

*Piotr Czupryna¹, Adam Garkowski¹, Anna Moniuszko¹, Sławomir Pancewicz¹, Aleksandra Ciemerych²,
Joanna Zajkowska¹*

CHORZY Z SEPSĄ W KLINICE CHORÓB ZAKAŻNYCH W LATACH 1997-2010 – ASPEKTY EPIDEMIOLOGICZNE I KLINICZNE

1. Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
2. Oddział Dermatologiczny, Specjalistyczny Szpital Wojewódzki w Ciechanowie

STRESZCZENIE

WSTĘP. Sepsa jest zespołem klinicznym, będącym powikłaniem ciężkiej infekcji. Częstość występowania sepsy na świecie wzrasta.

CELEM pracy była ocena danych demograficznych oraz obrazu klinicznego u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z rozpoznaniem sepsy i ciężkiej sepsy.

MATERIAŁY I METODY. Dokonano analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 107 pacjentów hospitalizowanych w latach 1997-2010.

WYNIKI. Sepsę rozpoznano u 48,6% pacjentów, a ciężką sepsę u 51,4% pacjentów. U pacjentów z ciężką sepsą śmiertelność wynosiła 30,9%. Posiewy krwi były pozytywne w 55,1% przypadków. Bakterie Gram-dodatnie były izolowane najczęściej – 71,7%. Wśród wszystkich pacjentów najczęstszym punktem wyjścia infekcji było zapalenie płuc (21,5%). Zakażenia zębopochodne (25%) i układu moczowego (21,2%) dominowały u pacjentów z sepsą. U 25, 2% pacjentów wystąpiło bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych.

WNIOSKI. Pomimo postępu w diagnostyce i leczeniu sepsa odznacza się wysoką śmiertelnością i nadal pozostaje ważnym problemem medycznym. Pacjenci z ciężką sepsą i bakteryjnym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych powinni być leczeni w Oddziałach Intensywnej Terapii. Jako potencjalny punkt wyjścia sepsy o nieustalonej etiologii należy brać pod uwagę zęby zmienione próchniczo.

Słowa kluczowe: sepsa, epidemiologia, objawy kliniczne, zęby z ubytkiem próchnicowym

WSTĘP

Sepsa (posocznica) jest zespołem klinicznym, będącym powikłaniem ciężkiego zakażenia, charakteryzującym się ogólnoustrojową reakcją zapalną.

Częstość występowania sepsy na świecie wzrasta (1). W USA zapadalność wynosi co najmniej 240 przypadków na 100,000 osób (51-95 przypadków na 100,000 osób dla ciężkiej sepsy) (1).

W Polsce częstość występowania ciężkiej sepsy szacowana jest na 53 przypadki na 100,000 osób rocznie (2). Ciężka sepsa pozostaje poważnym problemem medycznym i jedną z głównych przyczyn zgonów, ze śmiertelnością wynoszącą 30-50%. Po przebyciu sepsy chorzy często doświadczają trwałego ubytku w jakości życia (3).

Główne czynniki ryzyka rozwoju sepsy to: podwyższone wiek, choroby współistniejące (m.in. cukrzyca, nowotwory, alkoholizm) oraz stany immunosupresji (4).

W Polsce pacjenci z sepsą, w zależności od ich stanu klinicznego, hospitalizowani są w Oddziałach Chorób Zakaźnych lub Oddziałach Intensywnej Terapii (OIT).

Celem pracy była ocena danych demograficznych oraz obrazu klinicznego u pacjentów hospitalizowanych w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z rozpoznaniem sepsy i ciężkiej sepsy.

