

edra
URBAN & PARTNER

ANDRZEJ KÜBLER

sepsa



Wszelkie prawa zastrzeżone, szczególnie prawo do przedruku i tłumaczenia na inne języki. Żadna z części tej książki nie może być w jakiegokolwiek formie publikowana bez uprzedniej pisemnej zgody Wydawnictwa.

Ze względu na stały postęp w naukach medycznych lub odmienne nieraz opinie na temat diagnozowania i leczenia, jak również możliwość wystąpienia błędu, prosimy, aby w trakcie podejmowania decyzji terapeutycznej uważnie oceniać zamieszczone w książce informacje.

© Copyright by Edra Urban & Partner Sp. z o. o., Wrocław 2017

Autor: prof. dr hab. n. med. Andrzej Kübler

Prezes Zarządu: Giorgio Albonetti
Dyrektor wydawniczy: lek. med. Edyta Błażejewska
Redaktor prowadzący: Irena Zaucha-Nowotarska
Redaktor tekstu: Katarzyna Kresak
Projekt okładki: Beata Poźniak

ISBN 978-83-65835-07-9

Edra Urban & Partner
ul. Kościuszki 29, 50-011 Wrocław
tel. +48 71 726 38 35

biuro@edraurban.pl
www.edraurban.pl

Przygotowanie do druku: Andrzej Kuriata
Druk i oprawa: DRUKARNIA LEGRA SP. Z O.O., KRAKÓW

Od Autora **vii**

Podziękowania **ix**

1. Historia **1**
2. Definicja **9**
3. Epidemiologia **23**
4. Etiologia **35**
5. Patogeneza **43**
6. Obraz kliniczny **57**
7. Rozpoznanie i postępowanie wstępne **71**
8. Leczenie **81**
9. Perspektywy **103**
10. Refleksje osobiste: w poszukiwaniu „magicznego pocisku” **117**

Skorowidz **125**

Leczeniem sepsy zajmowałem się praktycznie od początku mojej pracy na klinicznym oddziale intensywnej terapii (OIT) ówczesnej Akademii Medycznej we Wrocławiu, czyli od wczesnych lat 70. XX wieku. Wstrząs septyczny był jednym z najgroźniejszych i najtrudniejszych do leczenia przypadków, które trafiały wówczas na wrocławski OIT. Sepsa, jako osobny zespół chorobowy, nie była wtedy definiowana i rozpoznawana.

W ostatniej dekadzie XX wieku, gdy objąłem kierownictwo Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, temat ciężkich zakażeń na OIT stał się jednym z głównych tematów naszych badań klinicznych. Akceptacja krajowego projektu badawczego poświęconego temu zagadnieniu umożliwiła rozbudowę OIT, stworzenie własnej pracowni dedykowanej do celów badań naukowych i pierwsze projekty badań oraz dysertacji doktorskich z zakresu diagnostyki i leczenia ciężkich zakażeń na OIT.

Wiek XXI rozpoczął się od publikacji wyników przełomowych badań epidemiologicznych, które spowodowały zaistnienie sepsy jako globalnego zagrożenia zdrowotnego. Klinika wrocławska, a także lekarze oddziałów Anestezjologii i Intensywnej Terapii z całej Polski stworzyli krajowy program rejestracji przypadków sepsy. Sepsa stała się poważnym wyzwaniem dla intensywnej terapii i, jak się okazało, dla całego systemu opieki zdrowotnej. Odbylem wielką zawodową przygodę czynnego udziału w stawianiu czoła temu wyzwaniu: uczestnictwa w wielu konferencjach i spotkaniach na całym świecie, a także w organizacji i prowadzeniu badań naukowych oraz programów szkoleniowych. Z lokalnych działań zrodziła się potrzeba organizacji krajowych kongresów, z wielodyscyplinarnym i międzynarodowym udziałem poświęconych idei „Pokonać sepsę”.

