**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ „ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ“ – ВАРНА**

**ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА**

**ПЪРВА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ**

**УС ПО БЕЛОДРОБНИ БОЛЕСТИ И АЛЕРГОЛОГИЯ**

**ПРОГНОСТИЧНИ МАРКЕРИ ЗА КЛИНИЧНА И**

**ЛАБОРАТОРНА ОЦЕНКА НА БОЛНИ СЪС СЕПСИС**

**д-р Павлина Ангелова Пенева**

**АВТОРЕФЕРАТ**

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

за присъждане на научна и образователна степен „Доктор“

Научна специалност „Пулмология и фтизиатрия“

**Научен ръководител:**

Доц. д-р Камен Янков, д.м.

**Рецензенти:**

Проф. д-р Красимира Панайотова Кисьова, д.м,

Доц. д-р Диана Петкова Господинова – Вълкова, д.м.

**Варна, 2018**

Дисертационният труд е представен на 157 страници и е онагледен с 12 схеми, 44 таблици, 26 диаграми и 7 графики. Библиографията обхваща 226 литературни източника, от които 4 на кирилица и 222 на латиница.

Пациентите в научната разработка са контингент основно на интензивните отделения към УМБАЛ „Света Марина“ – Варна, а лабораторните и имунологични изследвания, свързани с дисертацията, са проведени в Клинична лаборатория на същата болница.

Дисертационният труд е обсъден и насочен за публична защита от Първа катедра по Вътрешни болести на Медицински университет – Варна.

**НАУЧНО ЖЮРИ**

**Външни членове:**

* Проф. д-р Красимира Панайотова Кисьова, д.м, специалност „Пневмология и фтизиатрия“, Вътрешни болести
* Доц. д-р Христо Ганчев Георгиев, д.м., специалност „Пневмология и фтизиатрия“, Вътрешни болести
* Доц. д-р Йордан Александров Петев, д.м., специалност „Пневмология и фтизиатрия“, Вътрешни болести

**Вътрешни членове:**

* Доц. д-р Диана Петкова Господинова – Вълкова, специалност „Пневмология и фтизиатрия“, Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
* Доц. д-р Камен Янков Янков, д.м., специалност „Пневмология и фтизиатрия“, Вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна

Официалната защита на дисертационния труд ще се състои на .........................2019 г. от .........часа в зала „Владимир Иванов” на УМБАЛ „Света Марина“ – Варна на открито заседание на Научното жури.

Материалите по защитата на дисертационния труд са на разположение в библиотеката на МУ – Варна.

**Съдържание:**

1. **Въведение……………………………………………………………………………….**
2. **Цел и задачи…………………………………………………………………………..**
3. **Контингент и методи……………………………………………………………………**
4. **Резултати ………………………………………………………………………………**
5. **Дискусия…………………………………………………………………………………**
6. **Изводи и алгоритъм за поведение при сепсис………………………………………..**
7. **Приноси на дисертационния труд…………………………………………………**
8. **Заключение……………………………………………………………………………**
9. **Списък на публикациите свързани с дисертационния труд…………………….**

**Най-често използвани съкращения**

**DNI** – Делта неутрофилен индекс

**DNI/ alb –** съотношение DNI/серумен албумин

**IL -** интерлевкин

**LC -** лактатен клирънс

**PMN -** полиморфонуклеари

**qSOFA** – бързи SOFA критерии за оценка на органната недостатъчност

**SIRS –** Синдром на възпалителен и системен отговор

**SOFA –** Sequential Organ Failure Assessment score, скала за оценка на органната дисфункция

**TNF** – тумор некротизиращ фактор

**АТ III -** антитромбин III

**ДИК** – дисеминирана инравазална коагулация

**ИТМ –** индекс на телесна маса

**МРО –** миелопероксидаза

**СRР** – С реактивен протеин

**САН –** средно артериално налягане

**СМОН** – синдром на мултиорганна недостатъчност

1. **ВЪВЕДЕНИЕ**

Сепсисът е сериозен и често фатален клиничен синдром, дължащ се на тежка инфекция в организма. Повече от 20 години понятията за сепсис търпят периодични актуализации, поради неточности в определенията или критериите за приемането му.

Актуалната дефиниция на сепсис го определя като животозастрашаваща органна дисфункция, причинена от дисрегулация в отговор на организма към инфекцията.

В световната литература се цитира различна честота, но средно 437/100 000 души население развиват септично състояние. През последните години тази тенденция се задълбочава, а причините за това могат да бъдат обяснени с по-добра диагностика от една страна, а от друга, със зачестяване на инвазивните процедури и органните трансплантации, разпространената употреба на имуносупресори, значителната заболеваемост от терминална бъбречна недостатъчност и СПИН.

Един изключително труден и отговорен момент е поставянето на ранната диагноза, а още по-трудно се оказва лечението на сепсис и септичен шок. Трудностите се обуславят от понякога неясната клинична картина, протрахирания ход на инфекциите, полиморбидността на болните, различния отговор на организма.

Няма категорични лабораторни и диагностични тестове за ранна диагноза. Тя се базира на доказателствата за инфекция и клиничното проследяване.

Знаейки за рисковите фактори, вниманието на лекуващия екип ще бъде заострено към проследяване за най-ранните клинични или лабораторни данни за влошаване на състоянието.

През 2017 година СЗО приема сепсиса като световен здравен приоритет. Мерките за справяне с този проблем трябва да бъдат взети в няколко направления. Те са насочени към подобряване на превенцията, диагностиката и лечението.

Основен момент за постигане на тази цел е осведомеността на обществото и всички медицински специалисти. Много проучвания сочат, че разпознаването на синдрома СЕПСИС е закъсняло, а съответно с това и лечението. За жалост, това състояние се подценява, а колкото по-навременно лечение се започне, шансът за успех е по-голям.

От изключителна важност са насоките за поведение при сепсис, съгласно Surviving Sepsis Campaign (последно актуализирани през 2016 и 2018 г.). В препоръките се говори за стартиране на лечението до първи час от поставяне на диагнозата. Специалистите от интензивните и реанимационни отделения спазват този протокол, но времето до пристигане на септичните пациенти до тук е неясно. Често това отнема дни. Именно в това се състои и първата стъпка - информираност на здравния персонал на всички нива.

Друг ключов момент е осведомеността на обществото. Над 70% от случаите на сепсис са инфекции придобити в обществото и точно поради тази причина, хората трябва да знаят за това потенциално опасно състояние, в което може да се превърне всяка една инфекция.

Добрата осведоменост, бързото разпознаване на сепсис, вкл. и този свързан с медицинското обслужване, и своевременното стартиране на лечението до първи час ще доведат до значителен спад в смъртността.

Разбира се, мерките за справяне и редуциране случаите на сепсис не биха били достатъчни без съдействието на местната и държавната власт, в т.ч. на политици, здравни органи и научни работници. Преди всичко е необходима воля от тези институции и съвместни действия за справяне с бедността, подобряване на социално-битовите условия, достъпа до питейна вода, ограмотяване на населението и ред други стъпки, посочени в резолюцията на СЗО за „Свят свободен от сепсис”.

**II. Цел и задачи на дисертационния труд**

**Цел**

Да се направи клинична и лабораторна оценка на болните с различни по локализация инфекции без и със сепсис и септичен шок, и да се оцени ролята на DNI, DNI/серумен албумин, CRP, протеин С, интерлевкин 8 и клирънс на лактата като предиктивни и прогностични фактори за изхода от болестта.

**Задачи**

1. Да се анализират рисковите фактори за сепсис и септичен шок
2. Да се определи честотата на сепсис свързан с инфекция извън болничното заведение и този придобит в хода на медицинското обслужване
3. Да се изследват С реактивен протеин, DNI, отношението DNI/серумен албумин, IL8, 6- и 24-часов клирънс на лактат (LC 6,24), протеин С и антитромбин III в хода на сепсис и септичен шок, и се определи предиктивната им стойност като маркери за тежест на инфекцията и риск от летален изход
4. Да се изследват нивата на IL8 и зависимостта му с CRP, DNI и органните увреждания при септични пациенти
5. Да се изследва връзката между протеин С, DNI и тежестта на инфекцията
6. Да се анализира зависимостта между DNI и показателите от ДИК скора според тежестта на инфекцията
7. Да се направи оценка на тежестта на състоянието на болните по скалите SIRS и qSOFA и се сравни тяхната специфичност и предиктивна стойност по отношение изхода от заболяването с проследяване до 30-ти ден
8. Да се извърши анализ на смъртността от инфекции усложнени със сепсис и септичен шок при 30 дневно проследяване
9. Да се изготви алгоритъм за бърз скрининг на пациентите със сепсис, с последваща лабораторна диагностика и максимално бързо стартиране на лечение

**III.** **Контингент и методи**

1. **Материална база за реализиране на дисертационния труд**

Настоящият труд се реализира в следните болнични структури:

* Клиника по пулмология и фтизиатрия с Отделение за интензивно лечение и неинвазивна вентилация, Университетска болница „Света Марина“- Варна
* Отделение по анестезиология, реанимация и интензивно лечение, Университетска болница „Света Марина“- Варна
* Клиника по вътрешни болести, Университетска болница „Света Марина“- Варна
* Клинична лаборатория, Микробиологична лаборатория и лаборатория по Клинична имунология към Университетска болница „Света Марина“- Варна
* Департамент по Социална медицина и здравеопазване – Медицински Университет - Варна

1. **Пациентска популация**

Проведохме проспективно неинтервенционално едноцентрово клинично проследяване. Всички участници, пациенти в лечебното заведение, са включени в проучването след писмено съгласие за участие. Изследването се извърши при одобрение от Комисията по етика на клиничните проучвания към Медицински Университет – Варна.

Бяха проследявани пациенти с инфекции с различна локализация, без критерии за сепсис, но изпълняващи критерии за SIRS. Тази група болни ни служеше като контролна група. Към нея се включваха пациенти с фебрилитет над 38°С или под 36ºС, сърдечна честота над 90/минута, дихателна честота над 20/минута и левкоцитоза над 12х109 Т/L или левкопения под 4х109 Т/L.

Втората основна група бяха пациентите със сепсис, които се разделиха на две подгрупи: без септичен шок и със септичен шок. Всички болни със сепсис покриваха критериите, съгласно последните препоръки на Работната група по въпросите на сепсис - SEPSIS-3 (2016 г.), с последни актуализации през 2018 г. относно ранно ориентирана терапия при септичните пациенти, дискутирани в обзора на темата.

За септични пациенти се приеха тези, които имаха данни за възпаление и нововъзникнала органна недостатъчност, оценена със SOFA score и получили над 2 точки.

За болни със септичен шок се приеха тези с инфекции, които имаха SOFA score над 2 точки и които бяха със серумно ниво на лактат над 2 ммол/л, хипотония и/или нужда от вазопресорна терапия, която поддържаше САН от поне 65 mmHg при липса на хиповолемия.

Всички пациенти отговаряха на общи критерии за включване и изключване.

1. **Критерии за включване и изключване от проучването**

Критерии за включване:

* Лабораторна констилация за системно възпаление
* Възраст над 18 години
* С или без коморбидитет

Критерии за изключване:

* Бременност
* Възраст под 18 години и над 80 години
* Малигнени, включително и хематологични заболявания

1. **Методи**

* **Анкетен метод**

При всички участници бе проведена анкета относно възраст, условия на живот и трудова дейност, наличие на вредни навици, като тютюнопушене, злоупотреба с алкохол, придружаващи заболявания и провеждано лечение.

* **Антропометрия**

За изчисляването на Индекс на Телесна Маса – ИТМ се измериха ръст и телесно тегло при всеки пациент. При болните в тежко общо състояние, със зависимост от неинвазивни и инвазивни процедури (основно механична вентилация), данните бяха взети по-късно в следващите дни или използвахме информацията, предоставена от роднините. ИТМ се изчисли по стандартна формула:

ИТМ= Тегло(кg) ⁄ Ръст2(m)

* **Клиничен преглед**

Всеки болен бе прегледан обстойно, като специално внимание се отдели на ментален статус, състояние на дихателна и сърдечно-съдова система. Бяха регистрирани дихателна честота, стойности на артериално налягане (АН) и други жизнени показатели при първия преглед.