CHARAKTERYSTYKA OBJĘTYCH BADANIEM PACJENTÓW I METODY BADANIA

Dokonano analizy retrospektywnej dokumentacji medycznej 107 pacjentów hospitalizowanych w latach

1997-2010 w Klinice Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji z rozpoznaniem sepsy i ciężkiej sepsy. Klinika jest regionalnym ośrodkiem referencyjnym, specjalizującym się w leczeniu zakażeń ośrodkowego układu nerwowego, włączając bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych. Przeanalizowano dane demograficzne, obecność chorób współistniejących, wyniki badań laboratoryjnych, potencjalne źródła zakażeń oraz wcześniejszą antybiotykoterapię. Dostępne dane wykorzystano do oceny stanu klinicznego pacjentów stosując skalę postępującej niewydolności narządowej (SOFA) oraz skalą APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) w momencie przyjęcia do szpitala. U pacjentów skierowanych do Kliniki z innych oddziałów, posłużono się wynikami badań wykonanych w tych placówkach.

Sepsę rozpoznawano, jeśli obecne były co najmniej dwa z następujących objawów zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej (SIRS), którym towarzyszyło zakażenie: 1) temperatura ciała $> 38^{\circ}\text{C}$ lub $< 36^{\circ}\text{C}$; 2) tachykardia > 90 uderzeń/min.; 3) tachypnoe > 20 oddechów/min. lub $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg; 4) leukocytoza $> 12000/\text{mm}^3$ lub leukopenia $< 4000/\text{mm}^3$, lub obecność $> 10\%$ niedojrzałych postaci neutrofilów (5,6).

Ciężką sepsę definiowano jako sepsę powikłaną niewydolnością narządową lub poważnym zaburzeniem funkcji narządów: hipoksemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ mmHg); skąpomocz (diureza $< 0,5$ mL/kg/h lub 45 mmol/L przez przynajmniej 2 godziny), wzrost kreatyninemia $> 0,5$ mg/dl; zaburzenia krzepnięcia (INR $> 1,5$ lub APTT > 60 s); niedrożność porażenna jelit (zanik szmerów perystaltycznych); trombocytopenia ($< 100000/\text{mm}^3$); hiperbilirubinemia (stężenie bilirubiny całkowitej > 4 mg/dL lub 70 mmol/L) (5).

Wstrząs septyczny definiowano jako stan ostrej niewydolności krążenia, charakteryzujący się uporczywą hipotensją. Hipotensję definiowano jako obecność skurczowego ciśnienia tętniczego < 90 mmHg, średnie ciśnienie tętnicze (MAP) < 60 mmHg lub zmniejszenie skurczowego ciśnienia tętniczego > 40 mmHg w porównaniu do wartości wyjściowej, pomimo przetaczania płynów i nieobecności innych przyczyn hipotensji (5).

Analizy statystycznej dokonano przy użyciu programu *Statistica* w wersji 8.0. Normalność określono przy pomocy testu Shapiro-Wilka.

Grupy porównano testem Mann-Whitney'a oraz testem Chi-kwadrat. Wartość $p < 0,05$ uznano za istotną statystycznie.

Zgoda komisji bioetycznej do przeprowadzenia badania nie była wymagana.

WYNIKI

W badanej grupie (107 chorych) było 64 (59,8%) mężczyzn i 43 (40,2%) kobiety; średni wiek chorych

wynosił 48,9 roku (zakres: 18-87); 80 chorych (74,8%) było mieszkańcami miast a 27 (25,2%) – wsi (Tabela I – Charakterystyka demograficzna i kliniczna pacjentów).

Sepsę rozpoznano u 52 pacjentów (48,6%) a ciężką sepsę – u 55 pacjentów (51,4%). U 6 pacjentów wystąpił wstrząs septyczny (5,6%); 21 pacjentów (19,6%) wymagało leczenia w warunkach OIT. W grupie chorych z sepsą nie stwierdzono zgonów. Śmiertelność w grupie pacjentów z ciężką sepsą wyniosła 30,9%. Średni czas hospitalizacji w obu grupach wyniósł $22,7 \pm 11,3$ dni.