Przy okazji organizowania II Polskiego Kongresu „Pokonać sepsę” zorientowałem się, że to już czas na emeryturę, a więc bilanse i podsumowania. Stąd pomysł ujęcia mojej wiedzy i doświadczeń dotyczących sepsy w tym zwięzłym, osobistym podręczniku. Życie i aktywność zawodowa jednostki to czas krótki i trudno w tak ograniczonym okresie zmienić bieg medycznej wiedzy. Czuję pewien niedosyt,

że żegnam się z aktywnym udziałem w „pokonywaniu sepsy” a tyle zostało do zrobienia. Świadomość zagrożenia sepsą jest ciągle bardzo niska nie tylko w społeczeństwie, ale i wśród lekarzy i innych pracowników opieki zdrowotnej. Może ten podręcznik okaże się przydatny dla pobudzenia zainteresowania tym niezwykle istotnym działem medycyny? Ponadto zawsze pozostają moi młodszy współpracownicy, przyjaciele i uczniowie, ich wiedza i entuzjazm. Poniosą oni dalej hasło „Pokonać sepsę” jako kaganek medycznej oświaty na dalsze lata XXI wieku.

Andrzej Kübler, maj 2017

DEFINICJA

„Sepsa” (*sepsis*) jest pojęciem znanym od starożytności, ale mało specyficznym. W przeszłości odnosiło się ono ogólnie do schorzeń przebiegających z ropieniem tkanek i kończących się zazwyczaj niepomyślnie. Po odkryciu drobnoustrojów chorobotwórczych sepsę zaczęto opisywać jako rezultat działania bakterii na organizm. Nie było to jednak określenie powszechne. Ludzie umierali na tyfus, ospę czy cholere, ale nie mówiono, że umierali na sepsę, choć była to śmierć w przebiegu ogólnoustrojowej reakcji na zakażenie. Sepsa kojarzona była z obecnością drobnoustrojów we krwi. Dlatego na przełomie XIX i XX wieku, a także w pierwszej połowie XX wieku sepsę definiowano jako zatrucie krwi (ryc. 2.1). Stan ten nazywano w zależności od je-

zyka określeniami takimi jak *blood poisoning*, *Blutvergiftung* czy – dość obrazowo – „gniłokrowie” oraz „posocznica”. „Posocznica” jest określeniem pochodzącym od słowa „posoka”. Według Uniwersalnego Słownika Języka Polskiego PWN (Warszawa 2003) posoka to w znaczeniu łożwieckim „krew grubej zwierzyny z wyjątkiem niedźwiedzia, rzadziej krew wszystkich zwierząt”, a w znaczeniu przestarzałym/poetyckim „krew ludzka”. Te tradycyjne przeszłe określenia wiązały się z pojęciem nazywanym współcześnie bakteriemią.

W drugiej połowie XX wieku stało się jasne, że obraz kliniczny sepsy może pojawić się także bez stwierdzenia obecności patogenów we krwi. Zwrócono również uwagę, że organizm reaguje bardzo odmiennie na takie same patogeny, co

Sepsis = ciężkie zakażenie organizmu

- ◆ Reakcja septyczna organizmu zależna jest od rozmnażania się mikroorganizmów i uwalniania przez nie substancji toksycznych. Im większa reakcja septyczna, tym cięższe jest zakażenie.
- ◆ Markerem sepsy jest obecność bakterii lub ich toksyn we krwi.
- ◆ Organizm gospodarza odgrywa bierną rolę w reakcji septycznej.

