0,8082
Odchylenie std. qSOFA + LAC	0,0270
Odchylenie std. PCT	0,0297
Różnica pól	0,0011
Odchylenie std. różnicy pól	0,0371
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0737
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0716
Z	0,0277
p-value	0,9799
r	0,1507

Tabela 42 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla PCT

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, LAC – stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny

Wartość $p = 0,978$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC qSOFA + LAC	0,8093
AUC qSOFA + PCT	0,7994
Odchylenie std. qSOFA + LAC	0,0270
Odchylenie std. qSOFA + PCT	0,0274
Różnica pól	0,0099
Odchylenie std. różnicy pól	0,0183
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0456
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0260
Z	-0,5381
p-value	0,5905
r	0,7751

Tabela 43 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami laboratoryjnymi (PCT)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, LAC – stężenie mleczanów, PCT – stężenie prokalcytoniny

Wartość $p = 0,591$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC qSOFA + LAC	0,8093
AUC qSOFA + CRP	0,7362
Odchylenie std. qSOFA + LAC	0,0270
Odchylenie std. qSOFA + CRP	0,0301
Różnica pól	0,0731
Odchylenie std. różnicy pól	0,0236
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,1193
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0269
Z	-3,1029
p-value	0,0019
r	0,6643

Tabela 44 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z CRP

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, LAC – stężenie mleczanów w surowicy, CRP stężenie białka C-reaktywnego

Wartość **p = 0,002** wskazuje, iż są różnice istotne statystyczne.

W przedstawionych powyżej w tabelach 42 i 43 wartości istotności statystycznej wskazują na brak różnic, czyli przedstawione krzywe są statystycznie zgodne z krzywą referencyjną, tzn. krzywą wyliczoną dla kombinacji skali qSOFA i LAC. Oznacza to, że wyliczenia dla kombinacji skali qSOFA+PCT, jak i dla samego PCT wskazują na podobną – umiarkowaną trafność w przewidywaniu zagrożenia sepsą jak, kombinacja referencyjna (najskuteczniejsza) dla tej grupy, czyli qSOFA+LAC.

Tabela 44 przedstawia wartość istotną statystycznie, czyli pole pod krzywą dla kombinacji qSOFA+CRP jest mniejsze od pola pod krzywą referencyjną dla tej grupy wyliczeń. To powoduje, że kombinacja parametrów jest mniej warta diagnostycznie od reszty z tej grupy.

	Wyniki
AUC qSOFA + LAC	0,8093
AUC SIRS + SBP	0,7068
Odchylenie std. qSOFA + LAC	0,0270
Odchylenie std. SIRS + SBP	0,0301
Różnica pól	0,1025
Odchylenie std. różnicy pól	0,0217
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	0,0562
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,1411
Z	4,5565
p-value	0,000005
r	0,7780

Tabela 45 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji kryteriów SIRS z parametrem qSOFA - SBP

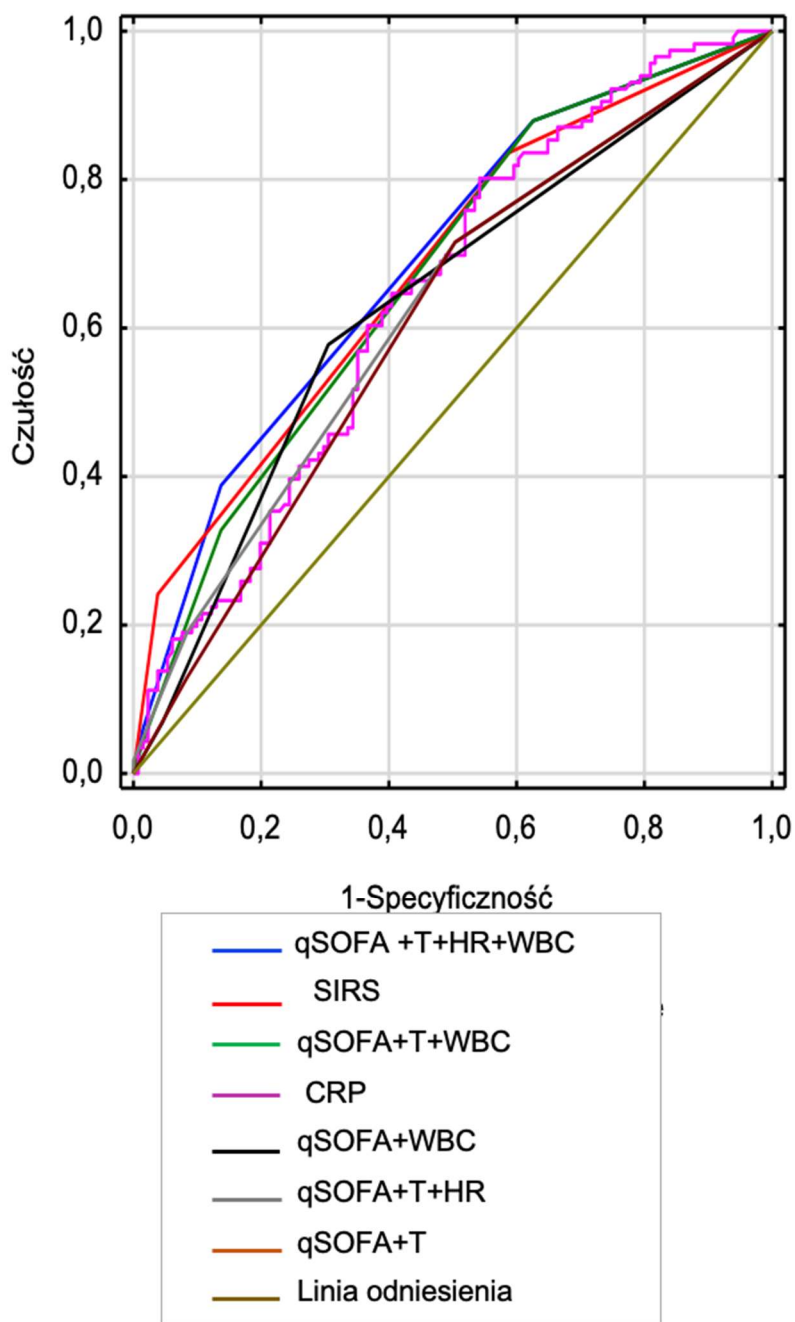
Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, LAC – stężenie mleczanów, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze

Tabela 45 przedstawia wartość istotną statystycznie, czyli pole pod krzywą dla kombinacji SIRS+SBP jest istotnie mniejsze od pola pod krzywą kombinacji referencyjnej dla tej grupy wyliczeń. To powoduje, że kombinacja SIRS+SBP wykazuje mniejszą wartość diagnostyczną do określania zagrożenia sepsą od reszty kombinacji z tej grupy.

8.6.3. Porównanie krzywych ROC o polu > 60-70% (niska trafność)

Rycina 16 przedstawia porównawczo krzywe ROC dla SIRS, kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i badaniami laboratoryjnymi. Przedstawione wykresy mają najmniejsze pole pod krzywą AUC.



Ryc. 16 Wykres porównawczy krzywych ROC o polu pod krzywą AUC > 60%

Objaśnienia:

T – temperatura, HR- częstość akcji serca, WBC -liczna leukocytów, CRP- stężenie białka C-Reaktywnego

A. Porównanie krzywych z qSOFA+T+HR+WBC

W tabelach 46, 47, 48, 49, 50, 51 przedstawiono wyliczenia porównujące pola pod krzywą dla krzywych ROC i następujących kombinacji: qSOFA+T+HR+WBC i SIRS (tab. 46), qSOFA+T+HR+WBC, i qSOFA+T+WBC (tab. 47), qSOFA+T+HR+WBC i CRP (tab. 48), qSOFA+T+HR+WBC i qSOFA+WBC (tab. 49), qSOFA+T+HR+WBC i qSOFA+T+HR (tab. 50), qSOFA+T+HR+WBC i qSOFA+T (tab. 51).

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC SIRS	0,6812
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. SIRS	0,0304
Różnica pól	0,0096
Odchylenie std. różnicy pól	0,0177
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0443
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0252
Z	-0,5373
p-value	0,5910
r	0,8362

Tabela 46 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kryteriów SIRS wyliczonych przed przyjęciem na OIT

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wartość $p = 0,591$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC qSOFA +T + WBC	0,6706
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. qSOFA + T + WBC	0,0317
Różnica pól	0,0202
Odchylenie std. różnicy pól	0,0073
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,0345
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	-0,0059
Z	-2,2856
p-value	0,0056
r	0,9733

Tabela 47 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wartość **p = 0,006** wskazuje, iż są istotne różnice statystyczne.

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC CRP	0,6450
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. CRP	0,0354
Różnica pól	0,0458
Odchylenie std. różnicy pól	0,0451
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,1342
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	0,0427
Z	-1,0135
p-value	0,3108
r	0,0937

Tabela 48 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla CRP

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe,
p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji,
T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów,
CRP – stężenie białka C-reaktywnego

Wartość $p = 0,3108$ wskazuje, iż nie ma różnic istotnych statystycznie.

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC qSOFA + WBC	0,6345
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. qSOFA + WBC	0,0323
Różnica pól	0,0563
Odchylenie std. różnicy pól	0,0246
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,1044
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	-0,0080
Z	-2,2856
p-value	0,0223
r	0,7028

Tabela 49 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryterium SIRS (WBC)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wartość **p = 0,022** wskazuje, iż są istotne różnice statystyczne.

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC qSOFA + T + HR	0,6255
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. qSOFA + T + HR	0,0336
Różnica pól	0,0653
Odchylenie std. różnicy pól	0,0246
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,1069
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	-0,0236
Z	-3,0702
p-value	0,0021
r	0,7887

Tabela 50 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS (T, HR)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wartość **p=0,002** wskazuje, iż są istotne różnice statystyczne.

	Wyniki
AUC qSOFA + T + HR + WBC	0,6908
AUC qSOFA + T	0,6090
Odchylenie std. qSOFA + T + HR + WBC	0,0315
Odchylenie std. qSOFA + T	0,0335
Różnica pól	0,0818
Odchylenie std. różnicy pól	0,0217
P. ufności odch. std. różnicy pól -95%	-0,1244
P. ufności odch. std. różnicy pól +95%	-0,0392
Z	-3,7610
p-value	0,0002
r	0,7780

Tabela 51 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryterium SIRS (T)

Objaśnienia:

AUC – pole pod krzywą, Z – (test Z) procentowe odchylenia standardowe, p-value – wartość istotności statystycznej, r – współczynnik korelacji, T – temperatura, HR – częstość akcji serca, WBC – liczba leukocytów

Wartość $p < 0,001$ wskazuje, iż są istotne różnice statystyczne.

W przedstawionych powyżej tabelach 46 i 48 wartości istotności statystycznej wskazują na brak różnic, czyli przedstawione krzywe są statystycznie zgodne z krzywą referencyjną, tzn. krzywą wyliczoną dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS. Oznacza to, że w tej grupie kryteria SIRS i parametr CRP mają statystycznie podobną niską trafność w przewidywaniu zagrożenia sepsą, jak kombinacja referencyjna dla tej grupy, czyli qSOFA+T+HR+WBC. Niska trafność jednak powoduje, że przydatność ww. kombinacji i parametrów w określaniu zagrożenia sepsą pozostaje nieużyteczna.

W tabelach 47, 49, 50, 51 przedstawione wartości są istotnie różne statystycznie tym samym, pole pod krzywą dla różnych kombinacji z ww. tabel jest znacznie mniejsze od pola pod krzywą referencyjną dla tej grupy wyliczeń. To powoduje, że te kombinacje parametrów wykazują mniejszą wartość diagnostyczną od reszty kombinacji (tab. 44 i 46) i nie mogą służyć do przewidywania zagrożenia sepsą.

8.7. Analiza częstości wyboru parametrów skali qSOFA w poszczególnych grupach badawczych

W tabeli 52 przedstawiono analizę częstości wybierania poszczególnych parametrów skali qSOFA w populacji pacjentów zakwalifikowanych do badania.

Parametr skali qSOFA	Liczba chorych n (%)	Grupa badawcza		Test chi-kwadrat wartość p
		I n (%)	II n (%)	
GCS (<15pkt.)	223 (88.5)	113 (89.7)	110 (87.3)	0.554
RR (>22/min)	247 (98.0)	125 (99.2)	122 (96.8)	0.175
SBP (<100 mmHg)	235 (93.3)	121 (96.0)	114 (90.5)	0.079
qSOFA (3pkt.)	201 (79.8)	107 (84.9)	94 (74.6)	0.042

Tabela 52 Częstość wyboru parametrów qSOFA w grupach badawczych. W analizie zastosowano test chi kwadrat (X^2) Pearsona

Objaśnienia:

GCS – skala Glasgow, RR – częstość oddechów, SBP – skurczowe ciśnienie tętnicze, p – wartość istotności statystycznej

Analiza wniosków przedstawiona w tabeli 52 wykazała, że:

- nie zaobserwowano istotnej różnicy w wyborze poszczególnych parametrów skali qSOFA między grupą I i II,
- w obu grupach GCS był wybierany istotnie rzadziej niż częstość oddechów (RR) (test McNemary, $p=0.003$ i $p=0.014$),
- nie obserwowano istotnych różnic między częstością wybierania GCS a SBP zarówno w grupie I (test McNemary, $p=0.099$), jak i grupie II (test McNemary, $p=0.571$),
- nie obserwowano istotnych różnic między częstości wybierania RR a SBP zarówno w grupie I (test McNemary, $p=0.221$), jak i grupie II (test McNemary, $p=0.080$),
- 3 pkt. w skali qSOFA istotnie częściej otrzymywali pacjenci w grupie I, niż w grupie II ($p=0.042$).