* **Изследване на кръв**

**Периферна кръвна картина -** изследваше се при всички болни при включване в проследяването, като се отчитаха основните хематоморфологични параметри – хемоглобин, еритроцити, левкоцити с ДКК, тромбоцити. Чрез пункция на вена, кръвта се вземаше във вакутейнер, в количество 2 мл и се анализираше до първи час на хематологичен анализатор ADVIA 2120i, след което се изчисляваше DNI (Делта неутрофилен индекс) по формулата:

**DNI = (Neu%+Eo%) - PMN%**

На 5-ти ден се проследяваше отново кръвна картина и се изчисляваше DNI.

DNI представлява автоматичен анализ на фракцията на незрелите гранулоцити, получена като разлика от фракцията на миелопероксидазните клетки, Eo и Neu, изчислени чрез цитохимична реакция на МРО в МРО канал и фракцията на зрелите полиморфоядрени левкоцити, измерена в канала за ядрена сегментация на отразения светлинен лъч. Изчисляването на незрелите гранулоцити включва промиелоцити, миелоцити и метамиелоцити, без бласти.

При здрави индивиди стойността на DNI е близка до 0, тъй като нормално в кръвта няма незрели гранулоцити, така че и разликата на двете фракции е около 0.

Изчисляването на DNI бе проведено при всички пациенти на първи и пети ден.

Апартът отдиференцира различните субпопулации от кръвни клетки чрез процес, базиран на поточна флоуцитометрия, който има два независими метода (два канала с различен принцип на отчитане ) за анализ на бели кръвни клетки (WBC) - канал за миелопероксидаза и канал за лобуларни/ядрени плътности.

**Биохимични показатели –** кръвна захар, урея, креатинин, натрий, калий, хлориди, АСАТ, АЛАТ, билирубин – общ и директен, С реактивен протеин, общ белтък и албумин. Венозна кръв от пациентите се вземаше във фабрично изготвени вакутейнери и се изследваше на апарати ADVIA 1800, OLYMPUS AU 400.

**Коагулационни показатели –** фибриноген, Д димер, протромбиново време, аРТТ, протеин С, антитромбин III. Венозна кръв от пациентите се вземаше във фабрично изготвени вакутейнери и се изследваше на апарати SYSMEX 1500, ACL TOP 500.

**Киселинно-алкален профил с лактат –** проследяваха се стойности на парциално налягане на О2 и СО2 в кръвта – рО2 и рСО2. На всички пациенти бе вземана артериална кръв 2 мл във фабрично хепаринизирани спринцовки чрез пункция на а. radialis. Веднага, в рамките на 2-4 минути, пробите бяха изследвани на касетъчен кръвно-газов анализатор GEM Premier 3000 (Instrumentation Laboratory), USA.

За нормални стойности на лактат в артериална кръв се приемат стойности между 0,5-1,6 mmol/l.

**Изследване на урина –** прясна урина в количество 5 мл бе събирана в определените за целта вакутейнери, след спонтанно уриниране или след катетеризация на пациента. Пробите се изследваха за относително тегло, рН, албумин, захар, билирубин, уробилиноген, седимент.

**Микробиологично изследване на биологични течности –** храчка, секрет от трахея, хемокултура, урокултура, ликвор, секрет от рана, перитонеална течност. Микробните изолати се изследваха за чувствителност по дисково-дифузионен метод на Бауер-Кърби.

Всички лабораторни и микробиологични резултати са проведени в Клинична и Микробиологична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина”, Варна.

* **Изчисляване на специфични скорове**

**Синдром на системен възпалителен отговор** **(SIRS)**

Широко използваният в миналото термин Синдром на системен възпалителен отговор – SIRS - не е загубил своето значение и днес. До скоро, до 2016 г., се използваха неговите критерии за отдиференциране на сепсис, като бяха необходими поне 2 от следните:

* *Температура <36 °C или >38 °C*
* [*Сърдечна*](https://en.wikipedia.org/wiki/Heart_rate) *честота >90/min*
* *Дихателна честота >20/min или* [*PaCO2*](https://en.wikipedia.org/wiki/Arterial_blood_gas)*<32 mmHg (4.3 kPa)*
* [*Левкоцити*](https://en.wikipedia.org/wiki/White_blood_cell_count) *<4x109/L (<4000/mm³), >12x109/L (>12,000/mm³) или 10%* [*незрели*](https://en.wikipedia.org/wiki/Immature_neutrophil) *форми*

Всеки показател от критериите за SIRS получава по 1 точка, а максималният сбор е 4 точки. През последните години обаче, тези критерии се оценяват като неинформативни за разкриването на пациенти със сепсис, тъй като не отразяват свръхмерния и животозастрашаващ отговор на организма към инфекция. Този скор бе изчислен при всички пациенти, участващи в проучването. Използвахме го като прогностичен маркер за разграничаване на септичните пациенти, както и като показател за смъртност.

**Оценка на q SOFA score**

Работната група по въпросите на сепсис (SEPSIS-3) от февруари 2016 г. дава нова дефиниция на термина сепсис, като акцентира на органните дисфункции. До тогава това тежко състояние се разглеждаше само като системна реакция на организма към възпалението.

От 2016 г. като критерий за органна дисфункция е приета оценъчната скала SOFA, а при наличие на 2 и повече точки болните с инфекции се приемат за септични.

Сбор до 9 т. показва риск от смърт около 33%, докато при над 11 т. този риск достига до 95%.

При всички наши болни, след получаване на лабораторните резултати, бе изчислен пълния SOFA score, но като скрининг за сепсис първоначално използвахме и qSOFA score.

Според препоръките на Работната група по въпросите на сепсис, за бърза оценка и правилен подбор на пациентите с предполагаема инфекция в тежко общо състояние, може да се използва съкратеният вариант на скалата SOFA, т.н. qSOFA score. Този скор не се използва самостоятелно за разкриване на септични пациенти. Той единствено разкрива болните в тежко общо състояние и показва очакван по-висок леталитет при тази група. Използва се от по-широк кръг медицински персонал, при леглото на болния, но не отменя изчисляването на пълния SOFA score .

QSOFA score бе изчислен при всички наши болни, с оценка на основните му елементи:

* *Промени в ментален статус*
* *Систолично артериално налягане под 100 mmHg*
* *Дихателна честота над 22 за минута*

Всеки показател дава по 1 точка. Пациентите без нито една от тези промени получават 0 точки, а максималният скор е 3 точки. Промените в менталния статус включват новопоявили се дизориентация и/или сомнолентност, като хроничната промяна в резултат на неврологични болести не се отчиташе като такава и болният получаваше 0 точки по този показател.

**Оценяване по скалите SOFA и APACHE II**

След получаване на биохимичните и коагулационни резултати се изчисляваха скоровете SOFA и APACHE II, като се използваха таблици и приложения на медицински калкулатор за съответния скор.

**SOFA score** се изчисляваше първоначално при приемането на пациента в интензивно отделение или друго такова, на 24-ти, 48-ми и 72-ри час.

Този скор се използва като средство за клиничната характеристика на септично болния. Той проследява и отразява състоянието на пациента по време на престоя му в интензивното отделение и оценява степента на органна дисфункция. Базира се на шест отделни резултата, оценяващи функцията на сърдечно-съдова, дихателна, бъбречна, чернодробна, коагулационна и нервна система.

Изчисляваше се по общоприета таблица за SOFA score или директно на адрес: https://www.mdcalc.com/sequential-organ-failure-assessment-sofa-score.

Средният и най-висок резултат се използват като прогноза на изхода. Повишаването му през първите 24-48 часа е неблагоприятен признак и показва вероятност за смъртен изход от 50% до 95%. При SOFA score до 9 точки риска от смърт около 33%, докато при над 11 точки този риск достига до 95%.

При състояния, при които параметрите съвпадат с повече от една редица, изброени в таблицата за оценка, се взема под внимание клетката с по-висок брой точки.

**APACHE II score** се определяше веднъж, в първите 24 часа от постъпването на пациента в интензивното отделение, според международно приети таблици или използвахме директно медицински калкулатор на адрес: https://www.mdcalc.com/apache-ii-score.

Скорът се базира на възрастта и още 12 физиологични параметри. При изчисляването му се използват най-лошите показатели в първите 24 часа, а максималният брой точки е 71. Необходима е и информация за минали заболявания, като имуносупресираност, тежка органна недостатъчност, скорошна операция.

* **Специфични методи на изследване**

**ELISA** (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) – методика за изследване на нива на Интерлевкин 8 (IL8) в плазмени проби.

При рандомизиране в клиничното проследяване, чрез венепункция на 5 мл кръвна проба на всеки участник, се отделяше серум, който бе поставен в хладилна камера при температура – -20°С. След събиране на всички проби от участниците, без и със сепсис, се изследваха нивата на интерлевкин 8 по ELISA комплексна установка с апарати BioTeк (UK) с готови за употреба китове за  Нuman IL 8 ELISA, Diaclone – France, кат № 950.050.096/2018.12.31).

Изследването се проведе според инструкциите на производителя.

Референтни стойности за IL8 бяха от 1 до 29 рg/ml, посочени от производителя.

Всички проби са обработени в Имунологична лаборатория на УМБАЛ „Света Марина”, Варна.

* **Методи за медико-статистическа обработка на данните**

Настоящата работа включи различни дескриптивни и аналитични методи базирани на параметрични и непараметрични тестове, адресиращи задачите на изследването.

1. Дескриптивни методи - за описание на основните характеристики на извадката и на показателите включени в изследването. Използвани са измерители на централните тенденции, като средна аритметична стойност и непараметрични тестове, като кростабулация и хи-квадрат при търсене на значими разлики в честотното представяне на категорийни стойности. Статистическа значимост при непараметричните тестове е приемана при **р ≤0.05**.

2. Аналитични методи

2.1. Independent T–test бе използван за сравняване на средните величини на маркерите включени в проучването сред изследваните септични и контролна групи. Статистически значими бяха разликите между групите при **р ≤0.05**.

2.2. Корелационен анализ е използван за изследване на зависимостите между клиничните показатели и установяване на силата на тяхното влияние. Оценката на силата на зависимостта между променливите се базира на резултатите от коефициента на Пиърсън (r) или Спиърман (rho).

2.3. Регресионен анализ (R) е използван за изследване на функционални зависимости между количествено определени признаци. Логистична регресия бе използвана в случаите на качествена резултатна променлива. Степента на предвидимост на регресията се определя като значителна при **R>0.5** и голяма при **R>0.7** при **р≤0.05**.

2.4 “ROC” графичен анализ – за определяне точността и специфичността на предвидимостта за развитие на сепсис. Статистически значими бяха разликите между групите при **р≤0.05.**

Всички данни бяха обработени с помощта на статистически пакет за персонален компютър SPSS за Windows, версия 23. Графичното изобразяване на данните бе извършено в Exсel.

**IV. РЕЗУЛТАТИ**

**Демографска характеристика**

В проучването бяха обхванати 82 пациенти (50 мъже, 32 жени) на средна възраст 63.7±13.6 години. От тях, 37 участника на средна възраст 66.2±10.5 (22 мъже и 12 жени) бяха с инфекции, без критерии за сепсис – I група, които послужиха като контролна група. Останалите болни с критерии за сепсис, общо 45, бяха разделени на болни със сепсис без септичен шок – II група – общо 26, на средна възраст 61.3±15.0 (16 мъже и 10 жени) и такива със септичен шок - III група– общо 19, на средна възраст 62.2±17.3 (12 мъже и 7 жени).

Като критерии за сепсис бяха използвани последните препоръки на Работната група по въпросите на сепсис (SEPSIS-3), разгледани в обзора на темата. За разкриването на органна дисфункция използвахме SOFA скор. Всеки пациент с данни за инфекция и при скор над 2 точки се приемаше за септичен, както и нарастването на този скор с 2 точки, при анамнеза за предхождаща органна дисфункция.

***Таблица 1. Демографска характеристика на трите групи пациенти***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Демографски характеристики** | **Общо пациенти N=82** | **I група - инфекции без сепсис -**  **37( 45%)** | **II група –**  **сепсис без септичен шок – 26 (32%)** | **III група –**  **сепсис със септичен шок –**  **19 (23%)** |
| **Пол** |  |  |  |  |
| * Мъже | 50 | 22 | 16 | 12 |
| * Жени | 32 | 15 | 10 | 7 |
| **Възраст** | 63.7±13.6 | 66.2±10.5 | 61.3±15.0 | 62.2±17.3 |
| **ИТМ** | 29.3±8.9 | 31.3±9.9 | 28.5±8.6 | 26.4±6.2 |

Потърсихме зависимост между развитието на сепсис или септичен шок и пола. Нашите резултати показаха липса на корелация между пол и развитие на сепсис

(r= -0.167, p=0.13).

