

Definice sepse a septického šoku

Holub M.

Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN Praha

SOUHRN

Cíl studie: popsat vývoj definice sepse a septického šoku v čase.

Typ studie: literární rešerše.

Materiál a metody: sledování vývoje chápání sepse v čase na základě publikovaných prací. Výsledky: první vědecká definice sepse byla představena v roce 1914. Tato definice sepsi popisovala jako bakteriální infekci, která se dostává do krevního řečiště a vyvolává celkové příznaky a metastatické infekce. Definice byla významně změněna v roce 1989, kdy byla zavedena do klinické praxe nová nosologická jednotka - syndrom systémové zánětové odpovědi (SIRS). V roce 1992 byla sepse definována jako přítomnost SIRS a infekce (dnes je tato definice nazývána Sepsis-1). Další mírou úpravu definice sepse prodělala v roce 2001, kdy byla přidána další kritéria zahrnující mimo jiné i důležité biomarkery jako je například C-reaktivní protein, prokalcitonin a laktát (tato definice je nyní nazvána jako Sepsis-2). V roce 2016 byla přijata definice další, která postihuje širokou škálu klinických situací, a která byla nazvána Sepsis-3. Nově není podmínkou pro stanovení diagnózy sepse přítomnost příznaků SIRS, ale zásadní je selhávání orgánů při infekci, což by v definici Sepsis-1 nebo Sepsis-2 odpovídalo situaci nazvané těžká sepse. Vývoj definice je odrazem prohlubování znalostí patofyziologie sepse a septického šoku, což je nezbytný předpoklad pro vývoj nových diagnostických a terapeutických postupů.

Závěr: důrazem na orgánové selhávání v definici Sepsis-3 se problematika sepse významně posouvá do intenzivní péče. V přednemocniční péči, na centrálních příjmech a standardních odděleních jsou pak nové poznatky velmi důležité pro včasné zjištění případů sepse.

Klíčová slova: Sepse; SIRS; definice; Sepsis-3.

SUMMARY

Holub M.: Definition of sepsis and septic shock

Objective: to describe development of sepsis and septic shock definition over the time.

Design: literature review.

Material and methods: evaluation of the sepsis understanding over the time based on published articles.

Results: first scientific definition of sepsis was published in 1914. The definition described sepsis as bacterial infection spreading to the blood stream and giving rise to metastatic infections. This definition was significantly changed in 1989, when new nosological unit – systemic inflammatory response syndrome (SIRS) – was introduced in clinical medicine. In 1992 sepsis was defined as presence of SIRS with infection (currently, the definition is named Sepsis-1). Another slight change of sepsis definition was done in 2001, when beside other important biomarkers such C-reactive protein, procalcitonin and lactate were added (currently, the definition is named Sepsis-2). In 2016 another sepsis definition was accepted; the definition is covering a wide scale of clinical situations and is named Sepsis-3. The presence of SIRS is not now necessary for sepsis diagnosis, but the most important feature is organ failure, which is equivalent to term severe sepsis in Sepsis-1 and Sepsis-2 definitions. Evolution of the definition is reflecting improvement of knowledge of sepsis and septic shock pathophysiology, which is necessary condition for development of new diagnostic and therapeutic approaches.

Conclusion: importance of organ failure in Sepsis-3 definition has significantly shifted sepsis to intensive care medicine. New insights are important for early detection of sepsis cases in prehospital, emergency and standard care settings.

Keywords: Sepsis; SIRS; definition; Sepsis-3.