8.8. Powiązanie liczby dni leczenia na OIT ze skalą qSOFA

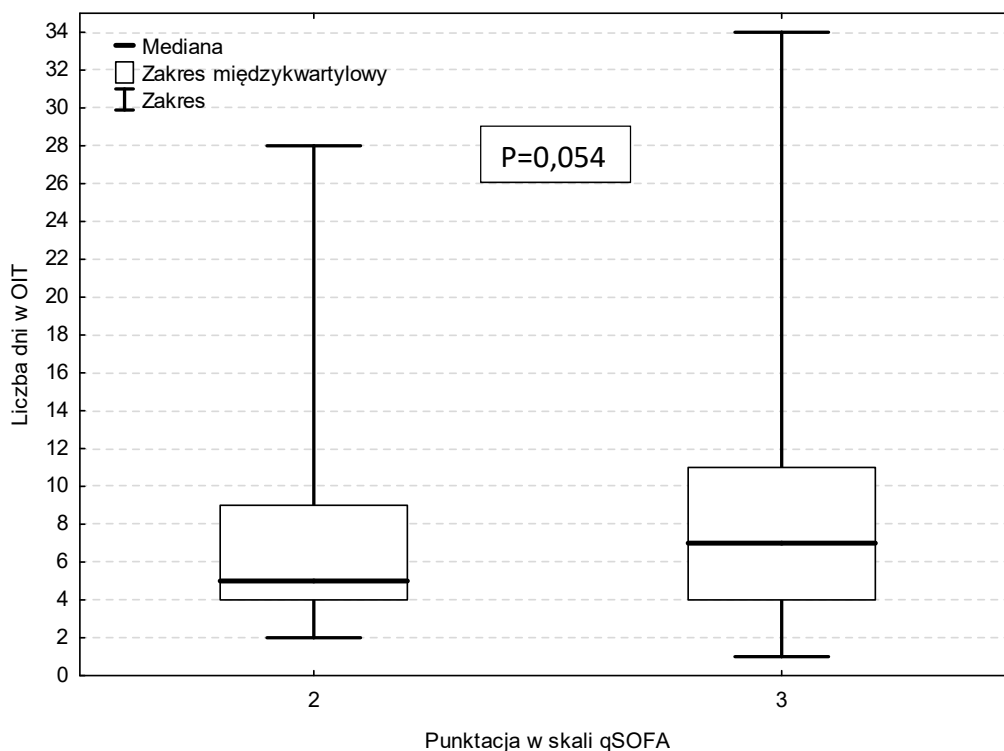
Poniżej przedstawiono zależność między uzyskaną punktacją w skali qSOFA a liczbą dni leczenia na OIT (tab. 53, ryc. 17).

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	Liczba dni leczenia na OIT
2	51	Me 5, Q25-Q75(4-9), min-max (2-28)
3	201	Me 7, Q25-Q75 (4-11), min-max (1-34)

Tabela 53 Wpływ punktacji w skali qSOFA w prognozowaniu liczby dni leczenia na OIT w całej populacji badanej. Test U Manna-Whitneya, $p=0,054$

Objaśnienia:

Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy i kwartył trzeci, Min-Max wartości minimalna i maksymalna



Ryc. 17 Zależność liczby dni leczenia na OIT oraz ilości punktów w skali qSOFA w całej badanej populacji. Test U Manna-Whitneya, $p=0,054$

Objaśnienia:

p – wartość istotności statystycznej

W przedstawionych powyżej danych w tabeli 53 i na rycinie 17 zaobserwowano brak istotnej statystycznie zależności między punkcją w skali qSOFA w badaniu tuż przed przyjęciem na OIT a liczbą dni leczenia na OIT (test U Manna-Whitneya $p=0,054$).

8.9. Dane demograficzne grup badawczych i ich wpływ na sepsę

W celu określenia, jak zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA wpływają na prognozowanie sepsy, zbudowano model regresji logistycznej. Istotność statystyczna poszczególnych zmiennych modelu została zbadana testem chi-kwadrat Walda, natomiast istotność statystyczną całego modelu - testem ilorazu wiarygodności. Zmienną zależną jest ostateczne rozpoznanie sepsy. Dane przedstawiono w tabeli 54.

	wsp. b	błąd b	-95% CI	+95% CI	stat. Walda	wartość p	iloraz szans	-95% CI	+95% CI
Płeć	-0,006181	0,259765	-0,51531	0,502949	0,000566	0,981018	0,993838	0,597315	1,653591
Wiek	0,001918	0,008624	-0,014983	0,01882	0,049492	0,823949	1,00192	0,985128	1,018999
BMI	0,012095	0,021272	-0,029597	0,053787	0,323301	0,569631	1,012169	0,970837	1,05526
qSOFA tuż przed OIT	-0,512847	0,32769	-1,155107	0,129414	2,449338	0,117574	0,598789	0,315024	1,138161

Tabela 54 Model regresji logistycznej dla zmiennych demograficznych i skali qSOFA

Objaśnienia:

b – współczynnik regresji (kierunkowy), CI – przedziały ufności, BMI – indeks masy ciała, p – wartość istotności statystycznej

Analiza regresji logistycznej wykazała, że żadna ze zmiennych nie jest istotna statystycznie w prognozowaniu sepsy. Cały model również nie uzyskał istotności statystycznej.

Nawet gdy do parametrów demograficznych zostaną dołożone jakiegokolwiek modyfikacje qSOFA z innymi parametrami klinicznymi, żaden z parametrów demograficznych nie jest istotny statystycznie w przewidywaniu sepsy.

8.10. Śmiertelność w grupach badawczych w czasie leczenia na OIT

Spośród 252 pacjentów obu grup badawczych, na OIT zmarło 65, czyli śmiertelność ogólna wyniosła 25.8% (CI 95%: 20.8%, 31.5%).

Tabela 55 przedstawia śmiertelność wśród chorych z sepsą i we wstrząsie septycznym.

Rozpoznanie	Liczba chorych (n)	zgony (n)	Odsetek śmiertelności % (zakres CI 95%)
wstrząs septyczny	131	53	40.5 (32.4 – 49.0)
sepsa	116	12	9.9 (5.8 – 16.5)
bez rozpoznania	5	0	-

Tabela 55 Śmiertelność na OIT u chorych z sepsą i we wstrząsie septycznym.

Do analizy zastosowano test chi-kwadrat NW, **p<0.001**

Przedział ufności (CI) obliczono metodą Wilsona

Objaśnienia:

CI – przedziały ufności, W nawiasie wartości określają zakres przedziału ufności - CI 95%, p – wartość istotności statystycznej

Na podstawie danych z tabeli 55 wykazano, że śmiertelność jest istotnie statystycznie wyższa u pacjentów we wstrząsie septycznym (40,5%) w porównaniu z pacjentami z sepsą (9,9%). Test chi-kwadrat NW, **p<0.001**.

W tabeli 56 przedstawiono śmiertelność w całej badanej populacji w zależności od uzyskanej punktacji w skali qSOFA:

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	Zgony (n)	Odsetek śmiertelności % (zakres CI 95%)
2	51	5	9.8 (4.3 – 21.0)
3	201	60	29.9 (24.0 – 36.5)

Tabela 56 Liczba zgonów w zależności od punktacji w skali qSOFA w całej badanej populacji. Do analizy zastosowano test chi-kwadrat NW, $p < 0.011$, Przedział ufności (CI) obliczono metodą Wilsona

Objaśnienia:

CI – przedziały ufności. W nawiasie wartości określają zakres przedziału ufności - CI 95%, p – wartość istotności statystycznej

Opracowanie statystyczne danych z tabeli 56 wykazało, że śmiertelność istotnie wzrasta wraz z liczbą punktów w skali qSOFA (test chi-kwadrat dla trendu, $p < 0.011$).

W następnej analizie poddano analizie statystycznej pacjentów zmarłych na OIT, uwzględniając punktację w skali qSOFA i liczbę dni leczenia do wystąpienia zgonu.

Uwzględniono łącznie 65 pacjentów z I i II grupy badawczej (tabela 57, ryc. 18).

qSOFA (pkt.)	Liczba chorych (n)	Czas (dni) do zgonu na OIT
2	5	<i>Me</i> 4, Q25-75(3-8) min-max (2-13)
3	60	<i>Me</i> 4, Q25-75(2-9) min-max (1-26)

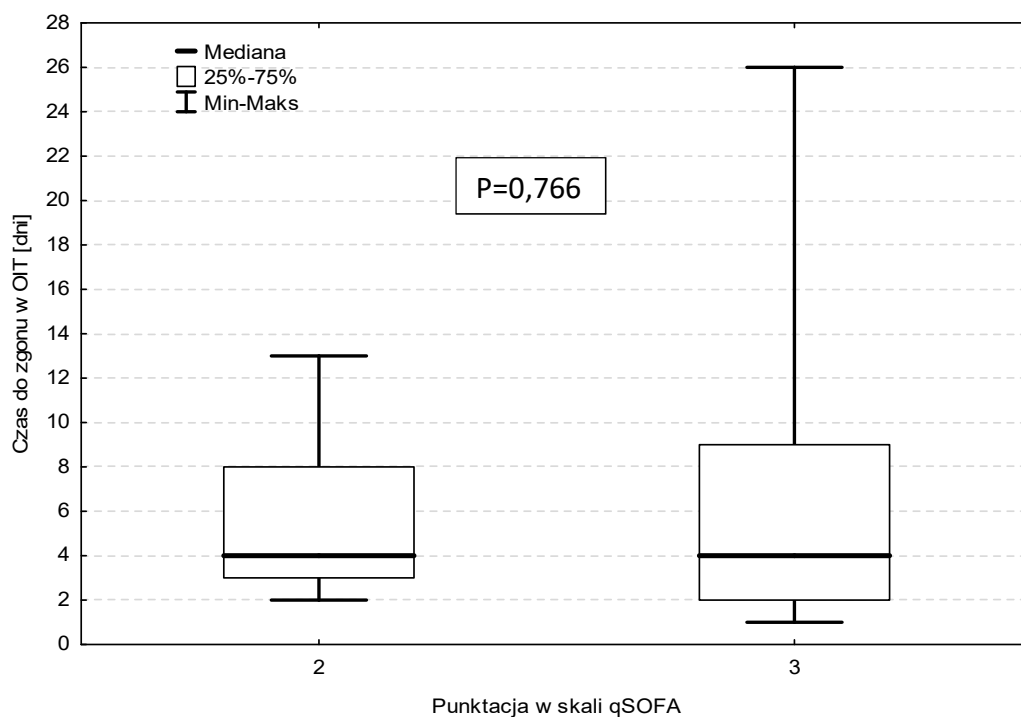
Tabela 57 Zależność między uzyskaną punktacją w skali qSOFA i czasem do zgonu na OIT w całej badanej populacji.

Zastosowano statystykę z określeniem mediany i zakresu międzykwartylowego (IQR) oraz test U Manna-Whitneya, $p=0.766$

Objaśnienia:

Mediana przeżycia 4 dni, Test U Manna-Whitneya, $p=0.766$

Me – mediana, Q25 i Q75 kwartył pierwszy i kwartył trzeci, Min – Max wartości minimalna i maksymalna



Ryc. 18 Zależność wyniku w punktacji qSOFA oraz liczby dni leczenia do wystąpienia zgonu w całej badanej populacji

Objaśnienia: p – wartość istotności statystycznej

Przeprowadzona w tabeli 57 i na rycinie 18 analiza wykazała brak istotnej zależności między punktacją w skali qSOFA w badaniu tuż przed przyjęciem na OIT a liczbą dni, która upłynęła do zgonu pacjenta (test U Manna-Whitneya $p=0,766$).

8.11. Wyniki leczenia i czas hospitalizacji na OIT w powiązaniu z qSOFA i SIRS.

W zastosowanym modelu zmienną objaśnianą była ilość dni hospitalizacji na OIT. Zmiennymi objaśniającymi były - skala qSOFA oraz kryteria SIRS. Badano, czy zmienne te wykazują wpływ na liczbę dni leczenia na OIT.

Tabela 58 przedstawia analizę regresji, w której określono odniesienie punktacji qSOFA i kryteriów SIRS do liczby dni hospitalizacji na OIT.

Nazwa	SS	df	F	p	η^2p
Model	189,91	2	2,15	0,119	0,02
qSOFA	166,60	1	3,77	0,053	0,01
SIRS	39,72	1	0,90	0,344	0,00
Reszta	11014,36	249			
Razem	11204,27	251			

Nazwa	SE	β	df	t	p
qSOFA	1,04	0,12	249	1,94	0,053
SIRS	0,66	-0,06	249	-0,95	0,344

Tabela 58 Analiza regresji przy zmiennej ilości dni hospitalizacji na OIT w całej badanej populacji

Objaśnienia:

SS – suma kwadratów (ang. *sum of square*) df – liczba stopni swobody, (ang. *degrees of freedom*) F – statystyka testu o rozkładzie Snedecora, η^2p – cząstkowa eta kwadrat, SE – błąd standardowy, β – współczynnik beta, t – statystyka testu, p – wartość istotności statystycznej

W przeprowadzonej analizie regresji wynik testu dla modelu $F(2, 249) = 2,15$; $p > 0,05$ wskazuje, że model nie jest istotny statystycznie, czyli model nie wyjaśnia wystarczająco zmienności analizowanej zmiennej zależnej, jaką jest liczba dni hospitalizacji na OIT. Cząstkowe eta kwadrat dla skali qSOFA, $\eta^2p = 0,01$ wskazuje, że skala ta wyjaśnia jedynie 1% zmienności liczby dni hospitalizacji, natomiast kryteria SIRS nie wyjaśniają tej zmienności.

Szczegółowa analiza nie wykazała istotnego statystycznie wpływu wyników skali qSOFA, jak również kryteriów SIRS na liczbę dni, hospitalizacji na OIT, a wartości współczynników beta były bardzo niewielkie. Cząstkowe eta kwadrat modelu wynosiło $\eta^2p = 0,02$ co oznacza, że założony model może wyjaśnić 2% zmienności czasu hospitalizacji na OIT.

W przedstawionym niżej modelu zmienną objaśnianą była liczba dni leczenia na OIT przed zgonem, a zmiennymi objaśniającymi skale qSOFA oraz SIRS (tab. 59).