Изчислихме и средното време за поставяне на „диагнозата“ сепсис без и със септичен шок след постъпване на пациентите в болничното заведение, което бе 2.9 дни (SD=2.41) общо за двете състояния. Определихме, че средно време за разкриване на сепсис без шок бе 2.6 дни (SD=2.7), а за септичен шок – 1.4 ден (SD=1.1). Като критерий за времето за разкриването на болните със сепсис и септичен шок използвахме момента, когато се заподозре сепсис и се предприемат мерки за събиране на проби за изследване и стартира лечението, съгласно най-новите насоки за ранно ориентирана терапия при септични болни.

**Индекс на телесна маса и развитие на сепсис**

При трите сравнявани групи бе изчислен ИТМ (BMI). Средният индекс за цялата популация бе 29.3±8.9.

При болните с инфекции без сепсис бе измерен среден ИТМ 31.3±9.9. При септичните пациенти с шок този индекс бе 26.4±6.2, докато при тези без шок ИТМ бе 28.5±8.6.

При проследяване на процентното разпределение на всички болни се оказа, че 47 от тях (58%) са с наднормено тегло и затлъстяване, 32 пациенти (40%) са с нормално телесно тегло и само 2 (2%) са под нормалното за възрастта си телесно тегло (диаграма 1.).

Детайлното разпределение на трите проследявани групи според BMI и проведеният корелационен анализ показват, че при нашите пациенти има положителна връзка между развитието на сепсис и наднорменото тегло. Тази корелация е значима, макар и слаба (r=0.27, р=0.013).

***Диаграма 1. Разпределение на септични и несептични пациентите***

***според стойности на BMI***

**Коморбидност и сепсис**

От всички проследявани пациенти с различни по тежест инфекции (със и без сепсис), само 10.9% са били без придружаващи заболявания, а останалите са имали поне по един съпътстващ коморбидитет. Най-голям е относителният дял на сърдечно-съдовите заболявания (хипертонична болест - ХБ и исхемична болест на сърцето - ИБС), които присъстват у 63.4% от болните (52 болни). На второ място като придружаващо заболяване присъства захарен диабет 17% (14 болни), следвано от ХОББ – 18.2% (15 болни) и други.

В групата на септичните пациенти (II+III група) само 3 болни (6.6%) бяха здрави до този момент, а при 93.4% от болните е присъствало поне едно заболяване. Тук отново се запазва тенденцията за водещ коморбидитет от ХБ и ИБС - 25 болни (52%), следван от захарен диабет - 7 болни (14.5%), ХОББ – 5 болни (10.4%), наркомании и други.

Същевременно проведеният корелационен анализ не откри връзка между развитието на сепсис и придружаващите заболявания (r=0.097, р=0.387). По същия начин не се намери и корелация между сепсис и придружаващо заболяване и възраст (r=0.064, р=0.570).

На диаграма 2. е отразено разпределението по групи и съпътстващ коморбидитет.

***Диаграма 2. Разпределение по групи и придружаващи заболявания***

***(r=0,097; p=0,387)***

**Характеристика по водеща диагноза**

При анализ по локализация на водеща инфекция в трите групи пациенти се установи, че и в групата без сепсис (25 болни - 68%), и при двете групите със сепсис (32 болни – 71%), това е пневмонията. На второ място, при инфекцииите без сепсис водещи са уроинфекциите (14%), докато при септичните пациенти второто място се води от болните с възпаления на кожа и меки тъкани (11%). За I. проследявана група - следват инфекциозен ендокардит, инфекции на кожата и други. При групите на сепсис (II+III група) - трети по локализация са уроинфекциите, следвани от инфекции на мозък и абдомен.

Брой пациенти и процентното разпределение по локализация на възпалението при група I и група II и III са показани на диаграма 3.

***Диаграма 3. Разпределение по водеща диагноза при инфекции без и със* сепсис/септичен шок**

**Прием на алкохол и сепсис**

Всички проследявани пациенти бяха разпитани за редовен (ежедневен) прием на алкохол, неговото количество и продължителност във времето назад.

Общо 37 (45.1%) от всичките 82 болни съобщиха за редовен прием на концентрат над 100 мл дневно, а останалите 45 болни (54.9%) - не приемат редовно алкохол или това се случва рядко.

***Диаграма 4. Сравнение между групата на инфекции и тази на септичните пациенти по отношение прием на алкохол***

При субгрупов анализ на всички септичните пациенти се установи, че тези, които приемат алкохол над 100 мл дневно преобладават със сепсис без септичен шок, докато групата на септичен шок в комбинация с алкохол е по-малка – диаграма 5.

***Диаграма 5. Сравнение между групата на инфекции, сепсис и септичен шок по отношение прием на алкохол***

Резултатът от *X* 2 анализа показа, че няма разлика между групите на инфекции без сепсис и септичните болни по отношение на консумацията на алкохол (*X*2=0.10, p=0.89).

При проследяване и сравняване на отделните групи не се откри и корелация между прием на алкохол, развитие на сепсис/септичен шок и смъртност (r =0.027, р=0.808).

**Микробиологична характеристика на инфекциите без и със сепсис**

За етиологичната диагностиката на различните видове инфекции бяха изследвани хемокултури, урокултури, трахеален секрет, секрет от рана или други телесни течности.

При хемокултурите, от общо 52 изследвани проби, в 35 (67.3%) от случаите, посявките останаха стерилни, а в останалите 17 (32.7%) - имаше изолат.

За групата на инфекциите без сепсис стерилните хемокултури бяха 10 (83.3%). Останалите 2 (16.7%) се разпределяха поравно между Staphylococcus aureus и Pseudomonas.

В групата на сепсис - от 15 (37.5%) положителни хемокултури, преобладаваха изолати на Staphylococcus aureus - 5 (12.5%), Streptococcus pneumoniae, Pseudomonas, Acinetobacter baumannii, Staphylococcus haemolyticus – в равни съотношения – по 2 (5%). При 25 болни със сепсис (62.5%) не се изолира бактериален причинител.

Процентното разпределение на изолатите от хемокултури е представено на диаграма 6.

***Диаграма 6. Разпределение по проследявани групи и процентно съотношение на изолатите от хемокултури***

От общо 62 изследвани урокултури, 39 (62.9%) са останали стерилни, а при 23 (37.1%) - имаше изолат. От положителните проби в най-голям процент при групата без сепсис се изолира Pseudomonas aeruginosa - 3 (10.3%), следван от Еscherishia coli и C.albicans - по 4 (13.7%), Klebsiella pneumoniae - 3 (10.3%) и Enterococcus 2 (6.8%).

При септичните пациенти преобладаваха изолати на C.albicans - 4 (12.1%), Enterobacter - 1 (3%), Еscherishia coli - 1 (3%) и Enterococcus - 2 (6%) (диаграма 7).

***Диаграма 7. Разпределение по проследявани групи и процентно съотношение на изолатите от урокултури***

При изследването на храчка или трахеален секрет 41 посявки (50.6%) са останали стерилни, а останалите 40 (40.4%) - имат положителен резултат.

В групата без сепсис преобладават изолатите на Pseudomonas и C.albicans – по 5 (10.8%), Klebsiella pneumoniae и Morganella - по 3 (6.5%).

При септичните болни имаше по-голям % изолати на C.albicans – 8 (22.8%), Acinetobacter baumannii – 5 (14.2%), Pseudomonas – 3 (8.5%) и др.(диаграма 8.).

***Диаграма 8. Разпределение по проследявани групи и процентно съотношение на изолатите от изследвана храчка/трахеален секрет***

От микробиологичния анализ на телесни течности, включващи течност от коремна кухина (при оперирани) или аспират от колекция, при септичните болни имаше общо 6 изолата: 2 случая с Pseudomonas; Clostridium difficille – 1 случай; E. сoli - 1 случай; Acinetobacter baumannii – 1 случай; Staphylococcus aureus - 1 случай.

При анализ на микробиологичните резултати от тези проби правеше впечатление, че част от пациентите вече бяха веднъж оперирани, т.е. са имали медицинско обслужване през последните 30 дни, по същия начин това се отнасяше и за изолатите от коремната кухина. Трима от тях бяха реоперирани поради настъпило усложнение - перитонит.

При септичните болни най-чести бактериални причинители от оперативната област бяха Staphylococcus aureus – 2 изолата (28.6%), Pseudomonas – 2 изолата (28.6%), Enterococcus – 1 изолат (14.3%) (диаграма 9).

***Диаграма 9. Разпределение по проследявани групи и процентно съотношение на изолатите от раневи секрет***

**Сепсис свързан с медицинското обслужване**

Всички пациенти, от трите проследявани групи, бяха подробно разпитани за извършени медицински (кръвни) манипулации през последния месец или история за поставени стентове, смяна на стави или други имплантирани устройства за последната година.

***Таблица 2. Медицинско обслужване през последните 30 дни общо за трите групи (I, II и III група)***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Медицинско обслужване през последните 30 дни при трите проследявани групи** | **Брой пациенти** | **%** |
| **Не** | 37 | 45,1% |
| **Да – кръвни манипулации** | 41 | 50% |
| **Да – хосписно обслужване** | 4 | 4,9% |
| **Общо** | 82 | 100% |

При общо 45 (54.9%) пациенти, от всички проследявани групи (болни без и със сепсис), имаше данни за кръвни манипулации в тези срокове, а при останалите 37 (45.1 %) - нямаше такава информация (таблица 2.).

На следващ етап, групата на всички септични пациенти (II + III група) беше разделена на две подгрупи:

1. Сепсис в резултат на остра инфекция придобита в обществото
2. Сепсис свързан с медицинското обслужване

Към сепсис в хода на остро развила се инфекция възникнала в обществото бяха включени всички болни, общо 29 (64.4%), които при приемане в болничното заведение имаха клиника на сепсис и отговаряха на критериите на последните препоръки на Работната група по въпросите на сепсис (SEPSIS-3, 2016 г.).

Към тази група сепсис се причисли развила се инфекция, нямаща връзка с предходни медицински манипулации в рамките на 30 дни, поставени стентове или други импланти, без престой в болнично или социално заведение. При 4 (четирима) от пациентите имаше информация за медицинско обслужване през последния месец, но нямаше критерии това да се смята като вътреболнична инфекция.

Всички инфекции, които бяха свързани с усложнения или разрастване на съществуващи такива при приема в болницата и които нямаха връзка с медицинско обслужване през последните 30 дни се приеха също като сепсис в хода на инфекция, възникнала в обществото –диаграма 10.

***Диаграма 10.******Честота на сепсис в хода на остро развила се инфекция и сепсис свързан с медицинското обслужване при проследяваните септични пациенти***

Към втората група септични пациенти, тези със сепсис вследствие на медицинско обслужване, се причислиха всички онези, общо 16 (35.6%), които покриват критериите за сепсис вследствие на медицинско обслужване според последните препоръки на CDC и ЕCDC.

Към вътреболничният сепсис т.е. този вследствие на медицинско обслужване причислихме и всички онези случаи, придобити по време на предишен престой в болницата в рамките на 30 дни, останали неразкрити тогава (поради ранна дехоспитализация и късно получени микробиологични резултати) и доказани едва след повторна хоспитализация в здравно заведение във връзка с разрастване на инфекцията.

Пациентите със сепсис, имали медицинско обслужване (кръвни манипулации) през последните 30 дни, имащо отношение към настоящото състояние, също се причислиха към групата на сепсис свързан с медицинското обслужване.

***Диаграма 11. Детайлно разпределение на болните със сепсис в резултат на инфекция придобита в обществото и сепсис свързан с медицинското обслужване***

В нашият случай имаше 4 болни (9%), които се обгрижват в хосписи, но с декубитални рани, обработвани и хирургично. Други 6 пациенти (13%) са имали: обработка на рани, имплантирани стентове и катетри, интравенозни манипулации, хирургично лечение (вкл. By-pass), централни венозни катетри през последния месец. При всички тях намерихме достатъчно критерии да ги преценим като септична инфекция свързана с медицинското обслужване. В обобщение, при всички проследявани пациенти изчислихме % на медицинско обслужване и % на развитие на сепсис, а резултатите са отразени на диаграми 12 и 13.