Úvod

Sepse, laicky otrava krve, představuje velmi důležitý klinický syndrom, který je spojen s vysokou morbiditou a mortalitou. Nejde v žádném případě o nové onemocnění a bez nadsázky lze říci, že sepse provází lidstvo od jeho prvopočátků. První písemná zmínka o onemocnění, jehož klinický obraz je sepsí totožný, je datována do roku 1600 před Kristem. V egyptském lékařském textu z té doby jsou popisována poranění, která, když hnisají, vedou ke smrti poraněného člověka. Další zmínku o sepsi můžeme najít u Hippokrata, jenž rovněž vypořádal vztah mezi hnisající ránou a celkově špatnou prognózou poraněného. Hippokrates jako první užil termín sepse, který

v řečtině označuje hnilobu. Avicenna (známý rovněž jako Ibn Síná) v 11. století po Kristu následně popsal vztah mezi horečkou a smrtí zraněného. Pokroky evropské vědy v 19. století přinesly i nové postupy při ošetřování poranění a chirurgických ran. Hygienická dezinfekce rukou, kterou prosazoval vídeňský porodník Ignác Semmelweis, tak vedla k dramatickému snížení výskytu puerperální sepse po ústavních porodech a důraz na úzkostlivou čistotu chirurgických sálů a nástrojů (tzv. asepse), který prosazoval londýnský chirurg Joseph Lister, zase přinesl významné snížení výskytu infekčních komplikací po chirurgických výkonech. Neméně významné bylo v tomto století pochopení role mikrobů. V 1. polovině 20. století pak zásadní pokrok představoval objev penicilinu Alexandrem Fle-

mingem a následně zavedení antimikrobiální terapie do rutinní praxe, které dramaticky zlepšilo prognózu řady závažných bakteriálních infekcí [1].

Ve 20. století lze rovněž najít i dva základní historické milníky při definování sepse. První představuje práce německého bakteriologa Huga Schottmüllera, který v roce 1914 publikoval první vědeckou definici sepse, která sepsi definovala jako přítomnost ložiska bakteriální infekce, ze kterého se intermitentně nebo kontinuálně vyplavují bakterie do krevního řečiště, což vede k celkovým projevům a metastatickým infekcím. Druhým milníkem byla práce amerického intenzivisty Rogera Bonea, jenž v roce 1989 jako první zdůraznil význam systémového zánětu provázejícího sepsi [2]. Následně v roce 1992 původní Boneovu definici přijaly dvě velké profesní společnosti - Society of Critical Care Medicine (SCCM) a American College of Chest Physicians - na konsenzuální konferenci, která proběhla v roce 1991 v Chicagu. Tato definice, která sepsi popsala jako syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS, systemic inflammatory response syndrome) při infekci, byla s malými úpravami platná téměř čtvrtstoletí [3]. Ačkoliv kritéria SIRS (Tabulka 1) byla uznána jako obecně platná, od počátku bylo upozorňováno na jejich nízkou specificitu. V roce 2001 opět v rámci konsenzuální konference byla proto kritéria sepse zpřesněna a rozšířena [4]. Výsledkem této konference byl také tzv. PIRO koncept, který vychází ze čtyř hlavních charakteristik sepse. Konkrétně jde o predispozici (P) k sepsi, vyvolávající infekci (I), hostitelskou odpověď (R, response) na infekci a stav orgánů (O), případně přítomnost jejich dysfunkce nebo selhávání.

Table 1: Diagnostic criteria of systemic inflammatory response syndrome in adults

| |
|--|
| Body temperature >38°C or <36°C |
| Heart rate >90 beats/min. |
| Respiratory rate >20 breaths/min. or PaCO ₂ <4.3 kPa |
| White blood cell count >12.000/mm ³ or <4.000 /mm ³ or >10% band forms |

V únoru 2016 vyšla v *Journal of American Medical Association* nová definice sepse vytvořená zástupci dvou velkých odborných společností – Evropské společnosti intenzivní medicíny ESICM (European Society of Intensive Care Medicine) a SCCM. Proces tvorby nové definice započal již roku 2014, kdy ESCIM a SCCM vybraly své zástupce, mezi nimiž byli intenzivisté, infektologové, chirurgové a pneumologové, do pracovní skupiny, jejímž hlavním zadáním bylo nahradit definici sepse z roku 1992 [5]. Obě odborné společnosti měly za cíl odlišit definici sepsi od nekomplikované infekce. Toto bylo možné na základě získání velkého množství nových poznatků v oblasti buněčné biologie, biochemie, imunologie i krevního oběhu, ke kterému došlo v posledních dvou desetiletích. Vzhledem k tomu, že v současné době neexistuje žádné ověřitelné kritérium nebo diagnostický test pro stanovení diagnózy sepse, cílem bylo vytvořit definici kliniky použitelnou, uniformní a měřitelnou. Snahou rovněž bylo, aby nová definice byla jednoduchá a aby zahr-