Nazwa	SS	df	F	p	η^2p
Model	49,40	2	0,67	0,517	0,02
qSOFA	1,61	1	0,04	0,835	0,00
SIRS	48,33	1	1,30	0,258	0,02
Reszta	2298,54	62			
Razem	2347,94	64			

Nazwa	SE	β	df	t	p
qSOFA	2,61	0,03	62	0,21	0,835
SIRS	1,26	-0,14	62	-1,14	0,258

Tabela 59 Analiza regresji przy zmiennej liczbie dni leczenia do zgonu w całej badanej populacji

Objaśnienia:

SS – suma kwadratów (ang. *sum of square*) df – liczba stopni swobody, (ang. *degrees of freedom*) F – statystyka testu o rozkładzie Snedecora, η^2p – cząstkowa eta kwadrat, SE – błąd standardowy, β – współczynnik beta, t – statystyka testu, p – wartość istotności statystycznej

W przeprowadzonej analizie dla prezentowanego modelu uzyskano wynik $F(2, 62) = 0,67$; $p > 0,05$, który wskazuje na brak istotności statystycznej. Założony model nie tłumaczy zmienności analizowanej zmiennej zależnej, jaką jest liczba dni leczenia na OIT przed wystąpieniem zgonu. Cząstkowe eta kwadrat dla skali SIRS, $\eta^2p = 0,02$ określa, że skala ta wskazuje jedynie na 2% zmienności ilości dni, natomiast skala qSOFA wcale jej nie tłumaczy.

Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu punktacji w skali qSOFA, jak również kryteriów SIRS na liczbę dni, jaką pacjenci byli hospitalizowani na OIT przed zgonem. Cząstkowe eta kwadrat modelu wynosiło $\eta^2p = 0,02$, co oznacza, że założony model wyjaśnia 2% zmienności czasu hospitalizacji na OIT przed zgonem.

9. Dyskusja

Pomimo rozwoju diagnostyki i metod monitorowania pacjentów oraz coraz większej dostępności do technologii diagnostycznych, nadal pozostaje problemem wczesna identyfikacja rozpoczynającej się sepsy. Problem ten dotyczy również szpitali, w których istnieją warunki do zapewnienia wysokiej jakości opieki nad pacjentem. Sepsa charakteryzuje się postępującą niewydolnością narządów wywołaną zakażeniem. Prowadzi to do różnych wzorców odpowiedzi gospodarza, co skutkuje bardzo zróżnicowanymi objawami i przebiegami klinicznymi. Ta ogromna różnorodność bardzo utrudnia uchwycenie odpowiedniego momentu na wczesną interwencję medyczną i postawienie właściwej diagnozy. Zdarzają się sytuacje, w których u pacjentów przeoczone zostają objawy świadczące o rozpoczynającej się sepsie i o postępie powikłań infekcyjnych, które w krótkim czasie mogą doprowadzić do stanu bezpośredniego zagrożenia życia. Dopiero wtedy, kiedy objawy są ewidentne i stan chorych gwałtownie się pogarsza, rozpoczyna się interwencja. Pacjent w stanie rozwiniętego wstrząsu septycznego jest znacznie trudniejszy do leczenia niż ten, u którego objawy sepsy dopiero się rozpoczynają. Przy zastosowaniu odpowiedniego leczenia wczesna faza sepsy jest możliwa do zatrzymania, możliwe jest także usunięcie zagrożenia. Stąd niezwykle ważna jest wczesna identyfikacja problemu i rozpoczęcie interwencji z diagnostyką i odpowiednimi decyzjami terapeutycznymi.

Obecnie duża dostępność urządzeń monitorujących parametry fizjologiczne u pacjentów na oddziałach szpitalnych sprawia, że problem identyfikacji zmian w stanie chorych powinien być natychmiast zauważany. Niestety, obserwacje poczynione w czasie realizacji własnego badania potwierdzają fakt, że bez uważnego nadzoru personelu i odpowiedniej organizacji pracy (należna ilość personelu), samo monitorowanie jest niewystarczające, a nawet wprowadza pozory bezpieczeństwa. Stwierdzenie, że najlepszą „aparaturą monitorującą” jest sprawowanie przy chorym bezpośredniego nadzoru przez personel medyczny, ma głęboki sens.

Konieczność podniesienia jakości opieki nad pacjentem i jego bezpieczeństwem spowodowało wzrost zainteresowania prostymi narzędziami diagnostycznymi do oceny jego stanu i zmian, które zachodzą w czasie powikłań septycznych. Ważnym czynnikiem w zastosowaniu tych narzędzi jest ich prostota i możliwość wykorzystania na każdym oddziale szpitalnym. Wprowadzane od kilkunastu lat do praktyki klinicznej różne skale i kryteria oceny pacjenta pozwalały w różnym

stopniu na szybką diagnozę. Różnorodność skal i kryteriów opisanych w literaturze medycznej powodowała jednak problemy z ich jednolitą interpretacją.

Pojawiła się potrzeba wprowadzenia skal i kryteriów diagnostycznych o prostej i jasnej interpretacji, z możliwym dostępem do określonych badań laboratoryjnych po to, aby ujednoczyć i poprawić identyfikowanie pacjentów we wczesnej fazie rozwoju sepsy i zagrożenia rozwinięcia wstrząsu septycznego.

Pierwszymi stosowanymi powszechnie narzędziami diagnostycznymi do określania zagrożenia sepsą były zdefiniowane w 1991 roku kryteria SIRS (por. rozdział 5.3.1). Wskazywały one na ryzyko rozwinięcia sepsy i były jednocześnie proste w ocenie. Badania przeprowadzone nad ich skutecznością wykazały zbyt szeroki zakres. Badanie Pitteta z 1995 roku wykazało, że 95% pacjentów chirurgicznych przyjmowanych na OIT spełnia kryteria pozwalające na rozpoznanie SIRS [50]. W badanym materiale własnym u pacjentów przyjętych na OIT 3 kryteria SIRS spełniało 56%, a 4 kryteria - 29% badanych. Oznacza to, że kwalifikację SIRS można było stwierdzić u 85% populacji objętej badaniem.

Niewątpliwą zaletą kryteriów SIRS była ich prostota i możliwość powszechnego stosowania na każdym etapie szpitalnej diagnostyki i leczenia. Wykazano dość dobrą korelację SIRS ze skalami bardziej złożonymi, takimi jak APACHE II, APACHE III, SAPS, SOFA [50].

W badaniu własnym wykazano korelację kryteriów SIRS ze skalą SOFA określając ich czułość na 83,6% i swoistość na 41,2%. Oznacza to, że same kryteria SIRS mają niską trafność w rozpoznaniu zagrożenia sepsą.

W 1997 roku do praktyki klinicznej została wprowadzona skala EWS, która zawierała punktowaną ocenę szeregu parametrów fizjologicznych, a wynik wskazywał na zagrożenie życia wynikające z pogorszenia się stanu pacjenta. Kolejne modyfikacje skali EWS zawierały dodatkowe parametry i modyfikację punktacji przydzielanej za poszczególne zmiany parametrów. Szereg badań klinicznych wskazało na ich wysoką przydatność w kwalifikowaniu chorych do bardziej intensywnego nadzoru i leczenia [54,55,56]. Skale te pokazują, że odpowiednia konfiguracja parametrów fizjologicznych w ocenie ich zmian może być precyzyjnym narzędziem w kwalifikowaniu chorych do wzmożonego nadzoru i większej uwagi personelu.

W roku 2016 zespół ekspertów powołany przez ESICM i SCCM zarekomendował do rozpoznania sepsy znaną wcześniej skalę SOFA (por. rozdział 5.3.3.) [4, 58]. Skala ta do dzisiaj stanowi referencyjne narzędzie do rozpoznania sepsy i

wstrząsu septycznego, jednak ze względu na dużą ilość ocenianych parametrów jest mało praktyczna na oddziałach szpitalnych poza OIT. Problem ten rozwiązano proponując do szerokiego stosowania uproszczoną skalę qSOFA, zawierającą 3 proste parametry możliwe do oceny u pacjenta na każdym oddziale szpitalnym.

Prowadzono liczne badania kliniczne w celu określenia przydatności skali qSOFA jako narzędzia do oceny zagrożenia pacjentów i przewidywania powikłań w postaci niewydolności narządów, sepsy i śmiertelności, porównując ją do innych skal [59]. Badanie z 2017 roku opublikowane w Chest wykazało, że w ocenie zagrożenia sepsą skala qSOFA, w porównaniu z kryteriami SIRS i skalą SOFA, jest mało przydatna ze względu na jej wysoką czułość i niską swoistość [60]. W porównaniu z ww. badaniem, w ocenie zagrożenia sepsą badanie własne potwierdziło wysoką – powyżej 80% czułość skali qSOFA i jednocześnie jej niską swoistość poniżej 50%. W badaniu własnym oceniono również kryteria SIRS, uzyskując wynik podobnie jak w skali qSOFA, czyli czułość powyżej 80% a swoistość poniżej 50%.

W badaniu własnym w rozpoznaniu zagrożenia sepsą i sepsy dla skali SOFA wyliczono czułość na 84%, a swoistość na 88%. Z tego powodu skalę SOFA wykorzystano jako skalę referencyjną dla poszukiwań kombinacji parametrów fizjologicznych i laboratoryjnych przydatnych do precyzyjnego określenia zagrożenia sepsą (por. rozdział 2.2.1.). Rozkład punktacji w skali qSOFA w populacji badanej wykazał, że znaczną większość stanowili pacjenci z maksymalną liczbą 3 punktów. Mała przydatność skali qSOFA w rozpoznaniu zagrożenia sepsą podawana w piśmiennictwie [67, 69] i potwierdzona w wynikach własnych (czułość 81,2% i swoistość 47,2% por. tabela 19), skierowała badanie na poszukiwanie bardziej precyzyjnego narzędzia klinicznego do rozpoznania zagrożenia sepsą. W tym celu, w niniejszej pracy zbadano różne konfiguracje parametrów fizjologicznych i laboratoryjnych. Wykorzystano skalę qSOFA i kryteria SIRS, jak również parametry laboratoryjne LAC, PCT i CRP. Oczywiście wzięto pod uwagę dostępność badań laboratoryjnych w szpitalu, w którym przeprowadzono badanie własne. Badania laboratoryjne stężeń CRP i PCT są możliwe do przeprowadzenia przez całą dobę, a wynik jest dostępny w szpitalnym systemie informatycznym po upływie 15-20 minut. Uzyskanie wyniku stężenia LAC jest możliwe w kilku miejscach w szpitalu w analizatorach gazów, a wynik jest dostępny po 1-2 minutach. W badaniach przeprowadzanych w innych ośrodkach opisanych w piśmiennictwie podnoszono kwestię trudności w dostępności do badań laboratoryjnych [62, 63].

W wynikach badania własnego wysoką trafność konfiguracji parametrów uzyskano dla kombinacji, w której połączono skalę qSOFA z wybranymi kryteriami SIRS (T+HR+WBC) i z wynikami badań laboratoryjnych - LAC i PCT. Kombinacja ta uzyskała zbliżoną trafność diagnostyczną do skali SOFA. W badaniu AUC SOFA uzyskano wynik 0,89, a dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT – 0,86 (por. tabela 34). Wysoką trafność uzyskano również dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT+CRP (0,87). Natomiast dla celów identyfikacji zagrożenia sepsą ta kombinacja jest nieco mniej przydatna ze względu na to, że szczyt uwalniania CRP w organizmie następuje w 40. godzinie od początku infekcji w odróżnieniu od PCT, gdzie szczyt uwalniania od początku zakażenia występuje prawie 2 razy szybciej (por. str. 21 rozdziału 5.2.) [44].

Mało przydatne do celów określonych w badaniu własnym, czyli rozpoznania zagrożenia sepsą, okazały się kombinacje skali qSOFA z pojedynczymi kryteriami SIRS. Konfiguracje qSOFA+T, qSOFA+WBC czy qSOFA+HR w analizie AUC wykazały wyniki od 0,63 do 0,60, a taki zakres umiejscawiał je w grupie niskiej trafności (por. tabela 38).

Ciekawe wyniki natomiast uzyskano w kombinacjach skali qSOFA z wynikami badań laboratoryjnych. Konfiguracje qSOFA+LAC, qSOFA+PCT i qSOFA+CRP zostały przyporządkowane grupie o umiarkowanej trafności z wynikiem w AUC 0,80 – 0,73. (por. tabela 38). Umiarkowana trafność została określona w badaniu jako przydatne narzędzie wskazujące na zagrożenie sepsą.

Połączenie skali qSOFA z parametrami laboratoryjnymi, takimi jak LAC, PCT czy CRP pozwoliło zatem na zwiększenie efektu diagnostycznego skali, tzn. rozpoznania zagrożenia sepsą. Sama skala qSOFA jest mało przydatna w rozpoznaniu zagrożenia sepsą, ale dodanie do niej stężenia LAC, jeżeli jest podwyższone, nie tylko zwiększa jej swoistość w rozpoznaniu zagrożenia sepsą, ale pozwala także na wstępne rozpoznanie sepsy, a nawet wstrząsu septycznego. Jeżeli do skali qSOFA zostaną dołączone jeszcze wyniki oznaczeń CRP i PCT, to w przypadku ich podwyższonych wartości uzyskuje się możliwość rozpoznania zakażenia.

Przeanalizowano również korelację skali qSOFA z poszczególnymi parametrami laboratoryjnymi (LAC, CRP i PCT), stosując test U Manna-Whitneya. Wyniki tych analiz przedstawiono w tabelach 14, 16, 17 oraz na rycinach 10, 12 i 13. Wykazano dodatnią korelację między skalą qSOFA a stężeniem LAC. Stężenie LAC wzrastało istotnie wraz ze wzrostem punktacji w skali qSOFA (por. tabela 14 i rycina

10). W przypadku parametrów CRP i PCT nie stwierdzono takiej korelacji (por. tabela 16,17 i rycina 12, 13).

Spośród czynników etiologicznych za rozwój sepsy i wstrząsu septycznego najczęściej odpowiadają bakterie. Zakażenie bakteryjne przy braku odpowiedniego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wdrożonego jak najwcześniej może rozwinąć się w sepsę i wstrząs septyczny. W różnych badaniach, których przedmiotem było określenie czynników etiologicznych wywołujących sepsę wykazano, iż najczęściej były to bakterie Gram-dodatnie. W badaniu SOAP (ang. *Sepsis Occurrence in Acute Ill Patients*) z roku 2006 opisano, że bakterie Gram-dodatnie stanowiły 40%-, bakterie Gram-ujemne - 38%-, a grzyby - 13% przyczyn sepsy [11]. W Polsce, badanie z lat 2003 - 2009 wykazało, że najczęstszymi patogenami wywołującymi sepsę były bakterie Gram – ujemne (58%), następnie bakterie Gram - dodatnie (38%) i grzyby (16%) [15]. W badaniu własnym przeanalizowano przyczyny sepsy, uzyskując wyniki zbliżone do przedstawionych wyżej wyników uzyskanych w Polsce. Określono, że w populacji badanej najczęstszą przyczyną zakażenia powodującego sepsę były bakterie Gram – ujemne w 48,1% przypadków, następnie bakterie Gram – dodatnie w 43,8% przypadków i zakażenia grzybicze w 4,3% przypadków (por. tabela 9).