***Диаграма 12. Честота на медицинско обслужване при всички проследявани групи***

От отразените резултати в диаграма 12 е видно, че при групата на инфекции 25 пациенти (68%) са получили медицинско обслужване през последните 30 дни, а останалите 12 пациенти (32%) не са имали медицинско обслужване.

При групата на септичните пациенти (II и III група) – 20 болни (44%) са получили медицинско обслужване през последните 30 дни, а 25 болни (56%) - не са имали такова.

При друг наш анализ, относно какъв процент от всички болни (I, II и III група), получили медицинско обслужване през последните 30 дни или вече хоспитализирани, развиват сепсис се оказа, че от общо 45 пациенти с медицинско обслужване, само 16 развиват сепсис, свързан с получените здравни грижи или това са 35.6% т.е. около 1/3 от всички случаи на сепсис (диаграма 12 и 13.).

***Диаграма 13. Честота на сепсис свързан с медицинското обслужване***

**Делта неутрофилен индекс (DNI)**

По време на инфекция по-малко зрели неутрофили постъпват в циркулацията, а същевременно нараства броят на незрелите форми. Това състояние се определя като олевяване и представлява повишено съотношение незрели клетки към общия брой гранулоцити или повишен брой на незрелите неутрофили.

Разликата в левкоцитните субфракции, т.н. DNI **-** Delta Neutrophil Index, може да оцени клиничната тежест и да бъде прогнозен маркер при критично болни пациенти със сепсис. Стойността на DNI се получава при изчисляване по формулата:

**DNI = (Neu%+Eo%) - PMN%,**

където Neu%, Eo% и PMN% са съответно неутрофили, еозинофили и полиморфонуклеари изчислени в проценти (%), взети като стойности от апаратната разпечатка на хематологичния анализатор.

Изчисляването на DNI бе проведено при всички пациенти на първи и пети ден, като показа значителни разлики в средните стойностите при трите проследявани групи.

Средната стойност при групата на инфекциите без сепсис (I група) бе 0.45±1.21 за първи ден и 0.8±1.7 за пети ден, при септичните пациенти без шок (II група) – 3.5±4.7 за първи ден и 3.6±4.2 за пети ден, а при групата на септичния шок (III група) – 7.90±11.6 за първи ден и 5.7±6.4 за пети ден (таблица 3).

***Таблица 3. Стойности на DNI на I-ви и V-ти ден при трите проследявани групи***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **DNI** | **Инфекции** | **Сепсис без шок** | **Септичен шок** |
| **Ден 1** | 0.45 ± 1.21 | 3.5 ± 4.7 | 7.90 ± 11.6 |
| **Ден 5** | 0.8 ± 1.7 | 3.6 ± 4.2 | 5.7 ± 6.4 |

За анализ на предвидимостта за развитието на сепсис използвахме метода на мултиноминална логистична регресия. Контролната ни категория, групата на инфекциите, бе сравнявана поотделно с групата на сепсис без шок и тази със септичен шок (таблица 4.).

***Таблица 4. Мултиноминална логистична регресия за разкриването на септични пациенти***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид инфекция** | | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **Ниво на значимост**  ***р*** | **Exp(B)** | **95% Доверителен интервал Exp(B)** | |
|
| **Долна граница** | **Горна граница** |
| **Инфекция DNI** | | | 0.104 | 0.045 | 5.317 | 1 | 0.007\* | 0.752\* |  | |
| 0.612 | 0.925 |
|  | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Сепсис без шок** | **DNI** | | 0.154 | 0.038 | 16.227 | 1 | 0.007\* | 1.329\* | 1.0821 | 1.2634 |
| **Септичен шок** | |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **DNI** | 0.258 | 0.055 | 22.292 | 1 | 0.001\* | 1.430\* | 1.156 | 1.769 |

DNI е сигнификантно значим маркер за определяне на тежестта на инфекцията. Така при групата на инфекции без сепсис неговата предвидимост е 7.5% (Exp(B)=0.752, р=0,007). Значително по-висока е предвидимостта на DNI при групата на сепсис без септичен шок – 32% (Exp(B)=1.329, р=0.007). С най-висока предвидимост - 43% (Exp(B)=1,430, р= 0,001) – DNI показва развитието на септичен шок.

DNI има сигнификантно значима асоциативна връзка с вида на развилата се инфекция и тежестта на състоянието (r=0.363, р=0.001).

Откри се статистически значима и отрицателна корелацията между DNI и органната недостатъчност (r= -0.302, р=0.008). Въпреки че DNI показа прогностична стойност в разкриването на сепсис и при органните поражения, този маркер не отрази прогностична стойност по отношение на 30-дневната смъртност (R2=0.147, р=0.762), виж раздел „Смъртност“.

**Съотношение** **DNI/alb**

Това е съотношението получено от стойността на DNI и стойността на албумина в g/l в първия ден при обхващането на пациентите.

Изчислените съотношения при трите проследявани групи са:

* I група -0.01 ±0.03
* II група – 0.14±0.21
* III група – 0.27±0.36

Резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха статистическа значимост, но ниска предвидимост. В нашият случай съотношението DNI/alb показа статистическа значимост като диагностичен маркер за сепсис и септичен шок. Тежестта на предвидимостта за развитието на сепсис и летален край е около 47% (Exp(B)=1.464, р=0.002) и около 7% - за групата на инфекции без сепсис (Exp(B)=1.069, р=0.002) – таблица 5.

***Таблица 5. Мултиноминална логистична регресия за предвидимост развитието на сепсис/септичен шок в зависимост от стойността на DNI/alb и риск от летален изход***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид инфекция** | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **Значи**  **мост** | **Exp(B)** | **95% Доверителен интервал Exp(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
|  | **Сепсис/** | 9.592 | 3.089 | 9.641 | 1 | 0.002\* | 1.4645\* | 34.373 | 62.39 |
| **Септичен шок**  **DNI/alb** |
|  |
|  | **Инфекции** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **DNI/alb** | -9.592 | 3.089 | 9.641 | 1 | 0.002\* | 0.690\* | 1.603 | 0.029 |

Така при септичните пациенти този индекс може да се прилага и проследява във времето като маркер за влошаване. Всяко нарастване на индекса показва задълбочаване на инфекцията към сепсис и повишаване на риска от летален изход.

**С реактивен протеин (CRP)**

С реактивен протеин е един от основните маркери, които се използват рутинно за оценка тежестта на възпалението. Този показател бе измерен при всички наши пациенти, от трите проследявани групи, а резултатите са отразени в таблица 6.

***Таблица 6. Дескриптивен анализ при стойности на С реактивен протеин при трите групи сравнявани пациенти***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **I група - инфекции без сепсис** | **II – група - сепсис без септичен шок** | **III – група - сепсис със септичен шок** |
| N=37(45%) | N=26 (32%) | N=19 (23%) |
| **CRP**  **Норма 0-5 mg/l** | 89.3±84.3 | 254.2±101.3 | 260.8±141.6 |

Средните стойности за CRP показват, че има значителна разлика по отношение на болните със сепсис, септичен шок и групата на инфекциите. Така при сепсис средната стойност е близо 2 пъти по-висока от тази на групата на инфекции без сепсис. При септичен шок това увеличение е близо три пъти.

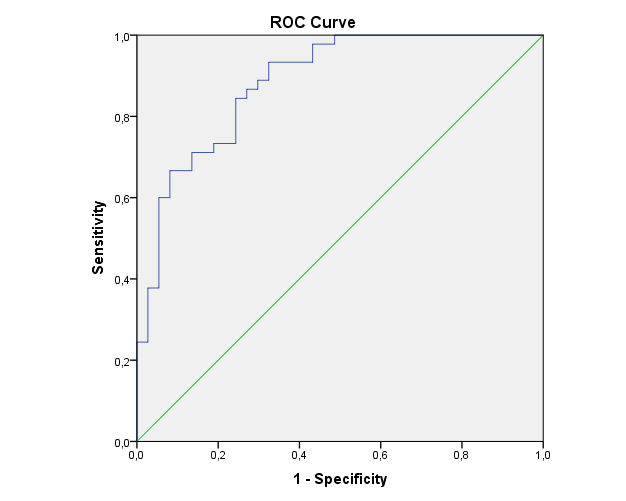
Резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха, че CRP е значим маркер за определяне на тежестта на инфекцията. Той показва около 10% вероятност за развитието на сепсис (Exp(B)=1.016, р=0.0001) и септичен шок (Exp(B)=1.017, р=0,0001). По идентичен начин CRP показва и вероятността за инфекции (Exp(B)=0.984, р=0.001) - таблица 7.

**Таблица 7.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **Значи**  **Мост** | **Exp(B)** | **95% Доверителен интервал Exp(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
| **сепсис** | Секуща | -2.936 | 0.657 | 19.956 | 1 | 0.0001\* |  |  |  |
| CRP | 0.016 | 0.004 | 19.436 | 1 | 0.0001\* | 1.016 | 1.009 | 1.024 |
| **инфекция** | Секуща | 2.936 | 0.657 | 19.956 | 1 | 0.0001\* |  |  |  |
|  | CRP | -0.016 | 0.004 | 19.436 | 1 | 0.0001\* | 0.984 | 0.977 | 0.991 |
| **Септичен шок** | Секуща | -3.365 | 0.729 | 21.306 | 1 | 0.0001\* |  |  |  |
| CRP | 0.017 | 0.004 | 18.838 | 1 | 0.0001\* | 1.017 | 1.009 | 1.025 |

На следващ етап бе проведен ROC анализ за разкриването на септични пациенти т.е. над какви стойности на CRP може да се предвиди сепсис (графика 1.).

Резултатите от ROC кривата сочат, че при стойност на СRP над 135 mg/l, с 82% сензитивност и 76% специфичност може да се предвиди сепсис (AUC 0.885, 95% CI 0.813-0.956, р=0.0001).



***Графика 1. ROC крива за предвидимост на сепсис според стойности на CRP***

***(AUC 0.885, 95% CI 0.813-0.956, р=0.0001)***

**Интерлевкин 8 (IL 8)**

Интерлевкин 8 е важен регулатор на неутрофилната функция, с роля при активацията и дегранулацията на неутрофилите. Нашата хипотеза бе, че интерлевкин 8 може да бъде диагностичен и прогностичен маркер за развитието на сепсис, органни увреждания и смърт.

При изчисляване на средните стойности на този маркер за трите групи наши болни получихме резултати отразени в таблица 8, които показват, че септичните пациенти имат сигнификантно по-високи стойности на IL8 – между 6-30 пъти по-високи от тези на болните само с инфекции без сепсис.

***Таблица 8. Дескриптивен анализ за стойности на интерлевкин 8 при трите групи сравнявани пациенти***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **I група - инфекции без сепсис N=37 (45%)** | **II група - сепсис без септичен шок**  **N=26 (32%)** | **III група - сепсис със септичен шок**  **N= 19 (23%)** |
| **Интерлевкин 8**  **Норма 1-29 pg/ml** | 49.20±11.6 | 266±537.7 | 460.5±795.5 |

Проведеният корелационен анализ на трите групи, с инфекция без сепсис, септични пациенти с шок и септични пациенти без шок, установи умерено силна и положителна корелация показваща, че повишаването на IL8 е индикатор за развитие на сепсис (r=0.461, p=0.0001).

Установихме, че средните стойности за IL8 при всички септични пациенти са сигнификантно по-високи, като използвахме Т-тест за сравняване на средни стойности на две независими извадки ( t=3.537, р<0.001). За групата на инфекции, средната стойност за IL8 бе 49.20±11.6 pg/ml, а за септичните болни – 350.6±65.8 pg/ml (таблица 9).

***Таблица №9 Средни стойности за IL8 при сравняване групата на инфекции без сепсис с тази на септичните пациенти (t=3.537, р<0.001\*)***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Минимални и максимални стойности** | **Средно измерени стойности ±SD** | **t- тест** | **Р стойност** |
| **Сепсис/септичен шок** | 7.00-2160.08 | 350.6±65.8 | 3.537 | <0.001\* |
| **Инфекции без сепсис** | 5.93 - 420,.0 | 49.20±11.6 |  |  |

Проведохме и t-тест при сравняване на преживели и починали, при контролната ни група - група I и групата на септичните пациенти - II+III група. Намерихме статистически значими по-високи стойности на интерлевкин 8 за починалите в сравнение с преживелите от сепсис (t= -1.703, p<0.054), а резултатите са отразени в таблица 10.