novala všechny významné aspekty sepse včetně jejího mikrobiálního původu, hostitelské odpovědi na infekci a přítomnosti selhávání orgánů. Dalším záměrem byla praktická použitelnost nově definovaných kritérií pro lékaře v přednemocniční péči, na centrálních příjmech i standardních odděleních nemocnic, kterým by měla pomoci k rychlé identifikaci septických pacientů ohrožených orgánovým selháním.

V rámci přípravy nové definice sepse bylo konstatováno, že kritéria SIRS nejsou příliš vypovídající, neboť jsou přítomna u mnoha hospitalizovaných pacientů bez infekce nebo i u nemocných s příznivou prognózou. Důraz byl tedy nově položen na známky orgánové dysfunkce, jejíž závažnost je kvantifikována skórovacím systémem SOFA (Sequential Organ Failure Organ Assessment), který je uveden v Tabulce 2. Je totiž dobře známo, že zvýšené skóre SOFA významně koreluje s morbiditou a mortalitou septických pacientů. V intenzivní péči je proto skórovací systém SOFA běžně používán. Nicméně na standardních odděleních nemocnic nelze systém SOFA použít, neboť využívá parametry, které se běžně u nerizikových pacientů nestanovují.

Nová definice sepse a septického šoku byla nazvána Sepsis-3. Podle této definice je sepse stav, který vzniká v důsledku nepřiměřené odpovědi hostitele na infekci. Septický šok je pak charakterizován jako sepse provázená buněčnými, metabolickými a oběhovými abnormalitami, které jsou natolik závažné, že mohou vést ke smrti. Klinická kritéria sepsi definují jako vzestup skóre SOFA o více než dva body při přítomnosti infekce. Pro stanovení diagnózy septického šoku je zásadní přítomnost perzistující hypotenze, pro kterou je nutné podávání vazopresorů k udržení dostatečného středního arteriálního tlaku při současném zvýšení laktátu v krvi (Tabulka 3). Pro přehlednost bylo také doporučeno definici z roku 1992 nazývat Sepsis-1 a pro definici z roku 2001 bylo zvoleno označení Sepsis-2 [5]. Při tvorbě definice Sepsis-3 byl také položen důraz na klíčové koncepty sepse, mezi které patří fakt, že sepse je primární příčinou úmrtí na infekci. Vycházelo se přitom z toho, že sepse je syndrom vzniklý na podkladě působení patogenů a faktorů hostitele, který sepsi od nekomplikované infekce odlišuje právě nepřiměřenou odpovědí hostitele. Klíčové koncepty rovněž počítají se změnou demografického vývoje v rozvinutých zemích, ve kterých přibývá seniorské polymorbidní populace. Tento fakt totiž hraje důležitou roli v klinickém obrazu sepse, který je velmi ovlivněn komorbiditami, chronickou medikací a případně i agresivními léčebnými intervencemi, které před lety nebyly dostupné. Odstraněno bylo i další omezení definice Sepsis-1. Tato kladla značný důraz na dysregulovanou systémovou zánětlivou odpověď, přičemž nebrala v potaz situaci, kdy lokalizovaná infekce přímo způsobí dysfunkci infikovaného orgánu, a to bez přítomnosti známek SIRS [6]. Přestože by šlo o závažný stav vyžadující intenzivní péči, diagnostická kritéria sepse by podle Sepsis-1 nebyla splněna.