W badaniu własnym przeanalizowano również miejsce wyjścia zakażenia. Wykazano, że w 48,6% przypadków zakażenie rozpoczynało się w drogach oddechowych, w 39,9% przypadków była to krew, a w 10,6% układ moczowy (por. tabela 11). W cytowanym wcześniej badaniu SOAP ustalono, że drogi oddechowe były początkiem sepsy w 64%, zakażenie krwi - w 20%, a drogi moczowe - w 12% przypadków [11]. W badaniu przeprowadzonym w Polsce sepsę wychodzącą z dróg oddechowych określono na 28% przypadków [15].

W badaniu własnym poddano także ocenie dane demograficzne i ich wpływ na prognozowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Wykazano, że żaden z parametrów demograficznych, takich jak płeć, wiek i BMI, nie jest istotny statystycznie w prognozowaniu sepsy. Nawet gdy do parametrów demograficznych dołączy się skalę qSOFA, to wynik nie jest nadal istotny statystycznie (por. tabela 54). Brak wpływu danych demograficznych na prognozowanie sepsy potwierdza metaanaliza opublikowana w 2018 roku, w której oceniono skalę qSOFA jako narzędzie prognostyczne u pacjentów zakażonych poza OIT [69].

W materiale własnym analizowano również śmiertelność. Potwierdzono znacznie wyższą śmiertelność w przypadku wstrząsu septycznego (40,5%), niż w

przypadku sepsy (9,9%) (por. tabela 55). Zbieżne wyniki zaprezentowano w kilku badaniach klinicznych [65, 66]. W badaniu własnym powiązano też punktację qSOFA ze śmiertelnością na OIT i wykazano istotną statystycznie zależność wzrostu liczby zgonów wraz z wyższą punktacją qSOFA (por. tabela 56). W niniejszym badaniu poddano analizie liczbę dni leczenia na OIT do wystąpienia zgonu pacjenta, poszukując zależności ze skalą qSOFA. Nie wykazano istotnej zależności statystycznej (por. tabela 57, rycina 18). Dla zbadania tej zależności przeprowadzono również analizę regresji dla zmiennych, jakimi były liczba dni leczenia na OIT do zgonu pacjenta oraz skala qSOFA i też nie wykazano zależności statystycznej pomiędzy punktacją w skali qSOFA, a liczbą dni leczenia pacjentów do wystąpienia zgonu (por. tabela 59).

W roku 2021 zostały opublikowane przez SSC w Critical Care Medicine i w Intensive Care Medicine międzynarodowe wytyczne dotyczące postępowania w przypadku sepsy i wstrząsu septycznego [5,6]. W porównaniu z rekomendacjami z roku 2016, w nowych wytycznych jest silne zalecenie, aby nie używać skali qSOFA jako jedyne narzędzia w badaniach przesiewowych w kierunku sepsy. Podobnie skale NEWS i MEWS, jak i kryteria SIRS nie są rekomendowane jako jedyne narzędzia do badań przesiewowych w kierunku sepsy [5,6].

Rekomendacja numer 2 wytycznych SSC z roku 2021 jasno określa słabość skali qSOFA w roli narzędzia przesiewowego w diagnostyce sepsy i wstrząsu septycznego, natomiast wskazuje na jej rolę w wykrywaniu zagrożenia sepsą. W uzasadnieniu rekomendacji autorzy wytycznych powołują się na badania kliniczne, w których oceniono skalę qSOFA jako narzędzie o niskiej swoistości i wysokiej czułości do wczesnej identyfikacji zagrożenia sepsą w przypadku współistniejącego zakażenia [67, 69].

Jak wspomniano wyżej, w badaniu własnym określono czułość skali qSOFA powyżej 80% i jednocześnie jej niską swoistość poniżej 50% w ocenie zagrożenia sepsą. Wartości swoistości i czułości skali qSOFA wyliczono porównując ją do skali SOFA jako referencyjnej w diagnostyce sepsy.

Rekomendacja numer 3 wytycznych SSC wskazuje na ważną rolę pomiarów stężenia LAC w surowicy. Sugeruje pomiar stężenia LAC w przypadku podejrzenia sepsy. Pomiar stężenia LAC jest zalecany również jako część pakietu SSC dla sepsy. W uzasadnieniu zespół autorów wytycznych SSC przedstawia szereg wiarygodnych zalet pomiaru. Wskazuje, że istnieje związek pomiędzy podwyższonym stężeniem LAC a wzrostem śmiertelności. W roku 2017 Liu G i An Y przeprowadzili metaanalizę, w

której wykazali, że wczesne oznaczenie stężenia LAC u pacjentów z sepsą wpływa na zmniejszenie śmiertelności przez odpowiednio szybko wprowadzone decyzje terapeutyczne [70]. Z kolei w badaniu z roku 2017 Ljungström L i Pernestig A-K wskazują na dobrą korelację stężenia LAC z rozpoznaniem sepsy, ale tylko w stanach zaawansowanych i ciężkich [71]. W roku 2017 Morris E, z zespołem przeprowadzili badanie obserwacyjne oceniające rolę wczesnego oznaczenia stężenia LAC w przypadkach podejrzenia rozwijającej się sepsy. Badanie było przeprowadzane w trybie POC (ang. *Point-of-Care*), czyli w miejscu opieki nad pacjentem z natychmiastową oceną wyników. Autorzy stwierdzili, że oznaczanie stężenia LAC w POC po wstępnej ocenie wyników, wiązało się ze skróceniem czasu do podania płynów dożylnych oraz antybiotyków dożylnie. Punkt odcięcia stężenia LAC w powyższym badaniu określono na 2,5 mmol/l i chociaż objawy były niezależne od punktu odcięcia, obliczono swoistość parametru na 66 – 80%, a czułość na 80 – 85%. Oczywiście, w cytowanym badaniu autorzy wskazali na ograniczenia metody POC, związane z pewnym odsetkiem błędów przedpomiarowych, spowodowanych mierną jakością pobrania próbek krwi. Oceniono, że wystąpiła również niewielka ilość fałszywie dodatnich wyników, które spowodowały niepotrzebną eskalację opieki medycznej. Jednak dla pacjenta z podejrzeniem sepsy wartość szybkiego oznaczenia stężenia LAC jest szansą na wdrożenie właściwego leczenia. We wnioskach z badania autorzy ostrzegają przed nadmiernym zaufaniem do pomiaru wskazując, że na podstawie samego wyniku stężenia LAC nie można wykluczyć ani w pełni potwierdzić rozpoznania sepsy [72]. W badaniu własnym uzyskano podobny wynik. Wartości wyliczone dla pola pod krzywą dla LAC potwierdziły, że użycie parametru do rozróżnienia pacjentów z sepsą i bez sepsy jest skuteczne i zgodne z definicją Sepsis-3. Punkt odcięcia zastosowany w badaniu dla grup pacjentów wyniósł 3mmol/l (gdzie 3mmol/l i więcej to sepsa), z czułością i swoistością odpowiednio: 87,1% i 66,4% (por. tabela 30).

Biorąc pod uwagę przedmiot badania własnego, jakim jest ocena przydatności skali qSOFA w aspekcie identyfikacji zagrożenia sepsą u pacjentów leczonych na oddziałach szpitalnych poza OIT, na podstawie uzyskanych wyników badania można stwierdzić, że skala qSOFA jest w niewielkim stopniu przydatna do określenia zagrożenia sepsą. Jednocześnie uwzględniając ograniczenia skali, jakimi są jej wysoka czułość i niska swoistość, jest ona zupełnie nieprzydatna do diagnozowania sepsy. W badaniu własnym, w celu podniesienia skuteczności i precyzyjności skali qSOFA w określaniu zagrożenia sepsą, jak i wstępnej diagnozy sepsy, do podstawowych

parametrów badanych w tej skali dodawano kolejne parametry i badano trafność diagnozy. Jak wspomniano wcześniej, połączenie skali qSOFA z oznaczeniem stężenia LAC znacznie podnosi jej trafność w określeniu zagrożenia sepsą, a dołączenie kilku kryteriów SIRS (T+HR+WBC) i stężenia PCT i LAC powoduje, że kombinacja ta staje się diagnostyczna (por. tabela 38).

W 2017 roku szpital, w którym prowadzono badanie, został zgłoszony do programu wdrożeniowego Zespołu Wczesnego Reagowania (ZWR), organizowanego przez Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia w ramach projektu UE „Wsparcie szpitali we wdrażaniu standardów jakości i bezpieczeństwa opieki” [68].

Po okresie przygotowawczym, w czerwcu 2018 roku, już w trakcie realizacji niniejszego projektu badawczego, w USK w Opolu powołano ZWR. Zespół ten rozpoczął interwencje w szpitalu na wezwanie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego ze wszystkich oddziałów szpitalnych poza OIT. Kryteria wezwania ZWR obejmowały tylko parametry skali qSOFA (2 punkty i więcej), a następnie, już w czasie interwencji, w celu postawienia rozpoznania dodatkowo brano pod uwagę szereg innych objawów i parametrów. Wezwany personel ZWR koordynował dalszą diagnostykę, opiekę i leczenie pacjenta, łącznie z decyzją o przyjęciu na OIT.

W praktyce użycie skali qSOFA jako kryterium wezwania ZWR okazało się skuteczne. Prostota skali pozwalała na jej zastosowanie przez pielęgniarki i ratowników medycznych, a obligatoryjna interwencja, bez kwestionowania zgłoszenia, spowodowała brak obawy o odmowę reakcji zespołu. Należy jednak podkreślić, iż wskazana wcześniej wysoka czułość i niska swoistość skali qSOFA powodowała dużą ilość zgłoszeń, często nieprecyzyjnie identyfikujących zagrożenie. Z upływem czasu, wzrost doświadczenia w stosowaniu skali qSOFA, jak i dostępność interwencji ZWR, spowodowały zwiększenie liczby wezwań do rzeczywistych zagrożeń rozwijających się u pacjentów. W USK w Opolu, pomimo dyskusji nad dołączeniem kolejnych kryteriów do skali qSOFA, które miałyby na celu doprecyzowanie zagrożenia i zwiększenie swoistości nowej poszerzonej skali, odstąpiono od tego pomysłu. Oceniono, że głównymi zaletami skali qSOFA są - jej prostota oraz możliwość zastosowania „przy łóżku chorego” przez cały personel medyczny. Z tymi zaletami wiąże się możliwość szybkiej decyzji o zgłoszeniu do ZWR. Wyżej wymienione zalety skali qSOFA spowodowały jej utrzymanie na oddziałach szpitalnych (poza OIT) jako kryterium wczesnego wezwania ZWR.

Na dalszym etapie, już przy interwencji specjalistycznej zespołu ZWR, ważne jest uzupełnienie skali qSOFA o parametry potwierdzające rzeczywiste zagrożenie sepsą. W badaniu własnym wskazano na parametry, takie jak: LAC, PCT, T, HR i WBC. Oznacza to, że w połączeniu ze skalą qSOFA największą wartość w diagnostyce i potwierdzeniu zagrożenia sepsą mają proste parametry możliwe do szybkiego oznaczenia w trybie POC (LAC), uzyskane w prostym badaniu klinicznym (T i HR) i oznaczone w laboratorium (PCT, WBC – średni czas do otrzymania wyniku wynosi około 40 minut).

Uzyskane w badaniach własnych wyniki sprawiają, że niniejsza praca wpisuje się w nurt poszukiwań narzędzi do identyfikacji chorych zagrożonych sepsą na oddziałach szpitalnych poza OIT. Wykazano, że skala qSOFA, bez wzbogacenia o wskazane w badaniu dodatkowe parametry, jest nieprzydatna do rozpoznania zagrożenia sepsą. Warty podkreślenia jest jednak fakt, że wzbogacenie jej o dodatkowe parametry kliniczne i laboratoryjne istotnie podnosi jej wartość diagnostyczną. Ponadto, obserwacje praktyczne poczynione *a posteriori* wykazały, że prosta skala qSOFA jako narzędzie do wezwania ZWR na oddziały szpitalne poza OIT, jest przydatna w identyfikacji pacjentów wykazujących pogorszenie stanu zdrowia. Przyspiesza to możliwość wdrożenia interwencji specjalistycznej ZWR, pozwalającej na wykluczenie lub potwierdzenie zagrożenia sepsą. Objęcie szczegółowego nadzoru nad takimi pacjentami i poszerzenie diagnostyki w celu identyfikacji zagrożenia sepsą pozwala na znacznie szybsze wdrożenie odpowiedniej terapii i przekazanie chorych na OIT. W badaniu własnym wykazano, że u pacjentów z 2 pkt. w skali qSOFA, którzy byli zgłoszeni do badania i potem do ZWR jako zagrożeni sepsą, śmiertelność wyniosła około 10%, natomiast u pacjentów z 3 pkt w skali qSOFA - prawie 30% (por. tabela 56).

W niedalekiej przyszłości połączenie identyfikacji zagrożenia sepsą opartej na kombinacji parametrów skal diagnostycznych z nowymi metodami szybkiej diagnostyki mikrobiologicznej, w której będą dostępne szybkie molekularne metody precyzyjnego określania etiologii zakażenia i konkretnych sugestii terapeutycznych, powinno znacznie poprawić rokowanie w grupie chorych zagrożonych sepsą [73,74]. Wymaga to oczywiście wielu dalszych badań i analiz.