***Таблица 10. Средни стойности за IL8 при сравняване групата на инфекции без сепсис и тази на септичните пациенти по отношение на изход от болестта* ( t= -1.703, р<0.054\*)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Група** | **Преживели**  **IL 8±SD** | **Починали**  **IL 8 ±SD** | **t- тест** | **Р стойност** |
| **Сепсис/септичен шок** | 135.03±35.8 | 483.20±76.5 | −1.703 | <0.054\* |
| **Инфекции без сепсис** | 49.58±12.6 | 47.35±39.4 | 0.042 | <0.967 |

Намери се и силна отрицателна корелация между стойности на IL8 и настъпване на смъртен изход до 30. ден (r= -0.422, р=0.045).

***Таблица 11. Корелация между стойности на IL8 и смъртен изход***

***до ден 30***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Сепсисно болни** | | **Интерлевкин 8** |
| **Смъртен изход**  **30 ден** | Корелация по Pearson | - 0.422\* |
| Ниво на значимост | 0.045\* |
| N | 23 |

Нашите резултати показаха, че колкото по-висока е стойността на IL8, толкова по-рано настъпва смъртния изход в хода на 30-дневното проследяване.

На следващ етап се проведе логистичен регресионен анализ, за да се установи предиктивната сила на интерлевкин 8 по отношение развитието на сепсис. Резултатите показаха, че с нарастване стойностите на IL8 с една единица, нараства и 8 пъти вероятността за развитие на сепсис (Exp(B)=8.089, р=0.0001) – таблица 12.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Таблица 12. Мултиноминална логистична регресия за предиктивност на IL8 за развитие на сепсис*** | | | | | | | | | |
|  | | **B** | **Станд. грешка.** | **Wald** | **df** | **Ниво на значимост** | **Exp(B)** | **95% Доверителен интервал за ЕXP(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
|  | **Интерлевкин 8** | 2.090 | 0.555 | 14.211 | 1 | 0.0001\* | 8.089\* | 2.728 | 23.983 |
| Constant | -2.715 | 0.784 | 11.989 | 1 | 0.001\* | 0.066 |  |  |
|  | | | | | | | | | |

За установяването на IL8 като надежден маркер за развитието на сепсис, потърсихме и корелационни зависимости между него и други проследявани в проучването предиктори, а именно DNI и протеин С (раздел „Протеин С и антитромбин III“).

Проведеният анализ на Pearson показа силна положителна корелация между IL8 и DNI (r=0.575, р=0.0001), което сочи, че нарастването на двата показателя е успоредно при развитието на сепсис (таблица 13).

Силна и същевременно отрицателна корелация има между DNI и протеин С (r= -0.302, р=0.007), показваща, че успоредно с развитието на сепсис и нарастване на DNI настъпва изчерпване на протеин С (таблица 13).

CRP има силна положителна връзка с IL 8 (r=0.453, р=0.0001), т.е. двата маркера се повишават успоредно в хода на сепсис.

Не се откри статистически значима корелация между IL 8 и протеин С (r= -0,220, р=0,062).

***Таблица 13. Корелационен анализ между IL8, протеин С и DNI***

***за развитието на сепсис***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Интерлевкин 8** | **DNI** | **CRP** | **Протеин С** | |
| **Интерлевкин 8** | Корелация по Pearson |  | 0.575\* | 0.453\* | -0.220 | |
|
| p-level |  | 0.0001\* | 0.0001\* | 0.062 | |
| N |  | 77 | 77 | 73 | |
| **DNI** | Корелация по Pearson | 0.575\*\* |  |  | -0.302\* | |
|
| p-level | 0.0001 |  |  | 0.007\* | |
| N | 77 |  |  | 78 | |
|  | | | | | |

Статистически значима и отрицателна е корелацията между IL8 и органната недостатъчност (r=-0.245, р=0.039), както по същия начин се отнася и за DNI (r= -0.302, р=0.008). Нарастването на IL8 и DNI води до задълбочаване на органните поражения с влошаване на състоянието и развитието на сепсис (таблица 14).

***Таблица 14. Корелационен анализ между IL 8, DNI и органна недостатъчност при сепсис***

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Органна недостатъчност** | |
| **Интерлевкин 8** | Корелация по Pearson | -0.245 \* |
| p-level | 0.039 \* |
| N | 71 |
| **DNI** | Корелация по Pearson | -0.302\* |
| p-level | 0.008\* |
| N | 75 |

При търсене на корелация между IL8 и най-честа органна недостатъчност установихме силна връзка с бял дроб (r= -0.437, р=0.0001). В 90% от случаите този орган е единствен или придружен и от други органни дисфункции – бъбречна, чернодробна или хематологична увреда - таблица 15.

***Таблица 15. Корелация между интерлевкин 8 и белодробна дисфункция***

***с/без ангажиране на останали органи***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Корелация Интерлевкин 8 и органна недостатъчност / бял дроб ± други/** | | | **R** | **Ниво на значимост** | |
| Interval by Interval | | Корелация по Pearson | -0.437 | 0.0001\* | |
| Ordinal by Ordinal | | Корелация по Spearman | -0.458 | 0,0001c | |
| Валиден брой | | | 70 |  | |
|  | | | |

**Лактатен клирънс (LC)**

Високите серумни нива на лактат и ниският му клирънс корелират с тежестта на инфекцията и с по-лошата прогноза. Нашата цел бе да проследим нива на лактат на 0., 6. и 24. час от обхващането на болните. На втори етап, задачата ни бе да изчислим лактатен клирънс и определим прогностичната стойност на отделните показатели по отношение на тежест на инфекцията и смъртност.

За изчисляването на лактатен клирънс използвахме следната формула:

**Клирънс на лактат=((Лактат/изходен/ - Лактат N-ти час)/Лактат/изходен) х100**

Различните стойности на лактат и лактатен клирънс определят различната преживяемост. Подобреният лактатен клирънс в първите часове и на 24-ти час е свързан с по-голяма преживяемос и може да бъде използван като маркер за по-ранна диагноза и мерки за лечение при септични пациенти.

Регресионният анализ за преживяемост до 30-ти ден при фактори лактат и лактатен клирънс при проследяване на две групи:групите на инфекции без сепсис и със сепсис+септичен шок показа, че лактатът е статистически значим предиктор на преживяемостта на пациентите, като лактат на час 0 е с по-висока предиктивна сила (Exp(B)=0.141, p=0.0001).

Лактатният клирънс се оказа статистически незначим предиктор на преживяемостта в нашата извадка при така разпределените болни– таблица 16.

***Таблица 16. Регресионен анализ за преживяемост до 30-ти ден при проследяване на инфекции без сепсис и със сепсис***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **df** | **Ниво на значимост** | **Exp(B)** | **95% Доверителен интервал Exp(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
|  | **Лактат 0. час** | -1.956 | 0.501 | 15.227 | 1 | 0.0001\* | 0.141 | 1.219 | 2.160 |
| **Лактат 6. час** | -2.340 | 0.549 | 18.152 | 1 | 0.0001\* | 0.096 | 1.360 | 2.676 |
| **Лактат 24. час** | -2.966 | 0.741 | 16.042 | 1 | 0.0001\* | 0,051 | 1.517 | 4.646 |
| **Лактатен клирънс** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **6. час** | -0.428 | 0.237 | 3.254 | 1 | 0,071 | 0.652 | 0.979 | 1.005 |
| **Лактатен** |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **клирънс 24. час** | -0.456 | 0.246 | 3.431 | 1 | 0.064 | 0.634 | 0.992 | 1.013 |

При по-детайлното разпределение и проследяване на стойности на лактат и лактатни клирънси при трите групи пациенти, резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха статистическа значимост по отношение на лактатния клирънс на 24-ти час (LC24) като маркер за преживяемост (р<0.05). Лактатен клирънс на 24-ти час показа най-голяма предвидимост за септичен шок (Exp(B) =6.965, р=0.014) и сепсис без шок (Exp(B) =4.603, р=0.030). Въпреки че LC24 показа и значимост по-отношение на предвидимостта на инфекциите, то тя процентно е много ниска – около 2% (Exp(B) = 0.217, р=0.030).

***Таблица 17. Лактатен клирънс като маркер за преживяемост до 30-ти ден***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Вид инфекция** | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **Sig.** | **Exp(B)** | **95% Интервал на доверителност за Exp(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
| **Инфекция** | **Лакт.клирънс 6ч** | -0.701 | 0.577 | 1.473 | 1 | 0.225 | 0.496 | 0.160 | 1.538 |
|  | **Лакт.клирънс 24ч** | -1.527 | 0.705 | 4.690 | 1 | 0.030\* | 0.217 | 0.055 | 0,865 |
| **Сепсис без шок** | **Лакт.клирънс 6ч** | 0.701 | 0.577 | 1.473 | 1 | 0.225 | 2.015 | 0.650 | 6.246 |
| **Лакт.клирънс 24ч** | 1.527 | 0.705 | 4.690 | 1 | 0.030\* | 4.603 | 1.156 | 18.328 |
| **Септичен шок** |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Лакт.клирънс 6ч** | 1.148 | 0.633 | 3.293 | 1 | 0.070 | 3.152 | 0.912 | 10.891 |
|  | **Лакт.клирънс 24ч** | 1.941 | 0,786 | 6.101 | 1 | 0.014\* | 6.965 | 1,493 | 32.488 |

При сравняване на стойностите на лактат на 0., 6. и 24. час при всички септични пациенти, разделени на две групи: с летален изход и преживели, установихме, че на 6-ти и 24-ти час разликите в средните стойностите при починали са значително по-високи. Необходимо бе да сравним значимостта на тези различия. Проведеният t-тест за независими извадки показа статистически значима разлика в нивата на лактат на 6-ти и 24-ти час между преживели и починали септични болни (t= -2.235; р<0.05 и t= -2.521, р<0.016) (таблица 18).

***Таблица 18. Т тест за независими извадки при сравняване средни стойности на лактати и лактатни клирънси при преживели и починали***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Levene's Test for Equality of Variances** | | | **t-test for Equality of Means** | | | | | | |
| **F** | | **Sig.** | **T** | **Df** | **Ниво на знач.** | **Средна разлика** | **Станд. грешка Разлика** | **95% Доверителен интервал на разликата** | |
| **Долна границаД** | **Горна граница** |
| **Лактат 0. час** |  | 0.968 | 0.331 | -1.697 | 42 | 0.097 | -1.47843 | 0.87127 | -3.23673 | 0.27987 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Лактат 6. час** |  | 6.276 | 0.016 | -2.235 | 42 | 0.031\* | -1.73551 | 0.77649 | -3.30252 | -0.16850 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Лактат 24. час** |  | 8.767 | 0.005 | -2.521 | 40 | 0.016\* | -1.69341 | 0.67169 | -3.05094 | -0.33588 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Лактатен**  **клирънс 6. час** |  | 0.014 | 0.905 | -0.090 | 42 | 0.928 | -1.17607 | 13.02383 | -27.45922 | 25.10709 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| **Лактатен клирънс 24. час** |  | 0.669 | 0.418 | -0.080 | 42 | .,936 | -1.13695 | 14.17417 | -29.74158 | 27.46769 |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

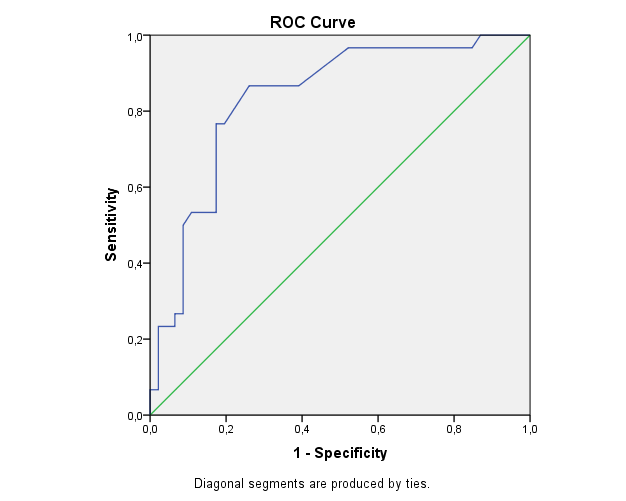
Данните от проведения ROC анализ за предвидимост на летален изход отново показаха по-добра предиктивна стойност за лактати на 0., 6. и 24. час, в сравнение с лактатните клирънси за 6. и 24. час.