W grupie wiekowej < 20 r.ż. sepsę rozpoznano u 2 chorych (66,6%), ciężką sepsę - u 1 chorego (33,3%), w grupie 20-40 lat – odpowiednio – u 14 (48,3%) i 15 chorych (51,7%), w grupie 41-60 lat – u 21 (45,7%) i 25 chorych (54,3%), zaś w grupie > 60 r.ż. u 15 (51,7%) i 14 chorych (48,3%). W grupie < 20 r.ż. nie stwierdzano zgonów, w grupie 20-40 lat – stwierdzono 3 zgony (10,3%), w grupie 41-60 lat – 8 zgonów (17,4%), zaś w grupie > 60 r.ż. – 5 zgonów (17,2%).

Średni wynik w skali SOFA wyniósł 2. W grupie pacjentów z sepsą liczba punktów w skali SOFA mieściła się w zakresie 0 – 2 punktów, podczas gdy w grupie pacjentów z ciężką sepsą – 0 do 9 punktów.

Średni wynik w skali APACHE II przy przyjęciu do szpitala wyniósł $9,7 \pm 6,4$. Był znacząco wyższy w grupie pacjentów z ciężką sepsą $13,1 \pm 7,2$ vs $6,2 \pm 2,4$.

U 74 pacjentów (78,72%) temperatura ciała przekraczała 38°C , u 7 pacjentów (7,44%) obserwowano hipotermię $< 36^{\circ}\text{C}$. Częstotliwość tętna > 90 uderzeń/min obserwowano u 46 pacjentów (48,93%). Leukocytoza $> 12000/\text{mm}^3$ wystąpiła u 68 pacjentów (63,6%), leukopenia $< 4000/\text{mm}^3$ - w 6 przypadkach (5,6%), $> 10\%$ niedojrzałych postaci neutrofilów wykryto w 9 przypadkach (8,4%). Średnia liczba leukocytów wynosiła 13 400 komórek/ mm^3 i była znacząco wyższa u pacjentów z ciężką sepsą. Średnie stężenie CRP wynosiło 178,8 mg/l i było znacząco wyższe w przypadku ciężkiej sepsy. Średnie stężenie albuminy wynosiło 2,9 g/dL i było istotnie mniejsze u pacjentów z ciężką sepsą. Średnie stężenie glukozy wynosiło 120,1 mg/dL i było wyższe u chorych z ciężką sepsą (nieistotnie statystycznie). Aktywność aminotransferaz była istotnie wyższa u pacjentów z ciężką sepsą. Średnie stężenie hemoglobiny wynosiło 11,1 g/dL i było znacząco mniejsze u pacjentów z ciężką sepsą.

U 96 chorych (89,7%) do zakażenia doszło poza szpitalem a u 11 (10,3%) w szpitalu.

U 60 chorych (55,1%) wyizolowano z krwi drobnoustroje chorobotwórcze potwierdzono w posiewach krwi w 60 przypadkach (55,1%). Przeważały bakterie Gram-dodatnie – 43 (71,7%) bakterie Gram-ujemne stanowiły 26,7%. Najczęściej wykrywano *Staphylococcus aureus* – 23 (38,3%), w tym szczepy metycylinooporne *S. aureus* (MRSA) stanowiły 26%.

W 3 przypadkach wyhodowano więcej niż jeden drobnoustrój. Wśród 47 pacjentów z ujemnymi posie-

wami krwi 13 (27,6%) otrzymywało antybiotyki przed hospitalizacją. W Tabeli II zestawiono wyniki posiewów krwi u pacjentów z sepsą i ciężką sepsą.

Pozytywną odpowiedź na leczenie empiryczne uzyskano w 61,7% przypadków (w 45,5% zakażeń szpitalnych i 63,5% zakażeń pozaszpitalnych).

Najczęstszym prawdopodobnym punktem wyjścia sepsy było zapalenie płuc (23 przypadki – 21,5%); był to zarazem najczęstszy punkt wyjścia u pacjentów z ciężką sepsą (16 przypadków – 29,1%) podczas gdy zakażenia zębopochodne (13 pacjentów – 25%) i zakażenie układu moczowego (11 pacjentów – 21,2%) dominowały u pacjentów z sepsą (tab. III).