Ryc. 2.1. Definicja *sepsis* na przełomie XIX i XX wieku

oznaczało, że sepsa nie jest prostą reakcją na obecność drobnoustrojów we krwi, ale stanowi złożony proces patofizjologiczny, którego źródła należy szukać na poziomie komórkowym (ryc. 2.2). Określenie sepsy zatruciem krwi nie miało dalszych podstaw i zostało porzucone. Także w językach słowiańskich w nomenklaturze medycznej utrzymują się określenia pochodzące od greckiego słowa *sepsis* (ryc. 2.3). W nazewnictwie polskim ciągle funkcjonuje określenie „posocznica”, zarówno w piśmiennictwie,

jak i w oficjalnej dokumentacji. Nie istnieje jednak precyzyjna medyczna definicja tego pojęcia. Przyzwyczajenie do tradycyjnych staropolskich określeń można wiązać z sympatią do swojej mowy. Jednak współczesny język medyczny musi być precyzyjny i wymaga ścisłych definicji. Mimo że określenia takie jak „posocznica” czy „dychawica” są językowo obrazowe, mają one niewiele wspólnego ze stanami klinicznymi, do których się odnoszą.

Od „wyniku zakażenia” do „reakcji gospodarza”

Powody:

- ♦ Eliminacja chorobotwórczych mikroorganizmów nie wiązała się bezpośrednio z ustąpieniem klinicznych objawów sepsy.
- ♦ Kliniczne objawy sepsy mogą rozwijać się bez mikrobiologicznego udowodnionego zakażenia.
- ♦ Odkryto endogenne mediatory powodujące wystąpienie reakcji septycznej w modelach doświadczalnych.
- ♦ Podwyższony poziom tych mediatorów obserwowany jest u chorych z sepsą.

Ryc. 2.2. Zmiana postrzegania i zrozumienia pojęcia *sepsis* pod koniec XX wieku

♦ Czeski	Sepse
♦ Słowacki	Sepsa
♦ Słoweński	Sepsa
♦ Serbski	Sepsa
♦ Bułgarski	Sepsis
♦ Rosyjski	<i>Sepsis</i> , dawniej gniłokrowie
♦ Polski	<i>Sepsa</i> , dawniej posocznica

Ryc. 2.3. *Sepsis* w językach słowiańskich

2.1. Definicje SEPSIS-1 i SEPSIS-2

Sformułowanie ścisłej definicji określenia *sepsis* stało się niezbędne pod koniec XX wieku i miało na celu umożliwienie prowadzenia kontrolowanych badań klinicznych nad sepsą, prawidłowego stawiania rozpoznania i wdrażania właściwego leczenia przez lekarzy praktyków, a także dokonywania oceny epidemiologicznej sepsy (ryc. 2.4).

W celu ustalenia takiej definicji Roger Bone zaproponował w 1989 roku okre-

- ◆ **SEPSIS-1**
1992 – zakażenie + SIRS
(CCM 1992, 20, 864)
- ◆ **SEPSIS-2**
2003 – zakażenie + objawy septyczne
(CCM 2003, 31, 1250)
- ◆ **SEPSIS-3**
2016 – zakażenie + dysfunkcja
narządów
(JAMA 2016, 315, 801)

Ryc. 2.4. Współczesne definicje sepsy

ślenie „zespół septyczny”. Oznaczało ono obecność ogniska zakażenia oraz wystąpienie takich objawów jak gorączka (lub hipotermia), przyspieszenie tętna czy przyspieszenie oddechu, a także obecność przynajmniej jednej z niewydolności narządów, czyli zaburzeń świadomości, hipoksemii, hiperlaktatemii lub oligurii. Mimo słuszych założeń określenie to nie zostało jednak uznane za przydatne w praktyce i w 1991 roku zorganizowano konferencję pod egidą najważniejszych towarzystw medycznych w USA zajmujących się intensywną terapią: Amerykańskiego Kolegium Lekarzy Chorób Klatki Piersiowej (American

College of Chest Physicians, ACCP) oraz Towarzystwa Intensywnej Terapii (Society of Critical Care Medicine, SCCM). Konferencja ta opisywana jest obecnie jako SEPSIS-1.