***Таблица 19.Резултати от ROC анализ за смъртност според***

***стойности на лактат и лактатен клирънс***

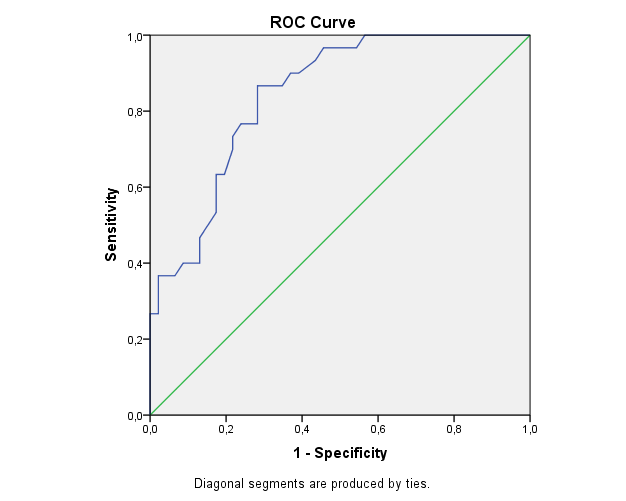
|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **AUC** | **IC 95%** | **p-level** | **Threshold** | **Se%** | **Sp%** |
| **Лактат 0 час** | 0.833 | 0.739-0.927 | 0.0001\* | 2.5 | 80% | 68.3% |
| **Лактат 6-и час** | 0.843 | 0.758-0.928 | 0.0001\* | 2.45 | 76.7% | 67.1% |
| **Лактат 24-ти час** | 0.821 | 0.728-0.915 | 0.0001\* | 2.05 | 81.5% | 66.7% |
| **Лактатен клирънс 6-и час** | 0.407 | 0.271-0.542 | 0.172/NS |  |  |  |

С най-добра предиктивна стойност са лактат на час 6-ти - AUC 0.843 (95% CI, 0.758-0.928, р=0.0001), следван с незначителна разлика от лактат на час 0. - AUC 0.833 (95% CI, 0.739-0.927, р=0.0001) и от лактат на 24-ти час - AUC 0.821(95% CI, 0.728-0.915, р=0.0001) (таблица 19 и графики 2, 3 и 4.).



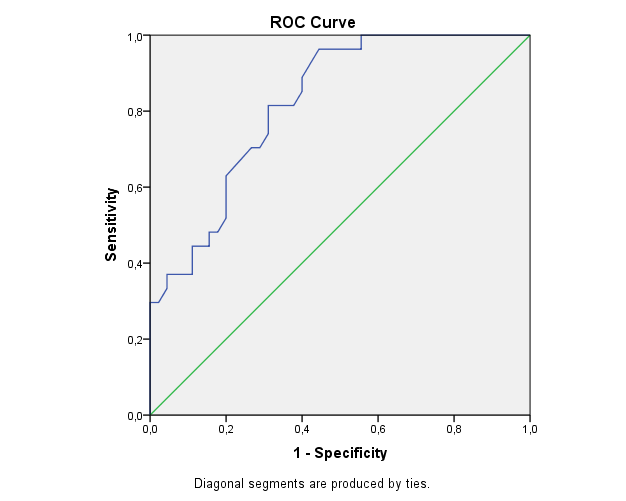
***Графика 2. ROC крива за лактат на час 0 и смъртност***

***(AUC 0.833; 95% CI, 0.739-0.927, р=0.0001*)**



***Графика 3. ROC крива за лактат на час 6 и смъртност***

***(AUC 0.843; 95% CI, 0.758-0.928, р=0.0001)***



***Графика 4. ROC крива за лактат на час 24 и смъртност***

***(AUC 0.821; 95% CI, 0.728-0.915, р=0.0001)***

**Протеин С и Антитромбин III**

Протеин С взема участие в сложната патогенеза на сепсиса. В хода на тежкото протичане има изчерпване както на протеин С, така и на антитромбин III.

При предварителната обработка на данните установихме, че в групата на инфекции средните нива на протеин С бяха 105.9±27.1%; при сепсис без шок – 66.9±18%, а при септичния шок – 49.1±15.6%.

За антитромбин III установихме, че в групата на инфекции средните стойности са 86.1±18.3%; при сепсис без шок –71.9±18.9%, а при септичния шок –54.4±18.6%.

Нашите очаквания бяха, че успоредно с DNI като маркер за сепсис, протеин С и антитромбин III имат връзка с тежестта на възпалението, като най-големи отклонения очаквахме при септичните пациенти. Постави се въпроса до колко рано тези промени се явяват като отклонения в хода на сепсис, за да се използват като диагностични или прогностични маркери. За целта се проведе корелационен анализ на Pearson, а стойностите са обобщени в таблица 20.

***Таблица 20. Корелационен анализ на Pearson между протеин С, DNI***

***и тежест на инфекция***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Вид инфекция** | **Протеин\_С** |
| **DNI** | **Корелация на Pearson** | 0.363\* | -0.302\* |
| **Ниво на значимост** | 0.001\* | 0.007\* |
| **N** | 82 | 78 |
| **Протеин С** | **Корелация на Pearson** | 0.563\* |  |
| **Ниво на значимост** | 0.0001\* |  |
| **N** | 78 |  |

Получените резултати показват, че съществува силна връзка между протеин С, вида инфекция и DNI , както и между протеин С и тежестта на инфекцията.

Положителната и силна корелацията между протеин С и тежестта на инфекцията показа, че с отключването на сепсис настъпва изчерпване на протеин С (r=0.563, p=0.0001), т.е. по-ниските стойности показват по-тежко състояние.

Връзката между тежестта на инфекцията и DNI е също значима (r=0.363, p=0.001) и показва, че нарастването на DNI е свързано с развитието на сепсис.

Корелацията между протеин С и DNI е средносилна и значима, но отрицателна (r= -0.302, p=0.007**)**, което сочи, че скачеността между двата маркера е в различни посоки, т.е. нарастването на DNI върви успоредно с изчерпването на протеин С.

Антитромбин III показа връзка единствено със смъртността, поради което се разглежда в раздел „Смъртност“.

**Корелационни зависимости между DNI и ДИК скор**

Разгръщането на Синдром на дисеминирана интравазална коагулация (ДИК синдром) поставя пациентите в изключително висок риск от усложнения и смърт. Ранната диагноза на ДИК синдром преди разгръщането на изявен такъв е необходима с цел своевременно лечение и редуциране на смъртността. Според насоките на ISTH (Тhe International Society of Thrombosis and Hemostasis), изчисляването по скалато за ДИК се препоръчва при пациенти със състояния, поставящи ги в по-висок риск от развитие на ДИК синдром. Такива състояния най-често са неоплазми и сепсис. При всички наши пациенти този скор бе изчислен съгласно препоръките на ISTH, а елементите му са отразени в таблица 21.

***Таблица 21. Скала за оценяване синдром на ДИК , според критерии на ISTH***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Тромбоцити**  Норма 140-440 х 109/L | **Протромбиново време**  Норма 11.5 – 14.8 sec.. | **Фибриноген**  Норма  2.38 – 4.98 g/l | **Д димер**  Норма под 0.232 mg/l |
| ≥100 х109/L - **0 т.**  50-100 х109/L - **1 т.**  ≤50 х109/L - **2 т.** | < 3 sec. - **0 т.**  >3 - 6 sec.< - **1 т**.  6sec. - **2 т**. | >1 g/l - **0 т**.  <1 g/l - **1 т**. | Неувеличен - **0 т**.  Умерено повишен (0,25-5,0) - **1 т**.  Значително повишен (над 5,0) - **2 т.** |

Всеки пациент, получил сбор над 5 точки показва разгърнат синдром на ДИК, а при сбор под 5 точки не може да се изключи лек или хроничен ДИК синдром.

Нашата цел бе да потърсим връзка между промяната на резултата за ДИК и стойности на DNI при прогресията на инфекцията към сепсис. Установиха се две значими корелационни връзки.

DNI има сигнификантно значима асоциативна връзка с вида на развилата се инфекция и тежестта на състоянието (r=0.363, р=0.001) (таблица 22).

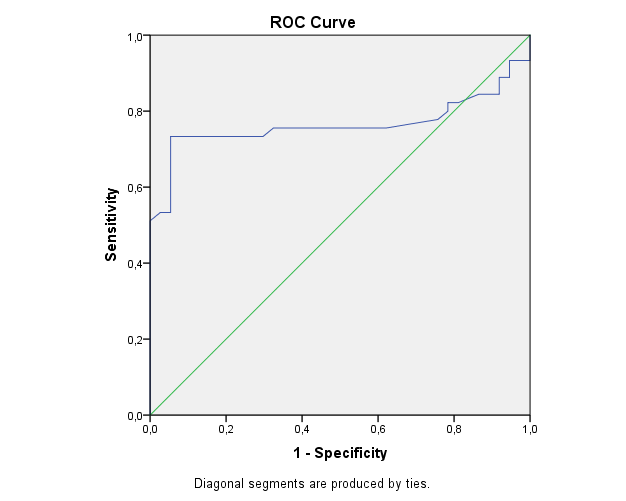
***Таблица 22. Корелация на Pearson между DIC, DNI и развитието на сепсис***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | | **Вид инфекция** | **DIC скор** |
| **DNI** | **Pearson Correlation** | 0.363\* | 0.212 |
| **Ниво на значимост** | 0.001\* | 0.078 |
| **N** | 82 | 70 |
| **DIC скор** | **Pearson Correlation** | 0.608\* |  |
| **Ниво на значимост** | 0.0001\* |  |
| **N** | 70 |  |

Силна е и корелационната връзка между типаинфекция и DIC score (r=0.608, p=0.0001), показваща нарастване на стойностите на DIC score с появата на сепсис (таблица 22.).

При проследяване обаче на корелация между DNI и отделните елементи на ДИК score не се установи сигнификантност.

Проследихме и ROC кривата за стойности на DNI и DIC score над които може с голяма вероятност да се приеме развитието на сепсис (графика 5 и 6).



### Графика 5. ROC крива за стойности на DNI, корелиращи със сепсис/септичен шок

### (AUC 0.764; 95% CI 0.650-0.878, p=0.0001)

### 

### *Графика 6. ROC крива за стойности на DIC score, корелиращи със сепсис/септичен шок (AUC 0.858; 95% CI 0.762-0.953, p=0.0001)*

### За DIC score - при набиране на 2,5 точки вече с голяма вероятност може да се очаква сепсис при 84% сензитивност и 76% специфичност (AUC 0.858, 95% CI 0.762-0.953, p=0.0001).

### С цел търсене на други параметри, имащи отношение към тежестта на състоянието и използването им като диагностичен или прогностичен маркер, изследвахме и антитромбин III, който не показа сигнификантност по отношение на синдрома сепсис ( R2 =0.159, р= 0.725).

### Обаче АТ III показа корелация с DNI по отношение на леталитет със статистически значими резултати и обратнопропорционална връзка между двата показателя (r= -0.338, p=0.003). Анализът се обсъжда в раздел: „Смъртност“.

### Оценка на състоянието на болните чрез скалите SIRS и qSOFA

Всички наши болни бяха оценени по скалите SIRS и qSOFA и категоризирани в една от трите проследявани групи: болни с инфекции без сепсис, болни със сепсис без шок и такива със сепсис и шок.

**Синдром на системен възпалителен отговор** **(SIRS)**

Всеки пациент бе оценен по критерии за SIRS, разгледани подробно в „Методи на изследването“.

В нашето проучване проследихме тези критерии и ги сравнихме спрямо qSOFA score, като прогностични маркери за разграничаване на тежко болни и септични пациенти и като показател за смъртност.

От всички болни участвали в изследването, 11 пациенти (13.4%) бяха с 1 точка като критерии за SIRS, 15 пациенти (18.3%) получиха по 2 точки. Двата най-големи дяла бяха на тези с 3 точки - 24 пациенти (29.3%) и 32 (39%) - с 4 точки. Разпределението по брой и проценти е отразено в таблица 23.