U 27 pacjentów (25,2%) rozpoznano bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych; znacząco częściej u pacjentów z ciężką sepsą (23 przypadki – 41,8%) niż u pacjentów z sepsą (4 przypadki – 7,7%). Zespół Waterhouse'a-Friderichsena wystąpił u 2 pacjentów (1,8%).

Choroby przewlekłe współistniały u 85% pacjentów. Najczęściej były to: nadciśnienie – 22 (20%), choroby serca – 17 (15,95%), choroby autoimmunologiczne – 14 (13,1%) oraz alkoholizm – 10 (9,3%) (tab. 1).

W grupie pacjentów, u których choroba zakończyła się zgonem było 11 mężczyzn i 6 kobiet, w wieku średnio $54 \pm 17,9$ lat. Mediana czasu hospitalizacji w tej grupie wynosiła 4 dni (w zakresie 1-36 dni). Przy przyjęciu 5 pacjentów z tej grupy spełniało wszystkie 4 kryteria rozpoznania SIRS, 8 pacjentów – 3 kryteria i 4 pacjentów – 2 kryteria. Średnia wartość APACHE II w tej grupie wynosiła $19,9 \pm 6,4$. U 12 zmarłych pacjentów w posiewach krwi stwierdzono: *S.aureus* MSSA (u 3), *S.aureus* MRSA (u 2), a pozostałe drobnoustroje wymieniono w tabeli II. U 8 pacjentów z tej grupy stwierdzano bakteryjne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, u 4 wstrząs septyczny, u 2 – DIC. 2 pacjentów przeżyło w ostatnim czasie chemioterapię z powodu nowotworu, 2 pacjentów cierpiało na choroby autoimmunologiczne, 3 pacjentów na cukrzycę, 6 pacjentów na choroby serca i 6 pacjentów na nadciśnienie.

DYSKUSJA

Według niektórych autorów ok 40% pacjentów z sepsą nie wymaga hospitalizacji w OIT (7,8). W Polsce jedynie chorzy z sepsą niewydolni krążeniowo-oddechowo są przyjmowani do OIT, zaś pozostali pacjenci są zwykle hospitalizowani w oddziałach zakaźnych.

Pacjenci objęci naszym badaniem, przynajmniej w momencie przyjęcia do szpitala, byli w lepszym stanie ogólnym niż chorzy zazwyczaj hospitalizowani w OIT. Niemniej pacjenci, u których choroba zakończyła się zgonem uzyskali w momencie przyjęcia średni wynik w skali APACHE II $19,9 \pm 6,4$.

W licznych badaniach przeprowadzonych poza środowiskiem OIT śmiertelność chorych z ciężką

sepsą wynosiła 20-29,5% (9-11), a więc była zbliżona do śmiertelności w grupie chorych objętych naszym badaniem – 30,9%. Wang i wsp. wykazali, że chorzy, którzy byli przyjmowani do OIT od razu uzyskiwali istotnie niższy wynik w skali APACHE II niż chorzy, którzy przed przekazaniem do OIT byli hospitalizowani w innych oddziałach szpitalnych (12).

W badaniu Küblera i wsp. wykazano, że śmiertelność pacjentów z sepsą w polskich OIT wynosiła średnio ok 55%. Autorzy ci uważają, że prawdopodobną przyczyną tak wysokiej śmiertelności było zbyt późne przyjmowanie chorych do OIT związane z małą liczbą dostępnych miejsc. W Polsce liczba łóżek w OIT stanowi 2-5% ogółu łóżek szpitalnych, podczas gdy w krajach Europy Zachodniej – 8-10% (2).