10. Wnioski

1. Skala qSOFA jako narzędzie przesiewowe do identyfikacji chorych z sepsą poza OIT okazała się mało przydatna, wykazując wysoką czułość i niską swoistość.
2. Kryteria SIRS w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą okazały się mało przydatne, wykazując wysoką czułość i niską swoistość.
3. Połączenie parametrów skali qSOFA z kryteriami SIRS (T, HR, WBC) nieznacznie podniosło trafność diagnostyczną nowego narzędzia; dodanie do powyższej kombinacji wybranych parametrów laboratoryjnych (LAC, PCT) spowodowało uzyskanie wysokiej trafności diagnostycznej w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą.
4. Połączenie parametrów skali qSOFA ze stężeniem parametru LAC podniosło trafność diagnostyczną tej kombinacji w rozpoznaniu zagrożenia sepsą z niskiej do umiarkowanej.
5. Wykazano istotnie wyższą śmiertelność na OIT u pacjentów we wstrząsie septycznym niż u chorych z sepsą.
6. Śmiertelność chorych na OIT istotnie statystycznie wzrastała wraz ze wzrostem uzyskanej przed przyjęciem na OIT liczby punktów w skali qSOFA.
7. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu punktacji w skali qSOFA, jak również kryteriów SIRS na liczbę dni, jaką pacjenci byli hospitalizowani na OIT do wystąpienia zgonu.
8. Zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA nie wpłynęły istotnie statystycznie na prognozowanie sepsy.
9. U chorych z sepsą leczonych na OIT najczęściej występowały zakażenia wywołane bakteriami Gram-ujemnymi (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*).
10. Zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi u chorych z sepsą najczęściej wywołane były przez gronkowca złocistego oraz gronkowca skórny wrażliwych na metycylinę.
11. Najczęstszym punktem wyjścia sepsy lub wstrząsu septycznego określono zakażenia układu oddechowego, następnie zakażenia krwiopochodne oraz zakażenia wychodzące z układu moczowego.

12. Pomimo małej przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego do identyfikacji chorych zagrożonych sepsą hospitalizowanych poza OIT, w analizie *a posteriori* wykazano, że to proste narzędzie jest skuteczne jako kryterium wezwania ZWR, identyfikując chorych wymagających uważnego nadzoru i poszerzenia diagnostyki.

11. Spis rycin

Ryc. 1 Wzajemne korelacje pomiędzy zakażeniem, SIRS i sepsą.....	12
Ryc. 2 Układ mikrokrażenia w sepsie. Zburzenia pomiędzy podażą tlenu a jego zużyciem.....	24
Ryc. 3 Zaburzenia równowagi między czynnikami pro- i przeciwzapalnymi w SALD	26
Ryc. 4 Oś regulacyjna wydzielania hormonów kory nadnerczy.....	28
Ryc. 5 Patofizjologia niewydolności wielonarządowej MODS.....	29
Ryc. 6 Diagram sekwencji działań kwalifikacji do badania. Grupa I.....	50
Ryc. 7 Diagram sekwencji działań kwalifikacji do badania. Grupa II.....	51
Ryc. 8 Rozkład procentowy punktu wyjścia sepsy w całej badanej populacji.....	59
Ryc. 9 Zależność między punktem wyjścia sepsy a czynnikiem etiologicznym wywołującym zakażenie w całej populacji badanej oraz wynik poziomu testu istotności (chi-kwadrat).....	60
Ryc. 10 Zależność punktacji w skali qSOFA od stężenia mleczanów LAC. Zastosowano test U Manna-Whitneya.....	62
Ryc. 11 Zależność między punktacją w skali qSOFA od WBC w całej badanej populacji. Zastosowano test U Manna-Whitneya.....	63
Ryc. 12 Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem CRP. Zastosowano test U Manna-Whitneya.....	64
Ryc. 13 Zależność punktacji w skali qSOFA od stężenia PCT w całej badanej populacji. Zastosowano test U Manna-Whitneya.....	65
Ryc. 14 Wykres porównawczy krzywych ROC o największym polu pod krzywą AUC.....	84
Ryc. 15 Wykres porównawczy krzywych ROC o polu pod krzywą AUC 71-80%.....	88
Ryc. 16 Wykres porównawczy krzywych ROC o polu pod krzywą AUC > 60%.....	93
Ryc. 17 Zależność liczby dni leczenia w OIT od ilości punktów w skali qSOFA w całej badanej populacji. Test U Manna-Whitneya.....	101
Ryc. 18 Zależność wyniku w punktacji qSOFA od liczby dni leczenia do wystąpienia zgonu w całej badanej populacji.....	105

12. Spis tabel

Tabela 1	Badanie EPIC II - częstość występowania patogenów w zakażeniach w OI...	16
Tabela 2	Skala EWS (Early Warning Score).....	35
Tabela 3	Skala SOFA.....	37
Tabela 4	Skala qSOFA.....	38
Tabela 5	Analiza podstawowych parametrów antropometrycznych w grupach.....	52
Tabela 6	Dane (częstość, wartości procentowe) dotyczące rozpoznania sepsy/wstrząsu septycznego przed - i po przyjęciu do OIT, czasu hospitalizacji oraz śmiertelności w całej populacji chorych włączonych do badania.....	53
Tabela 7	Podstawowa analiza statystyczna osiągniętych punktacji w skalach qSOFA, SOFA i kryterium SIRS, wyników badań laboratoryjnych istotnych dla sepsy oraz śmiertelności w populacji badanej.....	54
Tabela 8	Oddziały szpitalne, z których rekrutowano pacjentów do badania.....	55
Tabela 9	Czynniki etiologiczne zakażeń w całej populacji chorych włączonych do badania.....	56
Tabela 10	Punkt wyjścia zakażenia z odsetkiem czynników etiologicznych w całej populacji chorych włączonych do badania.....	57
Tabela 11	Odsetek chorych z sepsą ze znanym czynnikiem etiologicznym oraz punktem wyjścia sepsy w badanej populacji. Przedział ufności (CI) obliczono metodą Wilsona.....	58
Tabela 12	Skala qSOFA i rozkład punktacji u pacjentów w obu grupach badawczych.....	61
Tabela 13	Rozkład punktacji wg kryteriów SIRS w obu grupach badanych.....	61
Tabela 14	Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem mleczanów w całej badanej populacji.....	62
Tabela 15	Zależność między punktacją w skali qSOFA a WBC w całej badanej populacji.....	63
Tabela 16	Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem CRP w całej badanej populacji.....	64
Tabela 17	Zależność między punktacją w skali qSOFA a stężeniem PCT w całej badanej populacji.....	65
Tabela 18	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla skali SOFA.....	67

Tabela 19	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla skali qSOFA.....	67
Tabela 20	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla parametrów z kryterium SIRS.....	68
Tabela 21	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (T).....	69
Tabela 22	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (HR).....	69
Tabela 23	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranego parametru z kryterium SIRS (WBC).....	70
Tabela 24	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, HR).....	71
Tabela 25	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, WBC).....	72
Tabela 26	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, i wybranych parametrów z kryterium SIRS (T, HR, WBC).....	73
Tabela 27	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (GCS).....	74
Tabela 28	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (SBP).....	74
Tabela 29	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji kryteriów SIRS i wybranych parametrów qSOFA (GCS i SBP).....	75
Tabela 30	Wynik pola pod krzywą AUC ROC dla parametru – LAC.....	76
Tabela 31	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i LAC.....	77
Tabela 32	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i PCT.....	77
Tabela 33	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA i CRP.....	78
Tabela 34	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, wybranych parametrów SIRS i badań laboratoryjnych (T, HR, WBC, LAC, PCT).....	79
Tabela 35	Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla kombinacji skali qSOFA, wybranych parametrów SIRS i badań laboratoryjnych (T, HR, WBC, LAC, PCT, CRP).....	80

Tabela 36 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla PCT.....	81
Tabela 37 Wyliczenie pola pod krzywą AUC ROC dla CRP.....	81
Tabela 38 Podsumowanie analiz AUC ROC dla parametrów badanych.....	83
Tabela 39 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej SOFA i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i laboratoryjnymi.....	85
Tabela 40 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej SOFA i krzywej dla LAC.....	86
Tabela 41 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej SOFA i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami SIRS i laboratoryjnymi.....	87
Tabela 42 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla PCT.....	89
Tabela 43 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami laboratoryjnymi (PCT).....	90
Tabela 44 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z parametrami laboratoryjnymi (CRP).....	91
Tabela 45 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+LAC i krzywej dla kombinacji kryteriów SIRS z parametrem qSOFA – SBP.....	92
Tabela 46 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kryteriów SIRS wyliczonych przed przyjęciem do OIT.....	94
Tabela 47 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS.....	95
Tabela 48 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla parametru laboratoryjnego CRP.....	96
Tabela 49 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryterium SIRS (WBC).....	97

Tabela 50 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS (T, HR).....	98
Tabela 51 Porównanie pola pod krzywą AUC wyliczoną dla krzywej qSOFA+T+HR+WBC i krzywej dla kombinacji skali qSOFA z kryterium SIRS (T).....	99
Tabela 52 Częstość wyboru parametrów qSOFA w grupach badawczych. W analizie zastosowano test chi kwadrat (X^2).....	100
Tabela 53 Wpływ punktacji w skali qSOFA w prognozowaniu liczby dni leczenia w OIT w całej populacji badanej. Test U Manna-Whitneya.....	101
Tabela 54 Model regresji logistycznej dla zmiennych demograficznych i skali qSOFA.....	102
Tabela 55 Śmiertelność w OIT u chorych z sepsą i we wstrząsie septycznym. Do analizy zastosowano test chi-kwadrat NW.....	103
Tabela 56 Liczba zgonów w zależności od punktacji w skali qSOFA w całej badanej populacji Do analizy zastosowano test chi-kwadrat NW.	104
Tabela 57 Zależność między uzyskaną punktacją w skali qSOFA i czasem do zgonu w OIT w całej badanej populacji. Zastosowano statystykę z określeniem mediany i zakresu międzykwartylowego (IQR).....	104
Tabela 58 Analiza regresji przy zmiennej ilości dni hospitalizacji w OIT w badanej populacji.....	106
Tabela 59 Analiza regresji przy zmiennej liczbie dni leczenia do zgonu w badanej populacji.....	107

13. Bibliografia

- [1] Funk DJ, Parillo J, Kumar A: Sepsis and septic shock: a history. *Crit Care Clin* 2009; 25: 83–101. doi: 10.1016/j.ccc.2008.12.003.
- [2] American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions of sepsis and multiple organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864-874.
- [3] Levy MM, Fink MP, Marshall JC i wsp.: “International Sepsis Definition Conference 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS”. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 530-538. doi: 10.1007/s00134-003-1662-x.
- [4] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW I wsp.: The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) *JAMA* 2016; 315; 801-810. doi: 10.1001/jama.2016.0287.
- [5] Evans L. Rhodes A. Alhazzani W i wsp. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 *Intensive Care Med* 2021; 47: 1181-1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [6] Evans L. Rhodes A. Alhazzani W i wsp. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 *Critical Care Medicine* 2021; 49 (11): 1063 - 1143. doi: 10.1097/CCM.0000000000005337
- [7] Gajewski P. Szczeklik A. Interna Szczeklika 2021. In: *Sepsa i wstrząs septyczny*. Jaeschke R, Jankowski M, Kübler A. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2021; 2554.
- [8] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J i wsp. Epidemiology of the severe sepsis in the US: analysis of incidence and associated costs of care *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310. doi: 10.1097/00003246-200107000-00002.
- [9] Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369: 840-851. doi: 10.1056/NEJMra1208623
- [10] Martin GS, Mannino DM, Eaton S i wsp. The epidemiology of sepsis in the US from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 17: 348: 1546-1554. doi: 10.1056/NEJMoa022139.
- [11] Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL i wsp. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34: 344-353. doi: 10.1097/01.ccm.0000194725.48928.3a.

- [12] Padkin A, Goldfrad C, Brady AR i wsp. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 2003; 31: 2332-2338.
doi: 10.1097/01.CCM.0000085141.75513.2B.
- [13] SepNet Critical CareTrials Group: Incidence of severe sepsis and septic shock in German intensive care units: the prospective, multicenter INSEP study *Intensive Care Medicine* 2016; 42: 1980-1989. doi: 10.1007/s00134-016-4504-3.
- [14] Kübler A, Adamik B, Ciszewicz-Adamiczka B, Ostrowska E: Severe sepsis in intensive care units in Poland — point prevalence study in 2012 and 2013. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 315–319. doi: 10.5603/AIT.2015.0047.
- [15] Kübler A, Adamik B, Durek G i wsp: Results of the severe sepsis registry in intensive care units in Poland from 2003–2009. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47: 7–13
- [16] Vincent JL, Rello J, Marshall J i wsp. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units *JAMA* 2009; 302: 2323-2329.
doi: 10.1001/jama.2009.1754.
- [17] Nealson KH, Hastings JW: Bacterial bioluminescence: its control and ecological significance. *Journal of Bacteriol* 1979; 43, 496–518.
- [18] Zhang Q, Raoof M, Chen Y, i wsp. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 2010; 464 (7285):104-107.
doi: 10.1038/nature08780.
- [19] Wang JE, Dahle MK, McDonald M, i wsp: Peptidoglycan and lipoteichoic acid in gram-positive bacterial sepsis: receptors, signal transduction, biological effects, and synergism. *Shock* 2003; 20 (5): 402-414.
doi: 10.1097/01.shk.0000092268.01859.0d.
- [20] Mirlashari MR, Lyberg T: Expression and involvement of toll-like receptors (TLR)2, TLR4 and CD14 in monocyte TNF-alpha production induced by lipopolysaccharides from *Neisseria meningitidis*. *Med Sci Monit* 2003; 9: 316-324.
- [21] Ince C, Mayeux PhR, Nguyen T i wsp. The endothelium in sepsis. *Shock* 2016; 45: 259-270. doi: 10.1097/SHK.0000000000000473.
- [22] Kübler A: *Sepsa*. Edra Urban&Partner Wrocław 2017: 45-48

- [23] Bone RC: Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996 24 (7): 1125-1128. doi: 10.1097/00003246-199607000-00010.
- [24] Hotchkiss RS, Karl IE: The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348 (2):138-150 doi: 10.1056/NEJMra021333.
- [25] Bone RC, Grodzin ChJ, Balk RA: Sepsis: A New Hypothesis for Pathogenesis of the Dis. *Proc. Chest* 1997; 112, 235-243 doi: 10.1378/chest.112.1.235
- [26] Bone RC: Immunologic Dissonance: A Continuing Evolution in Our Understanding of the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and the Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS) *Ann Intern Med* 1996; 125, 680-687. doi.org/10.7326/0003-4819-125-8-199610150-00009
- [27] Försterman U, Sessa WC: Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J* 2012; 33: 829-839. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
- [28] Adamik B, Goździk W, Jakubczyk D i wsp. Coagulation abnormalities identified by thromboelastometry in patients with severe sepsis: the relationship to endotoxemia and mortality. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2017; 27: 163-170.
- [29] ECDC: European surveillance of healthcare associated infections in intensive care units. [www.ecdc.europa.eu/en/publications/health-care-associated-infections - HAI-ICU protocol.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/health-care-associated-infections-HAI-ICU-protocol.pdf).
- [30] Trzeciak S, Rivers EP: Clinical manifestations of disordered microcirculatory perfusion in severe sepsis. *Crit Care* 2005; 9 (Suppl 4): 20-26. doi: 10.1186/cc3744.
- [31] Laffey JG, Bellani G, Pham T i wsp. Potentially modifiable factors contributing to outcome from ARDS: the LUNG-SAFE study. *Intensive Care Med* 2016; 42: 1865-1876. doi: 10.1007/s00134-016-4571-5.
- [32] Klingensmith NJ, Coopersmith CM: The gut as the motor of multiple organ dysfunction in critical illness. *Crit Care Clin* 2016; 32: 203-212. doi: 10.1016/j.ccc.2015.11.004.
- [33] Yan J, Li Song, Li Shulin: The role of liver in sepsis. *Int Rev Immunol* 2014; 33: 498-510. doi: 10.3109/08830185.2014.889129.
- [34] Keane MP, Strieter RM: The importance of balanced pro-inflammatory and anti-inflammatory mechanisms in diffuse lung disease. *Respir Res* 2002; 3(1): 5. doi: 10.1186/rr177.