***Таблица 23. Разпределение на пациентите без и със сепсис/септичен шок***

***по критерии за SIRS***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **SIRS**  **(точки)** | **Брой пациенти без сепсис** | **Брой пациенти със сепсис/септичен шок** | **Общ брой пациенти N** | **% от общия брой пациенти** |
| 1 | 10 | 1 | 11 | 13.4% |
| 2 | 11 | 4 | 15 | 18.3% |
| 3 | 9 | 15 | 24 | 29.3% |
| 4 | 6 | 26 | 32 | 39.0% |
| **Общо** | 37 | 45 | 82 | 100 % |

Трябва да се отбележи, че сред пациентите със SIRS с 3 и 4 точки преобладават тези със сепсис и септичен шок, докато при SIRS с 1 и 2 точки - това са основно болните с инфекции без сепсис. Само 5 от септичните пациенти са получили ≤2 т. по SIRS критериите.

**Изчисляване на qSOFA score**

От 2016 г. като критерии за органна дисфункция е приета оценъчната скала SOFA, а при наличие на 2 и повече точки болните с инфекции се приемат за септични.

QSOFA score е само ориентировъчен за разкриването на тежкото състояние в хода на инфекция и предвещава по-висока смъртност, което задължава тези, които са го установили да вземат незабавни мерки по отношение на уточняване на диагнозата и включване на бързо и адекватно лечение.

Първоначално при всички болни, без и със сепсис, бе изчислен qSOFA score, а резултатите са отразени в таблица 24.

***Таблица 24. Разпределение на пациентите без и със сепсис/септичен шок***

***според критерии за qSOFA*** ***score***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **qSOFA** | **Брой пациенти без сепсис** | **Брой пациенти със сепсис/септичен шок** | **Общ брой пациенти N** | **% от общия брой пациенти** |
| 0 | 15 | 0 | 15 | 18.3 |
| 1 | 13 | 4 | 17 | 20.7 |
| 2 | 7 | 14 | 21 | 25.6 |
| 3 | 2 | 23 | 25 | 30.5 |
| **Общо** | 37 | 41 | 82 | 100 |

При анализ на получените резултати, отразени в горната таблица, се вижда, че при болните без сепсис преобладават тези с qSOFA score от 0 и 1 т., докато при тези със сепсис и септичен шок преобладава скор между 2 и 3 точки. Само 4 пациенти от септичните са получили 1 точка по qSOFA score а, а останалите по 2 или 3точки т.е. тази скала, която е изключително лесна за използване, отразява до голяма степен тежкото състояние на болния.

За оценка на предвидимостта на двете скали, SIRS и qSOFA, за смъртен изход бе използвана логистична регресия.

При скалата SIRS, за нашите пациенти, се отчете статистически значима предвидимост по отношение на смъртността. Критериите за SIRS имат 2.050 пъти вероятност да предвидят смъртния изход на болния (р=0.004, 95% CI 1.255-3.349) - таблица 25.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| ***Таблица 25. Мултиноминална логистична регресия за оценка на предвидимостта за смъртен изход според критерии за SIRS*** | | | | | | | | | |
|  | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **P** | **Exp(B)** | **95% Интервал на доверителност за EXP(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
|  | **SIRS** | 0.718 | 0.250 | 8.215 | 1 | 0.004\* | 2.050 | 1.255 | 3.349 |
| **Constant** | -2.461 | 0.814 | 9.138 | 1 | 0.003 | 0.085 |  |  |

Логистичната регресия и при скалата qSOFA отчете статистически значима предвидимост по отношение на смъртността, но с по-голяма вероятност (таблица 26).

QSOFA score има 2.581 пъти вероятност да предвиди смъртността при болните със сепсис и септичен шок (р=0.0001, 95% CI 1.557-4.279) в сравнение със SIRS критериите (р=0.004, 95% CI 1.255-3.349).

***Таблица 26. Мултиноминална логистична регресия за оценка на предвидимостта за смъртен изход според qSOFA score***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **B** | **Станд. грешка** | **Wald** | **Df** | **P** | **Exp(B)** | **95% Интервал на доверителност за EXP(B)** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
|  | **qSOFA** | 0.948 | 0.258 | 13.517 | 1 | 0.0001\* | 2.581 | 1.557 | 4.279 |
| **Constant** | -2.006 | 0.551 | 13.251 | 1 | 0.0001 | 0.135 |  |  |

Използвахме Independent t-тест, за да сравним средните стойности на скалите: SIRS и qSOFA и дни болничен престой по отношение на пациенти с инфекции без сепсис и със сепсис/септичен шок. Откриха се значими разлики между двата скора.

Ако за пациентите със сепсис средната стойност на SIRS e 3,4, то за пациентите с инфекции без сепсис тя е 2,2 и тази разлика е значима (t=6.312, p=0.0001) (таблица 27).

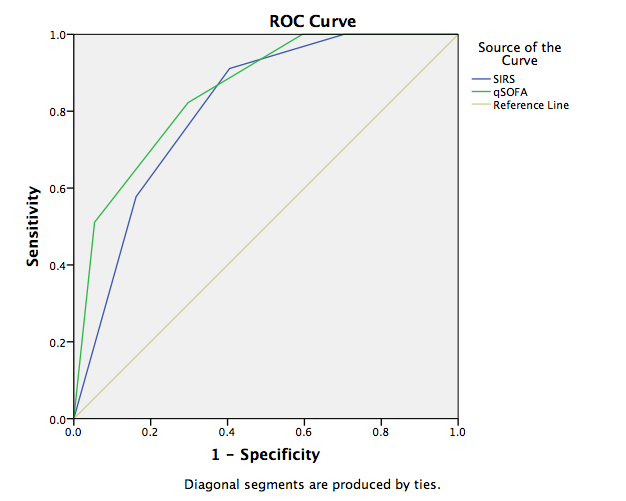
Подобно и при qSOFA score, ако при пациентите със сепсис средната стойнос на qSOFA score е 2,3, то за пациентите с инфекции тя е 0,9 и тази разлика също е значима (t=7.349, p=0.0001).

По отношение на болничния престой, не открихме статистическа разлика при болните от двете групи (t=0.761, p=0.449).

***Таблица 27. Т-тест за оценка на средни стойности на критерии по SIRS, qSOFA*** ***score и болничен престой***

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | | **Т-тест** | | | | | | |
| **t** | **df** | **Ниво на значимост** | **Ср.разлика** | **Стнд.**  **грешка** | **95% интервал на доверие** | |
| **долен** | **горен** |
| **SIRS** |  | 6.312 | | 80 | 0.0001\* | 1.21862 | 0.19306 | 0.83443 | 1.60281 |
| **qSOFA** |  | 7.349 | | 80 | 0.0001\* | 1.38739 | 0.18878 | 1.01170 | 1.76308 |
| **Дни болничен престой** |  | 0.761 | | 80 | 0.449 | 1.29550 | 1.70321 | -2.09400 | 4.68499 |
|  |  | |  |  |  |  |  |  |

За оценка на специфичността и сензитивността на двете скали, qSOFA и SIRS, по отношение на смъртността до 30. ден, използвахме ROC анализ – графика 7.



***Графика 7. ROC крива за прогностична стойност на скaлите SIRS и qSOFA за смъртен изход до 30-ти ден (AUC 0.80; 95% CI-0.712-0.907 и респ. AUC 0.85; 95% CI-0.770-0.934)***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Площ на предвидимост** | **Станд. грешка** | **Ниво на значимост** | **95% Интервал на доверителност** | |
| **Долна граница** | **Горна граница** |
| **SIRS** | 0.809 | 0.050 | 0.0001\* | 0.712 | 0.907 |
| **qSOFA** | 0.852 | 0.042 | 0.0001\* | 0.770 | 0.934 |

***Таблица 28. ROC анализ за прогностична стойност на скaлите SIRS и qSOFA за смъртен изход до 30-ти ден***

Получените наши резултати показват, че и двете скали имат над 80% прогностична стойност за смъртен изход до 30-ти ден (р<0.0001, 95% CI). Ако стойностите от ROC анализа се анализират детайлно ще се види, че при критерии за SIRS повече от 2,5 т., чувствителността е 91%, а специфичността - 60% (AUC 0.80, 95% CI-0.712-0.907). При стойности над 3,5 т., чувствителността е 57.8%, а специфичността е 73.8% т.е. с увеличаване на точките, спада чувствителността.

При qSOFA score по-голям от 1,5 т., чувствителността е 82.2%, а специфичността – 70.3% (AUC 0.85, 95% CI-0.770-0.934).

**Смъртност**

Всички болни бяха проследявани до 30-ти ден, като се оценяваше смъртност до този момент.

В групата на болните с инфекции без сепсис имаше регистрирани 5 случая (13.5%) на смърт до 30-ти ден. При всички септични пациенти смъртността беше много по-висока - 25 починали (55.5%) до края на 1-вия месец. Резултатите са отразени на диаграма 14.

***Диаграма 14. Смъртност при инфекции без и със сепсис/септичен шок***

При субгрупов анализ на септичните пациенти получихме резултати за смъртност до 30-ти ден за групата на сепсис без шок – 42.3% (11 починали). При групата на септичен шок леталитетът достигаше 73.6% (14 починали) - диаграма 15.

***Диаграма 15. Субгрупов анализ за смъртност при инфекции без и със сепсис и септичен шок***

Друг наш анализ показа, че от общо 30 летални изхода при трите проследявани групи, 25 са само при септичните болни, като 19 (63.2%) от тях са починали в рамките на 14 дни, а останалите 6 (20%) - до 30-ти ден в хода на сепсис/септичен шок.

В групата на септичните пациенти преобладава броят на починалите до 14-ти ден със септичен шок – 11 (36.6%), спрямо тези със сепсис без шок – 8 (26.6%). Тази тенденция се запазва и до 30-ти ден, където общата смъртност при сепсис без шок достига 36.7% , а при септичен шок е 46.7% (диаграма 16).

***Диаграма 16. Смъртност при инфекции без и със сепсис и септичен шок до 14-ти и между 14-ти и 30-ти ден***

Във всички публикувани до момента данни за септични пациенти се прави връзка с редица предразполагащи фактори, като възраст, пол, телесно тегло, полиморбидност и т.н.

Ние също потърсихме асоциация между тези най-често свързвани моменти и смъртността при нашите пациенти.

По отношение на половите различия намерихме корелационна връзка между мъжкия пол и по-високия процент смъртност до 30-ти ден. От общо 30 починали пациенти, 17 (56%) са мъже, а 13 (44%) са жени. От всички мъже, общо 17, 14 от тях (83.3%) са били със сепсис или септичен шок, със статистически значима корелацията – диаграма 17 (r=0.354, р=0.055).

***Диаграма 17. Пол и смъртност при сепсис/септичен шок (r=0.354, р=0.055)***

През последните години се търси и връзка между затлъстяване, развитие на сепсис и по-високата смъртност. Получените наши резултати не намират корелация между наднормено тегло и затлъстяване и по-висок процент смъртност( r=0.331, р=0.106 - диаграма 18), въпреки че намерихме връзка между наднормено тегло и развитието на сепсис (r=0.27, p=0.013).

***Диаграма 18.***

При проследяване и сравняване на отделните групи не се откри корелация между приема на алкохол, развитието на сепсис/септичен шок и смъртност (r=0.027, р=0.808) - диаграма 19.

***Диаграма 19.***

Възрастта винаги е била водещ фактор както за развитието на редица болестни състояния, така и за смъртността. Анализът на нашите болни със сепсис показа, че от общо 25 смъртни случая, най-голям е процентът смъртност при възраст над 71 години – 54%, а при 11 болни от тях, основно придружаващо заболяване бе хипертонична болест/ИБС без или в съчетание с друго заболяване извън посочените групи при разглеждане на общия коморбидитет – диаграма 20 и 21.

***Диаграма 20. Смъртност при сепсис според възрастта***

При анализ на общата заболеваемост и смъртност при септичните групи установихме, че при значителен процент от болните със сепсис/септичен шок преобладават сърдечно-съдовите заболявания – 14 болни (56%), следвани от тези със захарен диабет, като единствен такъв или в съчетание със ССЗ - 6 (24%) и ХОББ – 3 (12%). Към други заболявания бяха включени хронични хепатити, хронични гастрити, подагра, болести на ендокринната система и др., извън големите групи, сравнявани в графиката (диаграма 21).

***Диаграма 21.***

По отношение на някои лабораторни показатели проследявани в проучването и смъртност се получиха резултати, за които няма много публикации за подобна корелация.

### Антитромбин III показа корелация с DNI по отношение на леталитета със статистически значими резултати и обратнопропорционална връзка между тях (r= -0.338, p=0.003). Получените стойности сочат, че със спад на АТ III и повишаване на DNI нараства и смъртността (таблица 29).