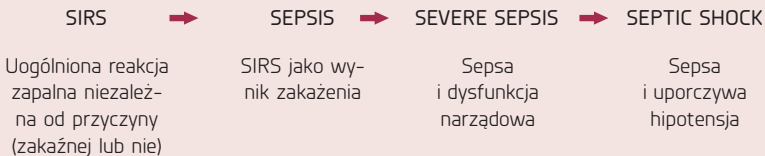
W wydarzeniu tym wzięło udział 35 ekspertów z dziedziny sepsy. W wyniku konferencji powstał historyczny dokument określający po raz pierwszy standardową definicję sepsy i związanych z nią innych stanów klinicznych. Został on opublikowany w 1992 roku w czasopiśmie *Chest* i *Critical Care Medicine*. Wprowadzone w tym dokumencie definicje stały się podstawą komunikacji między badaczami oraz lekarzami w następnym ćwierćwieczu (ryc. 2.5).

W wyniku konferencji SEPSIS-1 wprowadzono nowe pojęcie medyczne: **zespół ogólnoustrojowej reakcji na zakażenie** (*systemic inflammatory response syndrome*, SIRS). Oznaczało ono obecność przynajmniej dwóch spośród następujących objawów:

1. Temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$ lub $<36^{\circ}\text{C}$.
2. Częstość akcji serca $>90/\text{min}$.
3. Częstość oddechu $>20/\text{min}$ lub $\text{PaCO}_2 <32 \text{ mmHg}$.

W celu możliwości prowadzenia badań klinicznych nad dokładną diagnozą oraz skutecznym leczeniem sepsy powinna istnieć jasna klasyfikacja tego zjawiska.

W 1991 r. zebrała się w USA konferencja uzgodnieniowa, która ustaliła szereg definicji i kryteriów dotyczących sepsy (SEPSIS-1).



Ryc. 2.5. Koncepcja SEPSIS-1

4. Leukocytoza > 12 000 lub leukopenia < 4000, albo obecność niedojrzałych postaci leukocytów > 10%.

Zespół ten wystąpić może pod wpływem różnych czynników klinicznych – zakaźnych i niezakaźnych.

Sepsa (*sepsis*) została określona jako wystąpienie objawów SIRS pod wpływem zakażenia.

Ciężka sepsa (*severe sepsis*) to sepsa z objawami niewydolności narządów, hipoperfuzji lub hipotensji. Do objawów hipoperfuzji można zaliczyć między innymi kwasicę mleczanową, oligurię albo nagłą zmiany stanu świadomości.

Wstrząs septyczny (*septic shock*) to hipotensja utrzymująca się mimo podawania należytnej objętości płynów wraz z objawami hipoperfuzji. Pacjenci otrzymujący leki działające na układ krążenia (wazopresyjne i inotropowe) mogą nie mieć hipotensji przy obecności objawów hipoperfuzji.

Niewydolność wielonarządowa (*multiple organ dysfunction syndrome, MODS*) to obecność u pacjentów w ciężkim stanie zmienionej czynności narządów w takim stopniu, że utrzymanie ich prawidłowej czynności nie jest możliwe bez zewnętrznej interwencji.

Zakażenie określone zostało jako zjawisko mikrobiologiczne powodujące reakcję zapalną związaną z obecnością drobnoustrojów w organizmie lub przedostanie się ich do tkanek sterylnych w normalnych warunkach.

Wprowadzono ponadto definicję hipotensji wywołanej sepsą (*sepsis-induced hypotension*), czyli obniżenia skurczowego ciśnienia krwi < 90 mmHg lub spadku o 40 mmHg od ustalonej wcześniej wartości przy braku innej przyczyny hipotensji niż sepsa. Określenie to nie okazało się jednak przydatne w praktyce.

Autorzy wytycznych podkreślili, że po wprowadzeniu proponowanych definicji stosowanie innych określeń – mniej precyzyjnych, takich jak zatrucie krwi (posocznica), *septicemia* czy zespół septyczny – jest mylące i nie powinny one być wykorzystywane w piśmiennictwie medycznym.

Nowy system definicji sepsy i towarzyszących jej stanów przeznaczony był pierwotnie na potrzeby badaczy klinicznych. Na podstawie definicji ustalonych na konferencji w 1991 roku prowadzona była w następnym ćwierćwieczu większość badań klinicznych nad sepsą.