- [35] Sonnevile R, Verdonk, F Rauturier C i wsp. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Ann Intensive Care* 2013; 3:15. doi: 10.1186/2110-5820-3-15.
- [36] Wawrzyniak K, Kusza K, Wawrzyniak S: Neurologiczne powikłania w przebiegu sepsy. *Anest Intens Ter* 2007; 39: 46-49.
- [37] Cooper MS, Stewart PM: Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 727-734. doi: 10.1056/NEJMra020529.
- [38] Jochberger S, Dorler J, Luckner G i wsp. The vasopressin and copeptin response to infection, severe sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2009; 37 (2): 476-482. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181957532.
- [39] Kübler A, Kusza K, Maciejewski D et al: Definicje dysfunkcji narządowych w przebiegu sepsy. Protokół uzgodnieniowy. *Sepsis* 2009; 2: 253-255.
- [40] Marshall JC: Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med*. 2001; 29 (7 Suppl): 99-106. doi: 10.1097/00003246-200107001-00032.
- [41] Casserly B, Phillips GS, Schor C i wsp. Lactate measurements in sepsis induced tissue hypoperfusion. *Critic Care Med* 2015; 43 (3): 567-573. doi: 10.1097/CCM.0000000000000742.
- [42] Liu G, An Y, Yi X, i wsp. Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med* 2017; 10:37–47
- [43] Parlato M, Philippart F, Rouquette A i wsp. Circulating biomarkers may be unable to detect infection at the early phase of sepsis in ICU patients: the CAPTAIN prospective multicenter cohort study. *Intensive Care Med* 2018; 44: 1061-1070. doi: 10.1007/s00134-018-5228-3.
- [44] Jędrzejewski M, Czarzasta K, Wojno O i wsp. Sepsa – markery – aktualny stan wiedzy. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2019; 13: 63-68.
- [45] Koch A, Yagmur E, Hoss A, Buendgens L i wsp. Clinical relevance of copeptin plasma levels as a biomarker of disease severity and mortality in critically ill patients. *J Clin Lab Anal*. 2018; 32: 2261-2264. doi: 10.1002/jcla.22614.
- [46] Lipińska-Gediga M, Durek G, Mierzczała M i wsp. Zastosowanie IL-10 w monitorowaniu zespołu uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS) wywołanej czynnikiem zróżnicowanym przyczynowo i czasowo. *Adv Clin Exp Med* 2004; 13, 3 427-433

- [47] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP i wsp. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physician/ Society of Critical Care Medicine. Definitions for sepsis and organ failure ang guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.
doi: 10.1378/chest.101.6.1644.
- [48] Bone RC: Sepsis, sepsis syndrome, and the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). *Gulliver in Laputa. JAMA* 1995; 273: 155-156
- [49] Vincent JL: Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. *Crit Care Med* 1997; 25: 372-374. doi: 10.1097/00003246-199702000-00029.
- [50] Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N et al: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis, and septic shock: incidence, morbidities, and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 302-309.
doi: 10.1007/BF01705408.
- [51] Stephenson JA, Gravante G, Butler NA i wsp. The systemic inflammatory response syndrome (SIRS) – number and type of positive criteria predict interventions and outcomes in acute surgical admissions. *World J Surg* 2010; 34: 2757-2764.
doi: 10.1007/s00268-010-0709-8.
- [52] Churpek M, Zadavec F, Winslow C i wsp. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192, 8: 958-964.
doi: 10.1164/rccm.201502-0275OC.
- [53] Hadasik G, Hadasik K, Świąszek A: Przydatność badania występowania zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS) w praktyce klinicznej. *Chirurgia Polska* 2014; 16, 1: 12-19
- [54] Morgan RJM, Williams F, Wright MM: An early warning scoring system for detecting developing critical illness. *Clin Intensive Care* 1997; 8: 100-110.
- [55] McQuillan P, Pilkington S, Allan A i wsp. Confidential inquiry into quality of care before admission to intensive care. *BMJ* 1998; 316: 1853-1858.
doi: 10.1136/bmj.316.7148.1853.
- [56] Subbe CP, Kruger M, Rutheford P, Gemmel L: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Q J Med* 2001; 94: 521-526.
doi: 10.1093/qjmed/94.10.521.

- [57] Albur M, Hamilton F, MacGowan AP: Early warning score: a dynamic marker of severity and prognosis in patients with Gram-negative bacteraemia and sepsis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15:23.
doi: 10.1186/s12941-016-0139-z.
- [58] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML i wsp. 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.
- [59] Vincent JL, Moreno R, Takala J i wsp. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction. *Intensive Care Med* 1996; 22: 707-710. doi: 10.1007/BF01709751.
- [60] Williams JM, Greenslade JH, McKenzie JV, Chu K i wsp. Systemic inflammatory response syndrome, quick sequential organ function assessment, and organ dysfunction insight from a prospective database of ED patients with infections. *Chest* 2017; 151(3): 586-596. doi: 10.1016/j.chest.2016.10.057.
- [61] Tugul S, Carron PN, Yersin B, Calandra T et al: Low sensitivity of qSOFA, SIRS criteria and sepsis definition to identify infected patients at risk of complication in the prehospital setting and the emergency department. *Scand J of Trauma, Resusc Emerg Med* 2017; 25:108. doi: 10.1186/s13049-017-0449-y.
- [62] Andaluz D, Ferrer R: SIRS, qSOFA and organ failure for assessing sepsis at the emergency department. *J Thorac Dis* 2017; 9(6): 1459-1462.
doi: 10.21037/jtd.2017.05.36.
- [63] Garbero R de F, Simões AA, Martins GA, Vale da Cruz L i wsp. SOFA and qSOFA at admission to the department: Diagnostic sensitivity and relation with prognosis in patients with suspected infection. *Turk J Emerg Med* 2019; 19: 106-110.
doi: 10.1016/j.tjem.2019.05.002.
- [64] Redfern OC, Smith GB, Prytherch DR, Meredith P i wsp. A comparison of the quick sequential (sepsis-related) organ failure assessment score and the national early warning score in non-ICU patients with/without infection. *Crit Care Med* 2018; 46: 1923-1933. doi: 10.1097/CCM.0000000000003359.

- [65] Churpek MM, Snyder A, Sokol S, Pettit NN i wsp. Investigating the impact of different suspicion of infection criteria on the accuracy of qSOFA, SIRS, EWS.” *Crit Care Med* 2017; 45: 1805-1812. doi: 10.1097/CCM.0000000000002648.
- [66] Serafim R, Gomes JA, Salluh J, Povoia P: A comparison of the qSOFA and SIRS criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis.” *Chest* 2018 vol. 153(3): 646-655. doi: 10.1016/j.chest.2017.12.015.
- [67] Herwanto V, Shetty A, Nalos M i wsp. Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: A systematic review and meta-analysis.” *Crit Care Explor* 2019; 17;1: e0043. doi: 10.1097/CCE.0000000000000043.
- [68] Szczeklik W., Czarnik T., Czuczwar M., Dudzik-Urbaniak E., Gałkin P. i wsp. Zespoły wczesnego reagowania – szybka pomoc w stanach nagłych w szpitalu. Część II: wdrażanie systemu ZWR w Polsce. *Med. Prakt.*, 2018; 10: 113–122
- [69] Song J-U, Sin C.K., Park H.K. i wsp. Performace of qSOFA score as a prognostic tool in infected patients outside the ICU: a systemic review and meta-analysis. *Critical Care* 2018; 22:28 doi: 10.1186/s13054-018-1952-x
- [70] Liu G, An Y, Yi X, i wsp.: Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: A meta-analysis. *Int J Exp Med* 2017; 10:37–47 www.ijcem.com /ISSN:1940-5901/IJCEM0037907
- [71] Ljungström L, Pernestig AK, Jacobsson G i wsp: Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 2017; 12: e0181704 doi:10.1371/journal.pone.0181704. eCollection 2017.
- [72] Morris E, McCartney D, Lasserson D. i wsp.: Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: A systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 2017; 67: e859–e870 doi: 10.3399/bjgp17X693665
- [73] Gosiewski T, Pietrzyk A, Brzychczy-Włoch M i wsp.: Zastosowanie metod PCR i FISH w szybkiej diagnostyce bakteryjnych zakażeń krwi. *Annales Academiae Medicae Silesiensis* 2011; 65:5-6 str. 14-22

- [74] Truong TT, Mongkolrattanothai K, Ibarra Flores I i wsp.: Evaluation of the Performance and Clinical Impact of a Rapid Phenotypic Susceptibility Testing Method Directly from Positive Blood Culture at a Pediatric Hospital. *Journal of Clinical Microbiology* 2022; 60: 8: e00122-22
DOI: <https://doi.org/10.1128/jcm.00122-22>

14. Streszczenie

„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”

Wstęp

Sepsa jest jednym z najczęstszych ciężkich zespołów chorobowych w krajach rozwiniętych i rozwijających się. Każdego roku jest rozpoznawana u 20-30 milionów pacjentów w skali globalnej. Na oddziałach dużego wieloprofilowego szpitala specjalistycznego, poza OIT, leczeni są pacjenci, których ciężki stan niejednokrotnie skutkuje wyczerpaniem możliwości leczniczych w ramach danego oddziału. Jedną z częstszych przyczyn pogorszenia stanu chorych poza OIT jest sepsa. Przeoczenie jej objawów i zwłoka we wprowadzeniu odpowiedniego leczenia może doprowadzić do zgonu chorego. Najczęściej przyczyną sepsy są zakażenia w obrębie jamy brzusznej, zapalenie płuc i infekcje układu moczowego. Przyjmuje się, że zakażenia bakteryjne odpowiadają za około 75% przypadków sepsy. W szpitalach najczęstszymi miejscami zakażeń pierwotnych lub wtórnych, pojawiających się w przebiegu leczenia są drogi oddechowe, krew, drogi moczowe, jama otrzewnowa i rany chirurgiczne. Zespół objawów charakterystycznych dla początkowej fazy zakażenia, które może się rozwinąć w sepsę, jest nieswoisty i niespecyficzny, stąd duży problem w postawieniu precyzyjnej diagnozy i umiejscowieniu początku sepsy na osi czasu. Bardzo ważna jest wczesna identyfikacja pacjentów z podejrzeniem sepsy. Zespół ekspertów powołany przez ESICM i SCCM w 2016 roku zaproponował uproszczoną skalę qSOFA, opartą na prostych parametrach możliwych do oceny na wszystkich oddziałach szpitalnych poza OIT. Są to 3 parametry, mające znaczenie prognostyczne u chorych z podejrzeniem zakażenia lub z zakażeniem (ciśnienie tętnicze skurczowe, częstość oddechów, GCS). W interpretacji wyników skali, wynik ≥ 2 punkty wskazuje na niekorzystne rokowanie czy konieczność leczenia na OIT u pacjentów z leczonym już zakażeniem, jak również z ryzykiem zgonu.

Cel pracy

Skala qSOFA, zgodnie z założeniami określonymi przy jej wprowadzeniu do praktyki klinicznej, nie była przewidziana do rozpoznawania sepsy. Miała ona wskazywać zagrożenie i być sygnałem alarmowym dla możliwego pogorszenia stanu

pacjenta. Parametry i objawy oceniane w ww. skali są ogólne i niespecyficzne dla sepsy, ale potencjalnie mogą być użyteczne w przewidywaniu wystąpienia zagrożenia sepsą.

Głównym celem pracy jest ocena przydatności skali qSOFA w porównaniu z kryteriami SIRS we wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych sepsą/wstrząsem septycznym, przyjmowanych do szpitalnego oddziału ratunkowego (SOR) oraz leczonych na oddziałach szpitalnych poza OIT.

Material i metoda

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Opolskiej Izby Lekarskiej. Badanie kliniczne miało charakter obserwacyjny i przeprowadzono je w dwóch częściach – retrospektywnej (grupa I) i prospektywnej (grupa II). Grupę I wyłoniono po analizie dokumentacji szpitalnej chorych leczonych na OIT w latach 2016 - 2018. Do grupy II byli kwalifikowani chorzy leczeni w okresie od grudnia 2017 r. do marca 2019 r. w oddziałach szpitalnych USK w Opolu (poza OIT), z podejrzeniem dysfunkcji narządowych spowodowanych zakażeniem. W obu grupach, w protokole badawczym odnotowywano parametry pozwalające na wyliczenie skali qSOFA, SIRS i SOFA. Ponadto odnotowywano wybrane parametry laboratoryjne, dane mikrobiologiczne, dane z wywiadu oraz wynik leczenia na OIT.