Według Martin i wsp. śmiertelność chorych z sepsą wzrasta liniowo wraz z wiekiem. Ponadto u chorych w podeszłym wieku choroba ma cięższy przebieg i pacjenci ci wymagają dłuższej hospitalizacji (13). W naszym badaniu najwyższą śmiertelność stwierdzano w grupie chorych w wieku między 41 a 60 rokiem życia (17,4%), podczas gdy u najstarszych chorych (>60 rż) śmiertelność wynosiła 17,2%. Należy zwrócić uwagę na fakt, iż pacjenci z grupy 41-60 lat byli obciążeni wieloma chorobami przewlekłymi (m.in. choroba nowotworowa, alkoholizm). Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wstrząs septyczny, DIC występowały w tej grupie częściej niż u najstarszych chorych. Średni wiek analizowanych przez nas chorych ($48,9 \pm 17,5$ lat) był niższy niż to podano w publikacji ze Stanów Zjednoczonych (1). W grupie chorych objętych naszym badaniem była znaczna przewaga mężczyzn. Jest to zgodne z danymi z innych ośrodków (6, 13, 14). Wg Martin i wsp. ryzyko sepsy u mężczyzn jest ok 30% wyższe niż u kobiet (1).

U prawie 90% analizowanych chorych zakażenie było pozaszpitalne. Esteban i wsp. oceniają to na 83% (9).

W analizowanej grupie chorych najczęstszą przyczyną sepsy były ogniska zębopochodne oraz zakażenie układu moczowego, podczas gdy zapalenie płuc było najczęstszym punktem wyjścia ciężkiej sepsy. Esteban i wsp. jako najczęstsze przyczyny sepsy wskazują zapalenie płuc (56% zakażeń pozaszpitalnych) i zakażenie układu moczowego (20% zakażeń pozaszpitalnych). W naszym badaniu zapalenie płuc i zakażenie układu moczowego stanowiły odpowiednio 21,5% i 15,9% zakażeń pozaszpitalnych (9).

Według Padkin i wsp. obserwuje się wzrost znaczenia zakażeń układu oddechowego jako przyczyny ciężkiej sepsy, podczas gdy maleje znaczenie zakażenia układu moczowego (14).

Kübler i wsp. podają, że wśród chorych hospitalizowanych w polskich OIT najczęstszym źródłem sepsy są zakażenia w obrębie jamy brzusznej (47%) oraz zakażenia układu oddechowego (28%) (2).

Ogniska zębopochodne są rzadko podawane jako potencjalne źródło sepsy. Niektórzy autorzy twierdzą, że nie ma przekonujących dowodów na związek między procesem zapalnym toczącym się w obrębie jamy ustnej (np. okołowierzchołkowym) a zajęciem organów wewnętrznych (15). Niemniej dowiedziono, że intensywne szczotkowanie zębów, a także zabieg ekstrakcji zęba wywołują przejściową bakteriemie związaną z przechodzeniem bakterii przez uszkodzone dziąsła do krwiobiegu (16).

Wśród badanych przez nas chorych mediana liczby zębów z próchnicą wynosiła 7 (zakres 2-19) a mediana liczby zębów usuniętych podczas hospitalizacji – 2 (zakres 1-5). W większości przypadków zęby uznane za potencjalne ognisko sepsy w przeszłości były leczone kanałowo. Należy jednocześnie wspomnieć, że w opisywanej grupie chorych wykluczono inne potencjalne przyczyny sepsy, a po ekstrakcji próchnicznych zębów chorzy przestawali gorączkować a ich stan kliniczny znacznie się poprawiał.

Wysoki odsetek chorych z zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych w grupie chorych objętych naszym badaniem należy tłumaczyć specyfiką oddziały, będącego regionalnym centrum referencyjnym dla neuroinfekcji. Porównanie grupy pacjentów z sepsą i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych z grupą chorych z ciężką sepsą ale bez zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych wykazało większą częstość zgonów w pierwszej grupie ($p < 0,05$). W związku z tym zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych może być uznane za zły czynnik rokowniczy.

Inne badania również wskazują na fakt, iż pacjenci z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu sepsy mają istotnie zwiększone ryzyko zgonu (4,17,18).