Pro rutinní klinickou praxi jsou vybrána nová klinická kritéria sepse, která byla primárně vytvořena pro intenzivní péči a jsou tedy obtížně použitelná u pa-

Table 2: Sequential Organ Failure Organ Assessment (SOFA) score

| | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|------------|---|---|---|
| Respiration PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg) | < 400 | < 300 | < 200 and mechanically ventilated | < 100 and mechanically ventilated |
| Neurologic Glasgow Coma Score (points) | 13-14 | 10-12 | 6-9 | < 6 |
| Cardiovascular Mean arterial pressure OR administration of vasopressors required | < 70 mm/Hg | dopamine ≤ 5 µg/kg/min OR dobutamine (any dose) | dopamine > 5 µg/kg/min OR epinephrine ≤ 0.1 µg/kg/min OR norepinephrine ≤ 0.1 µg/kg/min | dopamine > 15 µg/g/min OR epinephrine > 0.1 µg/kg/min OR norepinephrine > 0.1 µg/kg/min |
| Liver Bilirubin (µmol/l) | 20-32 | 33-101 | 102-204 | > 204 |
| Coagulation Platelets × 10 ³ /µl | < 150 | < 100 | < 50 | < 20 |
| Renal Creatinine (µmol/l) | 110-170 | 171-299 | 300-440 | > 440 |

Table 3: Clinical criteria for diagnosing sepsis and septic shock based on Sepsis-3

| |
|--|
| Sepsis |
| Organ dysfunction identified as an increase of two points or more in the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score consequent to infection |
| Septic shock |
| Sepsis and persistent hypotension requiring vasopressors to maintain MAP greater than or equal to 65 mmHg, and lactate greater than or equal to 2 mmol/l |

cientů hospitalizovaných na standardních odděleních. Z tohoto hlediska se velmi zajímavým jeví nově vytvořený skórovací systém pro včasné vyhledávání rizikových septických pacientů, kteří s vysokou pravděpodobností budou vyžadovat intenzivní péči. Systém vychází ze systému SOFA, který je však zjednodušen právě pro použití mimo intenzivní péči. Zjednodušené skóre bylo nazváno „quick SOFA“ (qSOFA) a je uvedeno v Tabulce 4. Jako rizikový se podle qSOFA hodnotí pacient, u něhož jsou přítomny alespoň dva ze tří uvedených parametrů.

Table 4: qSOFA score for sepsis

| |
|-----------------------------------|
| Respiratory rate ≥22 breaths/min. |
| Altered mentation |
| Systolic blood pressure ≤100 mmHg |

Závěrem je vhodné zdůraznit, že nová definice Sepsis-3 odráží složitou patogenezí sepse a septického šoku, jejichž bližší poznání přinesl intenzivní výzkum v posledním čtvrtstoletí. Je jasné, že nová definice sepse dále rozšiřuje chápání tohoto infekčního procesu jako komplexní a multifaktoriální události, což je nezbytný předpoklad pro další pokroky v diagnostice a léčbě.

Literatura

1. **Funk, D. J., Parrillo, J. E., Kumar, A.** Sepsis and septic shock: a history. *Crit. Care Clin.*, 2009, vol. 25 (1), p. 83-101.

2. **Balk, R. A., Bone, R. C.** The septic syndrome. Definition and clinical implications. *Crit. Care Clin.*, 1989, vol. 5 (1), p. 1-8.
3. **Bone, R. C., Balk, R. A., Cerra, F. B., et al.** Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.*, 1992, vol. 101(1), p. 1644-1655.
4. **Levy, M. M., Fink, M. P., Marshall, J. C., et al.** 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.*, 2003, vol. 31(4), p. 1250-1256.
5. **Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., et al.** The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 2016, vol. 315(8), p. 801-810.
6. **Holub, M., Beran O.** Nová definice sepse a septického šoku. *Klin. Mikrobiol. Infekc. Lek.*, 2016, vol. 22(4), p. 141-143.

Práce byla podpořena projektem institucionální podpory MO1012.

Střet zájmů: Autor prohlašuje, že není ve střetu zájmů.

Do redakce došlo 5. 10. 2017

*Adresa pro korespondenci:
prof. MUDr. Michal Holub, Ph.D.
Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN
U vojenské nemocnice 1200
169 02 Praha 6 – Střešovice
E-mail: michal.holub@lf1.cuni.cz*