Definicje ustalone na konferencji z 1991 roku przyjęły się również w praktyce medycznej i odpowiadającym im stanom nadano oficjalne numery kodowe według klasyfikacji ICD-10 (w części krajów). Zostały również wprowadzone do nomenklatury medycznej pozanaukowej, czyli do powszechnej komunikacji w opiece zdrowotnej.

Upowszechnienie definicji SEPSIS-1 wzbudzało jednak kontrowersje związane z kryteriami zespołu SIRS, które zostały dobrane arbitralnie i w praktyce klinicznej okazały się zbyt czułe i nieswoiste. Większość pacjentów leczonych na OIT spełnia kryteria SIRS. Gorączka może być obecna przy bardzo wielu różnych klinicznych okolicznościach, podobnie tachykardia, tachypnoe czy

leukocytoza. Pionier intensywnej terapii i znany badacz sepsy Jean-Louis Vincent z Brukseli wypowiedział się na ten temat jednoznacznie już w 1997 roku w artykule pod tytułem *Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you*, opublikowanym w czasopiśmie *Critical Care Medicine*.

Niespecyficzność definicji SIRS powodowała, że rozpoznanie sepsy można było postawić przy błahej infekcji związanej z gorączką lub tachykardią i leukocytozą. Nie odpowiadało to zupełnie percepcji lekarzy praktyków, dla których określenie „sepsa” wiązało się ze stanem zagrożenia życia.

Z powodu tych zastrzeżeń zorganizowana została kolejna konferencja

uzgodnieniowa (SEPSIS-2), która odbyła się w 2001 roku. Wzięło w niej udział 29 międzynarodowych ekspertów, reprezentujących różne towarzystwa medyczne z Europy i z USA. Wyniki konferencji zostały opublikowane w 2003 roku w czasopiśmie *Critical Care Medicine*. Eksperti uznali, że definicja SIRS jest nadmiernie czuła i niespecyficzna, ale przydatna w praktyce. Ustalono poszerzoną listę objawów i wyników badań, które poza definicją SIRS miały pozwolić na ustalenie, czy pacjent jest „septyczny” (ryc. 2.6). Uznano jednak, że definicje sepsy, ciężkiej sepsy oraz wstrząsu septycznego są użyteczne zarówno dla badaczy, jak i klinicystów. Ustalenia SEPSIS-2 nie zmieniły kryteriów roz-

1 Objawy ogólne:

- gorączka lub hipotermia;
- przyspieszenie oddechu, zasadowica oddechowa;
- dodatni bilans płynów, obrzęki.

2 Systemowa reakcja zapalna:

- leukocytoza lub leukopenia;
- podwyższone wartości biomarkerów reakcji zapalnej (PCT, CRP, IL-6).

3 Zmiany hemodynamiczne:

- hipotensja;
- tachykardia;
- wzrost rzutu serca z powodu spadku systemowego oporu naczyń krwionośnych;
- zmiany skóry, przepływu krwi;
- spadek diurezy;
- wzrost stężenia mleczanów w surowicy (spadek BE).

4 Objawy niewydolności wielonarządowej:

- niedotlenienie krwi;
- zaburzenia czynności układu krzepnięcia;
- zmieniony stan świadomości;
- hiperglikemia;
- trombocytopenia, zespół DIC;
- upośledzenie funkcji wątroby (hiperbilirubinemia);
- upośledzenie funkcji przewodu pokarmowego (zła tolerancja żywienia enteralnego).

Ryc. 2.6. Poszerzona lista objawów i wyników badań, uzasadniająca rozpoznanie sepsy, według ustaleń SEPSIS-2

PREDYSPOZYCJA
Przygotowanie do wojny

INFEKCJA
Armia najeźdźcy

sepsa
WOJNA

**REAKCJA
OBRONNA**
Armia własna

**ORGANY
NIEWYDOLNE**
Sytuacja wewnętrzna
Rewolucja

edra
URBAN & PARTNER



www.edraurban.pl