Analizę statystyczną wykonano w programie TIBCO Statistica 13.3.0. Dla zmiennych ilościowych oraz jakościowych porządkowych obliczono wartości średnie (M), odchylenia standardowe (SD), mediany Me), zakresu międzykwartyłowego oraz wartości ekstremalne – najmniejsze (Min.) i największe (Max.). Grupy porównywano testem U Manna-Whitneya (w przypadku 2 grup). Przedział ufności dla poziomu ufności 95% obliczano metodą Wilsona. Trafność testów diagnostycznych określano za pomocą obliczania pola pod krzywą ROC i porównywano określając istotność różnicy między polami pod krzywą ROC. Pola pod krzywymi (AUC) wyznaczono z 95% przedziałami ufności. Zastosowano do tego nieparametryczną metodę DeLong. Optymalny punkt odcięcia wyznaczono za pomocą indeksu Youdena. Dla tak oznaczonego punktu wyznaczono czułość i swoistość. Wszystkie zastosowane testy statystyczne były dwustronne, jako poziom istotności (α) przyjęto 0,05.

Wyniki

Do badania zostało zakwalifikowanych łącznie 252 pacjentów – 126 do grupy I i 126 do grupy II. Pacjenci obu grup badawczych rekrutowani byli z sześciu różnych oddziałów szpitalnych Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu, a także byli przekazywani z innych szpitali. Czynniki etiologiczne wyizolowano i zdiagnozowano u 210 - spośród 252 chorych zakwalifikowanych do badania. Najczęstsze były zakażenia wywołane bakteriami Gram-ujemnymi. Nieco rzadziej obserwowano zakażenia wywołane bakteriami Gram-dodatnimi. Wśród bakterii Gram-ujemnych 79% stanowiły: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*. Zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi w 67% przypadków wywołane były wrażliwymi na metycylinę gronkowcem złocistym i gronkowcem skórnym. Najczęstszym punktem wyjścia sepsy lub wstrząsu septycznego był układ oddechowy. Rozkład punktacji skali qSOFA w populacji badanej wykazywał, że znaczną większość stanowili pacjenci z maksymalną liczbą 3 punktów (79,8%). Przeprowadzona analiza AUC dla skali qSOFA celem wczesnej identyfikacji chorych zagrożonych sepsą nie pozwoliła na ich właściwe rozróżnienie. Istotność statystyczna wyliczenia była poza zakresem wiarygodności. Punkt odcięcia ustalono na 2 punkty (skali qSOFA). Dla niego czułość i swoistość wynoszą odpowiednio: 81,2% i 47,2%. Niska swoistość – poniżej 50% czyni skalę qSOFA nieprzydatną do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów z zagrożeniem sepsą. Podobnie, niska swoistość – poniżej 50% czyni kryterium SIRS nieprzydatne do prawidłowego i pewnego różnicowania pacjentów z zagrożeniem sepsą. Połączenie skali qSOFA z parametrem LAC spowodowało podniesienie trafności diagnostycznej nowej skali z niskiej do umiarkowanej.

Wykazano, że wysoka trafność w przewidywaniu sepsy dla skali SOFA jako skali referencyjnej jest podobna dla kombinacji skali qSOFA z kryteriami SIRS i parametrami laboratoryjnymi. Kombinacja qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT może służyć do określenia sepsy z wysoką trafnością. Wyliczono, że czułość i swoistość dla ww. kombinacji wynosi odpowiednio: 71,6% i 89,3%.

Określono, że śmiertelność na OIT jest istotnie statystycznie wyższa u pacjentów we wstrząsie septycznym, niż u chorych z sepsą. Śmiertelność również istotnie wzrastała wraz ze wzrostem uzyskanej przed przyjęciem do OIT liczby punktów w skali qSOFA.

Zbadano, jak zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA wpływają na prognozowanie sepsy. Analiza regresji logistycznej wykazała, że żadna z wyżej wymienionych zmiennych nie jest istotna statystycznie w prognozowaniu sepsy.

Dyskusja

Konieczność podniesienia jakości opieki nad pacjentem i jego bezpieczeństwem spowodowała wzrost zainteresowania prostymi narzędziami diagnostycznymi do oceny jego stanu i zmian, które zachodzą w czasie powikłań septycznych. Ważnym czynnikiem w zastosowaniu tych narzędzi jest ich prostota i możliwość wykorzystania na każdym oddziale szpitalnym. Różnorodność skal i kryteriów opisanych w literaturze medycznej powodowały jednak problemy z ich jednolitą interpretacją. Pojawiła się potrzeba wprowadzenia skal i kryteriów diagnostycznych o prostej i jasnej interpretacji, z możliwym dostępem do określonych badań laboratoryjnych po to, aby ujednolicić i poprawić identyfikowanie pacjentów we wczesnej fazie rozwoju sepsy i zagrożenia rozwinięcia wstrząsu septycznego. W roku 2016 zespół ekspertów powołany przez ESICM i SCCM zarekomendował do rozpoznania sepsy znaną wcześniej skalę SOFA. Skala ta do dzisiaj stanowi referencyjne narzędzie do rozpoznania sepsy i wstrząsu septycznego, jednak ze względu na dużą ilość ocenianych parametrów jest mało praktyczna na oddziałach szpitalnych poza OIT. Problem ten rozwiązano proponując do szerokiego stosowania uproszczoną skalę qSOFA, zawierającą 3 parametry możliwe do oceny u pacjenta na każdym oddziale szpitalnym.

Na podstawie licznych badań wykazano, że w ocenie zagrożenia sepsą skala qSOFA, w porównaniu ze skalą SOFA, jest mało przydatna ze względu na jej wysoką czułość i niską swoistość. Podobny wynik wykazano w przypadku kryteriów SIRS. Badanie własne potwierdziło wysoką – powyżej 80% czułość skali qSOFA i jednocześnie jej niską swoistość poniżej 50%. W ocenie kryteriów SIRS uzyskano podobny wynik jak w skali qSOFA, czyli czułość powyżej 80%, a swoistość poniżej 50%.

Mała przydatność skali qSOFA w rozpoznaniu zagrożenia sepsą, podawana w piśmiennictwie i potwierdzona w wynikach własnych, skierowała badanie na poszukiwanie bardziej precyzyjnego narzędzia klinicznego do rozpoznania zagrożenia sepsą. W tym celu, w niniejszej pracy zbadano różne konfiguracje parametrów fizjologicznych i laboratoryjnych. Wykorzystano skalę qSOFA i kryteria SIRS, jak

również parametry laboratoryjne LAC, PCT i CRP. Wysoką trafność konfiguracji parametrów uzyskano dla kombinacji, w której połączono skalę qSOFA z wybranymi kryteriami SIRS (T+HR+WBC) i z wynikami badań laboratoryjnych - LAC i PCT. Kombinacja ta uzyskała wysoką, zbliżoną do skali SOFA trafność diagnostyczną. W badaniu AUC SOFA uzyskano wynik 0,89 a dla kombinacji qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT – 0,86.

W czerwcu 2018 roku, już w trakcie realizacji niniejszego projektu badawczego, w USK w Opolu powołano ZWR. Zespół ten rozpoczął interwencje w szpitalu na wezwanie personelu lekarskiego i pielęgniarskiego ze wszystkich oddziałów szpitalnych poza OIT. Kryteria wezwania ZWR obejmowały tylko parametry skali qSOFA (2 punkty i więcej). Wezwany personel ZWR koordynował dalszą diagnostykę, opiekę i leczenie pacjenta, łącznie z decyzją o przyjęciu na OIT. Po realizacji badania w USK w Opolu, w analizie *a posteriori* zaobserwowano jednak pewne zalety skali qSOFA w aspekcie praktycznym. Wykorzystanie tej skali jest możliwe „przy łóżku” chorego, a jej prostota daje możliwość zastosowania przez cały personel medyczny oddziału. Na dalszym etapie, już przy interwencji specjalistycznej zespołu ZWR, ważne jest uzupełnienie skali qSOFA o parametry potwierdzające rzeczywiste zagrożenie sepsą. W badaniu własnym wskazano na parametry takie jak: LAC, PCT, T, HR i WBC. Oznacza to, że w połączeniu ze skalą qSOFA największą wartość w diagnostyce i potwierdzeniu zagrożenia sepsą mają proste parametry możliwe do szybkiego oznaczenia w trybie POC (LAC), uzyskane w prostym badaniu klinicznym (T i HR) i oznaczone w laboratorium (PCT, WBC – średni czas do otrzymania wyniku wynosi około 20 minut).

Wnioski

1. Skala qSOFA jako narzędzie przesiewowe do identyfikacji chorych z sepsą poza OIT okazała się mało przydatna, wykazując wysoką czułość i niską swoistość.
2. Kryteria SIRS w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą okazały się mało przydatne, wykazując wysoką czułość i niską swoistość
3. Połączenie parametrów skali qSOFA z kryteriami SIRS (T, HR, WBC) nieznacznie podniosło trafność diagnostyczną nowego narzędzia; dodanie do powyższej kombinacji wybranych parametrów laboratoryjnych (LAC, PCT) spowodowało uzyskanie wysokiej trafności diagnostycznej w identyfikacji chorych zagrożonych sepsą.

4. Połączenie parametrów skali qSOFA ze stężeniem parametru LAC podniosło trafność diagnostyczną tej kombinacji w rozpoznaniu zagrożenia sepsą z niskiej do umiarkowanej.
5. Wykazano istotnie wyższą śmiertelność na OIT u pacjentów we wstrząsie septycznym niż u chorych z sepsą.
6. Śmiertelność chorych na OIT istotnie statystycznie wzrastała wraz ze wzrostem uzyskanej przed przyjęciem na OIT liczby punktów w skali qSOFA.
7. Nie wykazano istotnego statystycznie wpływu punktacji w skali qSOFA, jak również kryteriów SIRS na liczbę dni, jaką pacjenci byli hospitalizowani w OIT do wystąpienia zgonu.
8. Zmienne demograficzne (płeć, wiek, BMI) oraz wartość qSOFA nie wpłynęły istotnie statystycznie na prognozowanie sepsy.
9. U chorych z sepsą leczonych na OIT najczęściej występowały zakażenia wywołane bakteriami Gram-ujemnymi (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*).
10. Zakażenia bakteriami Gram-dodatnimi u chorych z sepsą najczęściej wywołane były przez gronkowca złocistego wrażliwego na metycylinę MSSA oraz gronkowca skórny, również wrażliwego na metycylinę.
11. Najczęstszym punktem wyjścia sepsy lub wstrząsu septycznego określono zakażenia układu oddechowego, następnie zakażenia krwiopochodne oraz zakażenia wychodzące z układu moczowego.
12. Pomimo małej przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego do identyfikacji chorych zagrożonych sepsą hospitalizowanych poza OIT, w analizie *a posteriori* wykazano, że to proste narzędzie jest skuteczne jako kryterium wezwania ZWR, identyfikując chorych wymagających uważnego nadzoru i poszerzenia diagnostyki.

15. Summary

“Assessment of the usefulness of the qSOFA scale as a screening tool in the identification of patients with sepsis outside the intensive care unit in a multi-profile university hospital”

Introduction

Sepsis is one of the most common severe disease syndromes in developed and developing countries. Every year, it is diagnosed in 20-30 million patients globally. In the wards of a large multi-profile specialist hospital, apart from the ICU (intensive care unit), patients are treated whose severe condition often results in the exhaustion of treatment possibilities within a given ward. There is then a need for an urgent anaesthesiologic consultation, which often results in the transfer of the patient to the ICU.

Sepsis is one of the most common reasons for the deterioration of the condition of patients outside the ICU. Overlooking its symptoms and delay in introducing appropriate treatment may lead to the patient's death. The most common causes of sepsis are abdominal infections, pneumonia, and urinary tract infections. Sepsis is most caused by a bacterial infection. Bacterial infections are thought to account for approximately 75% of sepsis cases. In hospitals, the most common sites of primary or secondary infection during treatment are the respiratory tract, blood, urinary tract, peritoneal cavity, and surgical wounds.

The set of symptoms characteristic of the initial phase of infection, which may develop into sepsis, is non-specific and non-specific. Hence the big problem in making a precise diagnosis and locating the onset of sepsis in the timeline. Early identification of patients with suspected sepsis is very important.

Laboratory tests in sepsis and septic shock allow the monitoring of the functions of systems and organs important for the functioning of the body. The research team established by ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) and SCCM (Society of Critical Care Medicine) in 2016 proposed a new simplified scale based on simple parameters that could be assessed in all hospital wards outside the ICU. The qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) scale is based on a research model containing 3 parameters with prognostic significance in patients with suspected infection or in the state of infection systolic blood pressure,

respiratory rate, GCS). In the interpretation of the scale results, a score of 2 points indicates an unfavourable prognosis or the need for ICU treatment in patients with already treated infection, as well as the risk of death.

Goal of the research

The qSOFA scale, in accordance with the assumptions made when it was introduced into clinical practice, was not intended for the diagnosis of sepsis. It was supposed to indicate a threat and be an alarm signal for a possible deterioration of the patient's condition. Parameters and symptoms assessed in the above-mentioned the scores are generic and not specific to sepsis, but they may potentially be useful in predicting the onset of sepsis.

The main aim of the study is to assess the usefulness of the qSOFA scale in comparison with the SIRS criteria in the early identification of patients at risk of sepsis/septic shock, admitted to the hospital emergency department (ED) and treated in hospital wards outside the ICU.

Material and methods

Failure Assessment) scales were recorded in the research protocol. In addition The clinical trial was approved by the Bioethics Committee of the Opole Medical Chamber. The clinical trial was of an observational nature and was conducted in two parts - retrospective (group I) and prospective (group II). Group I was selected after the analysis of hospital documentation of patients treated in the ICU in the years 2016 - 2018. Group II included patients treated in the period from December 2017 to March 2019 in hospital wards of the USK (Clinical University Hospital) in Opole (outside the ICU) with suspected organ dysfunction caused by infection. In both groups, the parameters allowing for the calculation of the qSOFA, SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) and SOFA (Sepsis-related Organ, selected laboratory parameters, microbiological data, history data and the outcome of treatment in the ICU were recorded.