Najczęściej stwierdzanymi u opisywanych pacjentów przewlekłymi chorobami współistniejącymi były: nadciśnienie tętnicze, choroby autoimmunologiczne, choroby serca, alkoholizm, cukrzyca, nowotwory, choroby tarczycy (Tabela I). Spośród wymienionych schorzeń choroby serca i alkoholizm występowały częściej w grupie chorych, u których choroba zakończyła się zgonem w porównaniu z pozostałymi chorymi z ciężką sepsą (wynik na granicy istotności statystycznej: alkoholizm - $p = 0,05$, choroby serca – $p = 0,06$). Nie wykazano by pozostałe choroby współistniejące miały istotny wpływ na przeżycie chorych.

Forsblom i wsp. oraz *Laupland i wsp.* wykazali, że przewlekły alkoholizm jest jednym z czynników wpływających na śmiertelność w przebiegu ciężkiej bakteriemii (19,20). Natomiast według *Schuetz i wsp.* cukrzyca nie wpływa na rokowanie u chorych z sepsą (21).

U 55,1% analizowanych chorych w posiewie krwi uzyskano wzrost bakterii. Zarówno w grupie z sepsą jak i w grupie z ciężką sepsą częściej hodowano bakterie Gram dodatnie, przy czym najczęściej *S.aureus*. Jest to sprzeczne z wynikami badań *Esteban i wsp.*, którzy wy-

kazali przewagę bakterii Gram ujemnych (najczęstszym patogenem była *E.coli* – odpowiedzialna za ok 36% zakażeń) (9). W innym badaniu przeprowadzonym poza OIT przez *Sundararajan* wykazano przewagę bakterii Gram dodatnich (10). Również w największym polskim badaniu epidemiologicznym (3800 posiewów krwi) dominowały jako czynnik etiologiczny sepsy bakterie Gram dodatnie (63%) (22).

Z kolei w badaniach prowadzonych w środowisku OIT na świecie, zakażenia bakteriami Gram dodatnimi były częstsze (1,8,13), zaś badanie przeprowadzone przez *Kübler i wsp.* w polskich OIT wykazało przewagę bakterii Gram ujemnych (48,2%) (2).

Porównanie grup z sepsą i ciężką sepsą wykazało, że chorzy w drugiej grupie mieli istotnie statystycznie wyższe stężenie CRP. Jest zgodne z wynikami uzyskanymi przez *Suprin i wsp.*, którzy wykazali, że stężenie CRP zależy od stopnia ciężkości sepsy (23).

Stężenie hemoglobiny było istotnie niższe w grupie pacjentów z ciężką sepsą. Niedokrwistość w tej grupie może być związana z hemolizą bądź z procesem zapalnym. Patofizjologia niedokrwistości w przebiegu procesu zapalnego jest złożona i obejmuje zmniejszenie wytwarzania erytropoetyny, upośledzoną odpowiedź szpiku kostnego oraz skrócenie czasu przeżycia erytrocytów (24).

Również stężenie albumin było niższe w grupie chorych z ciężką sepsą. *Li i wsp.* wykazali, że hipalbuminemia u chorych z ciężką sepsą jest wywołana wzmożonym przenikaniem do tkanek i nasileniem procesów rozkładu (25).

WNIOSKI

- Pomimo postępów w diagnostyce i leczeniu sepsa stanowi ciągle istotny problem kliniczny i cechuje się wysoką śmiertelnością
- W związku z wysoką śmiertelnością, chorzy z ciężką sepsą i zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych pomimo wydolności krążeniowo-oddechowej powinni być hospitalizowani w OIT
- Zmiany próchniczne zębów powinny być rozważane jako potencjalne źródło sepsy, zwłaszcza w przypadkach o trudnej do ustalenia etiologii

Otrzymano: 7.01.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 18.06.2013 r.

Adres do korespondencji:

Adam Garkowski

Klinika Chorób Zakaźnych i Neuroinfekcji

Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok, blok E

Tel. 85 7409514, Fax 85 7409515

e-mail: adam.garkowski@gmail.com