Statistical analysis was performed with the use of the TIBCO Statistica 13.3.0 program (TIBCO Software Inc., Palo Alto, USA). For quantitative and qualitative ordinal variables, mean values (M), standard deviations (SD), medians (Me), interquartile range and extreme values - the smallest (Min) and the largest (Max) were calculated. The groups were compared using the Mann-Whitney U test (in the case of 2 groups) or the Kruskal-Wallis H test (in case of more than two groups) with the Dunn

post-hoc test. The confidence interval for the 95% confidence level was calculated using the Wilson method. The validity of the diagnostic tests was determined by calculating the AUC ROC (area under the ROC - receiver operating curve) and compared by determining the significance of the difference between the areas under the ROC curve. Areas under the curves (AUC) were determined with 95% confidence intervals. The non-parametric DeLong method was used for this. The optimal cut-off point was determined using the Youden index. Sensitivity and specificity were determined for the point marked in this way. All statistical tests used were two-tailed, the significance level (α) was set at 0.05.

Results

252 patients in two study groups were qualified for the study. In the retrospective group I, 126 patients were included, and another 126 patients were included in the prospective group II. Patients for both study groups were recruited from six different hospital wards of the USK (Clinical University Hospital) in Opole and were also transferred from other hospitals.

The etiological factor was isolated and diagnosed in 210 out of 252 who were qualified for the study. Gram-negative bacteria were the most common. Somewhat less frequently, infections due to Gram-positive bacteria have been observed. Among the gram-negative bacteria, 79% were: *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*. Gram-positive infections were due to MSSA (methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*) and cutaneous staphylococci in 67% of cases.

The distribution of qSOFA scores in the study population shows that the vast majority were patients with a maximum of 3 points (79.8%).

The performed AUC analysis for the qSOFA scale for early identification of patients at risk of sepsis did not allow for their proper differentiation. The statistical significance of the calculation was outside the range of confidence. The cut-off point was set at 2 points (qSOFA scale). For it, the sensitivity and specificity were 81.2% and 47.2%, respectively. Low specificity - lower than 50% makes the qSOFA scale useless for proper and reliable differentiation of patients at risk of sepsis. Similarly, low specificity - below 50% makes the SIRS criterion useless for correct and reliable differentiation of patients at risk of sepsis.

The high accuracy in predicting sepsis for the SOFA scale as the reference scale was shown to be similar for the combination of the qSOFA scale with SIRS

criteria and laboratory parameters. The combination of qSOFA+T+HR+WBC+LAC +PCT (T – temperature, HR – heart rate, WBC – white blood cells, LAC – lactate, PCT – procalcitonin) can be used to define sepsis with high accuracy. It was calculated that the sensitivity and specificity for the above-mentioned combinations is 71.6% and 89.3%, respectively.

The impact of demographic variables (sex, age, BMI – body mass index) and qSOFA value on the prognosis of sepsis was investigated. Logistic regression analysis showed that none of the above-mentioned variables is not statistically significant in predicting sepsis.

Discussion

The need to improve the quality of patient care and patient safety has resulted in an increased interest in simple diagnostic tools to assess the patient's condition and changes that occur during septic complications. An important factor in the use of these tools is their simplicity and the possibility of using them in every hospital ward. Various scales and patient assessment criteria, which have been introduced into clinical practice for several years, allowed for a quick diagnosis to varying degrees. However, the variety of scales and criteria described in the medical literature caused problems with their uniform interpretation.

There was a need to introduce diagnostic scales and criteria with a simple and clear interpretation, with possible access to specific laboratory tests, to standardise and improve the identification of patients in the early stages of sepsis and the risk of developing septic shock.

In 2016, a team of experts appointed by ESICM and SCCM recommended the previously known SOFA scale for the diagnosis of sepsis. To this day, this scale is a reference tool for the diagnosis of sepsis and septic shock, but due to the large number of assessed parameters, it is not very practical in hospital wards outside the ICU. This problem was solved by proposing a simplified qSOFA scale for wide use, containing 3 parameters that can be assessed in a patient in every hospital ward.

Based on numerous studies, it has been shown that the qSOFA scale, compared to the SOFA scale, is of little use in the assessment of sepsis risk due to its high sensitivity and low specificity, similarly to the SIRS criteria. Our study confirmed the high sensitivity of the qSOFA scale, above 80%, and its low specificity, below 50%. In

our own study, the SIRS criteria were also assessed, obtaining a result like the qSOFA scale, i.e., sensitivity above 80% and specificity below 50%.

The low usefulness of the qSOFA scale in diagnosing the risk of sepsis, reported in the literature, and confirmed in our own results, led the study to search for a more precise clinical tool for diagnosing the risk of sepsis. For this purpose, various configurations of physiological and laboratory parameters were investigated in this work. The qSOFA scale and SIRS criteria were used as well as laboratory parameters LAC, PCT and CRP. High accuracy of parameter configuration was obtained for the combination in which the qSOFA scale was combined with selected SIRS criteria (T+HR+WBC) and with the results of laboratory tests - LAC and PCT. This combination achieved high diagnostic accuracy, like the SOFA scale. In the AUC SOFA study, the result was 0.89 and for the combination qSOFA+T+HR+WBC+LAC+PCT - 0.86.

Considering the subject of our own study, which is the assessment of the usefulness of the qSOFA scale in terms of identifying the risk of sepsis in patients treated in hospital wards outside the ICU, based on the results of the study, it can be concluded that the qSOFA scale is of little use in determining the risk of sepsis. At the same time, considering the limitations of the scale - its high sensitivity and low specificity - it is completely useless for diagnosing sepsis.

In June 2018, during the implementation of this research project, the RRT (rapid response team) was established at the USK in Opole. This team started interventions in the hospital at the call of the medical and nursing staff from all hospital wards outside the ICU. The criteria for calling the RRT included only the parameters of the qSOFA scale (2 points and more).

However, after carrying out the study at the USK in Opole, some advantages of the qSOFA scale in the practical aspect were observed in the a posteriori analysis. The use of this scale is possible "at the bedside" (POC - point of care) of the patient, and its simplicity makes it possible to use it by the entire medical staff of the ward. At a later stage, already during the specialist intervention of the RRT team, it is important to supplement the qSOFA scale with parameters confirming the actual risk of sepsis. The following parameters were indicated in the own study: LAC, PCT, T, HR, and WBC. This means that, in conjunction with the qSOFA scale, the greatest value in the diagnosis and confirmation of sepsis risk has simple parameters that can be quickly determined in the POC mode (LAC), obtained in a simple clinical examination (T and

HR) and determined in the laboratory (PCT, WBC - average time to obtain the results is around 20 minutes).

Conclusions

1. The qSOFA scale as a screening tool for identifying patients with sepsis outside the ICU turned out to be of little use, showing high sensitivity and low specificity.
2. SIRS criteria in identifying patients at risk of sepsis turned out to be of little use, showing high sensitivity and low specificity
3. The combination of the qSOFA scale parameters with the SIRS criteria (T, HR, WBC) slightly increased the diagnostic accuracy of the new tool; adding selected laboratory parameters (LAC, PCT) to the above combination resulted in high diagnostic accuracy in identifying patients at risk of sepsis.
4. The combination of the qSOFA scale parameters with the concentration of the LAC parameter increased the diagnostic accuracy of this combination in the diagnosis of sepsis risk from low to moderate.
5. Significantly higher ICU mortality was found in patients with septic shock than in patients with sepsis.
6. The mortality rate of ICU patients increased statistically significantly with the increase in the number of points in the qSOFA scale obtained before ICU admission.
7. There was no statistically significant effect of the qSOFA score or the SIRS criteria on the number of days that patients were hospitalised in the ICU before death.
8. Demographic variables (sex, age, BMI) and the qSOFA value did not have a statistically significant effect on the prognosis of sepsis.
9. In ICU patients with sepsis, the most common infections were caused by Gram-negative bacteria (*Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*).
10. Infections with Gram-positive bacteria in patients with sepsis were most often caused by Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* and Methicillin-sensitive *Staphylococcus cutaneus*.
11. The most common starting point of sepsis or septic shock were respiratory tract infections, followed by infections, blood-borne infections and infections originating from the urinary tract.

12. Despite the low usefulness of the qSOFA scale as a screening tool for identifying patients at risk of sepsis hospitalized outside the ICU, the a posteriori analysis showed that this simple tool is effective as a criterion for calling RRT, identifying patients requiring careful supervision and extended diagnostics.

16. Załączniki

16.1. Informacja dla pacjenta (rodziny pacjenta)

Załącznik nr 1

Szanowny pacjencie, pacjentko

Szanowni państwo

Sepsa jest niezwykle groźną chorobą mogącą zagrozić zdrowiu i życiu. Niezwykle ważne jest szybkie działanie w celu rozpoznania zagrożenia sepsą i wdrożenie odpowiedniego postępowania. Wczesna identyfikacja zagrożenia i rozpoznanie sepsy znacznie zwiększają szanse chorego na wyzdrowienie.

Badanie kliniczne, którym chcemy objąć pacjentów na oddziałach Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu ma na celu sprawdzenie metod powalających na wczesną identyfikację zagrożenia sepsą.

W związku z tym prosimy o akceptację postępowania związanego z badaniem.

Badanie kliniczne będzie polegało na gromadzeniu danych medycznych związanych z diagnostyką i chorobą. Istotną częścią badania będzie wzmożony nadzór nad pacjentami zakwalifikowanymi do badania na każdym etapie leczenia.

Głównymi celami badania jest podniesienie jakości opieki nad pacjentem i zwiększenie skuteczności diagnostyki i efektów leczenia.

Zdajemy sobie sprawę, że często stan pacjenta i choroba powodują trudności w zrozumieniu i akceptacji postępowania, dlatego ważna dla nas jest akceptacja postępowania wyrażona przez rodzinę i bliskich chorego.

Serdecznie dziękujemy za aprobatę naszego postępowania, które ma na celu dobro najwyższe, czyli zdrowie i życie pacjenta.

Zespół badawczy

16.2. Zgoda na udział w badaniu

Załącznik nr 2

Zgoda na udział w badaniu

Miejsce prowadzenia badania klinicznego:

Oddziały szpitalne Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego w Opolu:

Temat badania klinicznego:

„Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza Oddziałem Intensywnej Terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim”

Szanowny pacjencie (pacjentko)

Prosimy o zgodę na udział w prowadzonym projekcie badawczym. W razie wątpliwości pozostajemy do Pana/-i dyspozycji, by udzielić wyczerpujących wyjaśnień. Zapewniamy, że brak zgody na udział w badaniu nie wpłynie w żadnej mierze na dalsze postępowanie diagnostyczne i lecznicze.

Badaniem klinicznym, w którym sprawdzimy przydatność określonego sposobu monitorowania parametrów u pacjentów chcemy zwiększyć bezpieczeństwo pacjentów i poprawić wykrywalność powikłanych zakażeń.

Dane wrażliwe chorych (osobowe, społeczne czy medyczne) będą archiwizowane w sposób uniemożliwiający identyfikację pacjentów.

Parametry, które będziemy oceniać w badaniu będą uzyskiwane drogą nieinwazyjną, czyli bez ingerencji w struktury ciała. Oceniane będą: Ciśnienie tętnicze, ilość oddechów i stan świadomości, badania laboratoryjne, czyli nic ponad standard opieki. Może tylko parametry te będą oceniane nieco częściej i niż zwykle.

Dziękujemy
Zespół badawczy

data i podpis

Więcej informacji jest dostępnych u prowadzącego badanie
lek. med. Maciej Gawor Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Tel. 77 4520 302, 77 4520 303.

16.3. Protokół badawczy

Załącznik nr 3

Protokół Badania

(Ocena przydatności skali qSOFA jako narzędzia przesiewowego w identyfikacji chorych z sepsą poza oddziałem intensywnej terapii w wieloprofilowym szpitalu uniwersyteckim)

Numer kolejny badanego w grupie: data..... Nr hist. chor..... tel. do rodziny.....

1. Grupa Badawcza: I II

2. Pacjent: Inicjały, płeć M F, wiek, masa ciała....., wzrost.... BMI.....

3. Oddział pierwotny: SOR, WEW, URO, CHO, CHUO, KAR, Inny Szpital.

4. Ilość dni aktualnej hospitalizacji przed przyjęciem do OIT:

5. Pacjent operowany lub nie (przed przyjęciem do OIT): CHIR, MED.

6. Punkty q SOFA/SIRS bezpośrednio przed przyjęciem do OIT, przez ile dni ...

7. Ilość punktów q SOFA/SIRS w leczeniu w oddziale poza OAIT

1 dzień qSOFA 6-12... 18-24... 2 dzień qSOFA 6-12.... 18-24.... 3 dzień qSOFA 6-12.... 18-24.... itd. 4, 5.

1(GCS)...2(RR)...3(BP).... 1...2...3... 1...2...3... 1...2...3... 1...2...3...

SIRS:	1. T ...	1...	SIRS:	1...	SIRS:	1...	1...
	2. HR ...	2...		2....		2....	2....
	3. RR ...	3....		3...		3....	3....
	4. WBC....	4...		4...		4....	4....

8. Rozpoznanie główne ICD 10 9. Powód przyjęcia do OIT ICD 10

10. Odmowa przyjęcia do OIT: powód
11. Choroby współistniejące:
- | | | | | | |
|---------|--------------------------|----------|----------------------------|----------|------|
| 1. | Guzy nowotworowe | 6. | Terapia immunosupresyjna | 11. | Inne |
| 2. | Nowotwory krwi | 7. | Alkoholizm | | |
| 3. | Po przeszczepie narządów | 8. | Niedożywienie/wyniszczenie | | |
| 4. | Autoimmunologiczne | 9. | Niewydolność wątroby | | |
| 5. | HIV/AIDS | 10. | Niewydolność nerek | | |
12. Rozpoznano sepsę w oddziale macierzystym TAK NIE wstrząs septyczny TAK NIE
13. Punkty SOFA w 1 dobie w OIT
14. Badania laboratoryjne w OIT: LAC, WBC, CRP, PCT
15. Zakażenie/punkt wyjścia zakażenia PNEU, BSI, UTI, inne (jakie).....
16. Czynniki etiologiczne zakażenia: BAC Gram+, BAC Gram -, VIR, FUNG, INNE, Nieustalony
17. Nazwa czynnika etiologicznego:
18. Ostateczne rozpoznanie: sepsa: TAK NIE wstrząs septyczny: TAK NIE
19. Ilość dni leczenia w OIT.....
20. Wynik leczenia ALIVE DEATH – w dobie leczenia w OIT, wdobie leczenia w szpitalu