***Таблица 29. Корелационни зависимости между някои от проследяваните параметри и смъртност***

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Параметри** | **Смъртност до 30-ти ден** | |  |
|  | **r** | **p** | |
| **Антитромбин III, DNI** | -0.338\* | 0.003\* | |
| **Интерлевкин 8** | -0.422\* | 0.045\* | |

Намери се и силна корелация между стойностите на IL8 при септични пациенти и настъпването на смъртен изход (r= -0.422, р=0.045) - таблица 29.

Нашите резултати показаха, че колкото по-висока е стойността на IL 8, толкова по-рано настъпва смъртният изход в хода на 30-дневното проследяване.

При търсене на връзка между протеин С и DNI като прогностични маркери за смъртност, такава не се откри (R2=0.147, р= 0.762), въпреки че те са сигнификантно значими за развитието на сепсис и септичен шок (таблица 30).

***Таблица 30. Прогностична стойност на протеин С и DNI за леталитет (R2=0.147, р= 0.762)***

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | | **Нестандартни коефициенти** | | **Стандартни**  **коефициенти** | **T** | **Ниво на значимост** |
| **B** | **Std. Error** | **Beta** |
|  | **(Константа)** | **11.321** | **4.791** |  | **2.363** | **0.026** |
| **Протеин\_С** | **-0.047** | **0.069** | **-0.147** | **-0.684** | **0.501** |
| **DNI** | **-0.002** | **0.277** | **-0.001** | **-0.007** | **0.995** |

Проследихме и прогностична стойност на протеин С и антитромбин III при сепсис и септичен шок и смъртност, където не получихме статистическа значимост (R2=0.159, p=0.725) (таблица 31).

***Таблица 31. Прогностична стойност на протеин С и AT III по отношение на леталитет (R2=0.159, p=0.725)***

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Нестандартни коефициенти** | | **Стандартни коефициенти** | **T** | **Ниво на значимост** |
|  | B | Std. Error | Beta |  |  |
| **(Константа)** | 10.952 | 4.177 |  | 2.622 | 0.015 |
| **Протеин\_С** | -0.075 | 0.11 | -0.235 | -0.686 | 0.499 |
| **Антитромбин\_3** | 0.032 | 0.101 | 0.108 | 0.315 | 0.756 |

Интересна корелация открихме между проследяваното протромбиново време и смъртността (r=0.496, р<0.005) при изчисляването на DIC score, въпреки че самостоятелно той не даде връзка с леталитета.

**V. ДИСКУСИЯ**

**Епидемиологична характеристика на септичните пациенти**

Сепсисът е клиничен синдром, отразяващ системния отговор на организма към тежките инфекции. Сепсис може да възникне от всяка една инфекция в човешкото тяло т.е. всяка една локализация може да бъде потенциално опасна. С други думи, сепсисът е резултат от възпалението, което може да има непредсказуем ход. Развитието на това изключително тежко състояние зависи от редица фактори, свързани както със самия организъм, неговото моментно състояние и готовност за отговор към инфекция, така и с фактори, отнасящи се до самия микроорганизъм. Тук е необходимо да се спомене локализация и вид на възпалението, неговото начало, продължителност и избор на антимикробната терапия, развитие на шок, придружаващи заболявания, брой засегнати органи.

Причините довели до сепсис и шок нямат такава тежест в определянето на крайния изход**.**

Продължителността, тежестта и обема на провъзпалителния и антивъзпалителния отговор на организма зависят от генетичните му характеристики, възраст, съпътстващи заболявания. Факторите отнасящи се до самия микроорганизъм, като вирулентност и микробиологичен товар, оказват съществено значение в хода и продължителността на синдрома.

В нашето проучване се опитахме да проследим рисковите фактори за развитието на сепсис. Разгледахме и сравнихме всички пациенти със сепсис и септичен шок с тези, с инфекции без сепсис. Последната група ни служеше като контролна и през цялото време се опитвахме да си дадем отговор на въпроса:

*Защо едните стигат по-далече, с повече саморазрушителни ефекти до степен на смърт, а другите успяват да се справят с инфекцията си без да стигат до самоунищожение?*

Сравнихме всички пациенти по отношение на възраст, телесно тегло, придружаващи заболявания, микробиологична диагноза, ден на поставяне на диагнозата.

При всички бяха проведени и анализирани много биохимични показатели, част от тях служещи за определяне на степен на органна дисфункция, по SOFA и APACHE II скала, а друга част - за проследяване, с оглед търсене на разлики в стойности, причинно–следствени връзки за моментното състояние или за изхода от болестта.

Един изключително важен момент, породил идеята за настоящото проучване е често късното поставяне на диагнозата.

За нашите болни изчислихме, че средното време за поставяне на „диагноза“ сепсис и септичен шок е 2,9 дни (SD=2.4) след постъпване в болничното заведение. Само за сепсис - средно време за диагностика е 2,6 дни (SD=2.7), а за септичен шок - 1,4 ден (SD=1.1) т.е. по-тежкото състояние се открива по-лесно и по-бързо. Имахме трудности с определянето на тези средни стойности, тъй като някои от болните постъпваха в болничното заведение след дни и седмици дори, лекувани в амбулаторни условия. Често границата между инфекцията без сепсис и преминаването й в сепсис остава много неясна, включително и след хоспитализацията, когато диагнозата се забавя в някои случаи отново с дни. Още по-тревожен бе фактът, че откривахме болни с критерии за сепсис при самото постъпване в болничното заведение и при които се вземаха мерки едва след допълнително влошаване, когато вече неизбежно се обсъждаше това състояние т.е. часове и дни по-късно.

Като граничен период за разкриването на болните със сепсис и септичен шок използвахме момента, от който се заподозре сепсис и се предприемат мерки за събиране на проби за изследване и стартира лечението, съгласно най-новите насоки за ранно ориентирана терапия при септични болни (2018г.). Тук се проследи разкриване на сепсис при явни критерии, на час 0 т.е. на „входа на отделението“, когато това състояние не е разкрито и уточняването му в следващите часове и дни.

Забавеното диагностициране се дължи на ред причини, свързани с теоретични, практически и организационни умения. Натрупването на много подобни фактори от една страна, неясната клинична картина, протрахирания ход на инфекциите, резистентността на микроорганизмите, полиморбидността на болните и различния отговор към инфекцията от друга страна, водят до терапевтичен неуспех.

Именно това бе още една причина да се опитаме да разработим план за поведение в подобни случаи, борейки се по този начин за всеки един спасен живот.

Всъщност това е проблем, с който се среща цялата медицинска общност по света.

Има достатъчно данни от проучвания в международен план, според които разпознаването на синдрома СЕПСИС е закъсняло, а съответно с това и лечението. За жалост това състояние се подценява, а колкото по-навременно лечение се започне, шансът за успех е по-голям. Ранното лечение е превенция на смъртен изход и намалява риска от дълготрайни последствия (9).

Основен момент за постигане на тази цел т.е. ранното разпознаване на септичния синдром, е осведомеността на обществото и всички медицински специалисти.

По данни на мултицентрово проучване в Обединеното кралство за периода 2001-2010 г., проведено от МсPherson D. и екип, е трудно да бъде определена честотата на сепсис и свързаната с него смъртност. По статистика, в Англия 8.6% от починалите през 2010 г. са имали септично състояние станало причина за летален изход, а 7% от септичните болни за периода 2001-2010 г. остават неразпознати и не стигат дори до болница (140).

Това е само едно от малкото проследявания, посочващо значимостта на проблема и усилията, които трябва да вложим за справянето му.

Първоначалната стъпка в хода на проучването бе да се анализират демографските характеристики на нашите пациенти при трите проследявани групи:

* I група – пациенти с инфекции без сепсис
* II група – пациенти със сепсис без септичен шок
* III група – пациенти със сепсис и септичен шок

По отношение на възрастта нямаше статистически значими разлики между трите сравнявани групи за развитието инфекции без и със сепсис (r= -0.167, p=0.13). Средната възраст за цялата популация бе 63.7 г., за групата на сепсис без шок и със септичен шок бе респективно 61.3 и 62.2 г.

Мъжкият пол преобладаваше сред нашите пациенти - 50 мъже (60.9%) срещу 32 жени (39%), като тази тенденция се запази и вътре в трите проследявани групи (таблица 1).

Подборът на болните се осъществяваше на случаен принцип, според критериите за наличие на инфекции без или със сепсис. Нашето наблюдение за средната възраст и пол по отношение развитието на сепсис показа сходна тенденция с досега изнесените в литературата данни за превалиране на мъжкия пол и зачестяване на сепсиса при възраст над 60-65 години, въпреки че резултатите ни са незначими. Това на този етап можем да обясним единствено с малкия ни брой пациенти, както и със сходната средна възраст при трите сравнявани групи.

Martin G.S. и екип в свое проучване на голяма кохорта за период от 21 години показват по-висока честота на сепсис сред мъжете (RR 1.25, CI 95%, 1.24-1.32) (135).

На този етап не е много ясно, дали тази по-висока заболеваемост се дължи на по-големия брой преморбидни състояния у мъжете, по-голямата честота на инфекции при тях или че жените имат генетично обусловени механизми за предпазване от развитието на тежка инфекция. Друго възможно обяснение е влиянието на половите хормони върху имунитета и кардиоваскуларния отговор (14, 68, 135).

Голямо ретроспективно проучване на CDC (Център за превенция и контрол на заболяванията) и партньори през 2016 г. установява, че средната възраст на пациентите със сепсис е 69 г, като 52% от тях са мъже, а в 97% от случаите има коморбидност с поне едно заболяване, като най-често това са захарен диабет, ССЗ, бъбречни заболявания и ХОББ (191).

По аналогичен начин, при нашите болни от всички групи в 89% имаше поне по едно придружаващо заболяване. За групата на инфекции без сепсис само в 10,1% нямаше друго заболяване. При септичните пациенти в 6,6% от случаите бяха здрави до този момент, а в 93.4% присъстваше поне по един коморбидитет. При 52% от болните присъстваха сърдечно-съдовите заболявания, следвани от тези със захарен диабет (14.5%), ХОББ (10.4%) и др.(диаграма 2). Въпреки че имаше много полиморбидни болни, проведеният корелационен анализ не откри връзка между развитието на сепсис и придружаващите заболявания (r=0.097, р=0.387). В същото време ССЗ бяха и водеща причина за смъртност при септичните пациенти (56%), следвани от ЗД (24%) и ХОББ (12%) – диаграма 21.

В нашето проучване нямаше болни с хематологични, неопластични заболявания, с химиотерапия, СПИН и др., въпреки че според много публикации те представляват значителен дял от случаите на сепсис. Причината за изключването на тези групи пациенти е, че едни от основните ни показатели – DNI и IL8 - кандидати за диагностични и прогностични маркери - се влияят при тези състояния.

Montull В. и съавтори анализират пациенти с пневмонни придобити в обществото и посочват рисковите фактори за развитие на сепсис. Това са мъжкият пол, възраст над 65 години и алкохолната злоупотреба (145).

В свое проучване O'Brien J.М. и екип намират връзка между алкохолната консумация, развитието на сепсис и смъртността ([161](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050194/#r41)).

Резултатът от *X*2 анализа за нашите болни показа, че няма разлика между групите на инфекции без сепсис и със сепсис по отношение консумацията на алкохол (*X*2= 0.10, p=0.89) (диаграма 4). Не се откри и корелация между прием на алкохол, развитие на сепсис/септичен шок и смъртност (r=0.027, р=0.808) (диаграма 19). Възможно е това да се дължи на малкия брой пациенти, участващи в проследяването.

В проучване на Martin G.S. и съавтори (13[5](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5050194/#r5))се посочва, че средната възраст на пациентите със сепсис нараства от57.4 г. през периода 1979–1984 на 60.8 г. за периода 1995–2000 г. Хората над 65 г. съставляват над 65% от случаите на сепсис.

Според Angus D.C. и екип (15), над 50% от септичните пациенти имат поне едно придружаващо заболяване. Захарен диабет, сърдечно-съдова недостатъчност и хронични белодробни болести са сред най-често срещаните (15,35,104).

През последните години се търси и закономерна връзка между затлъстяване, развитие на сепсис и по-високата смъртност.

Наднорменото тегло и затлъстяването превалираха сред всички наши болни - 58%, докато тези с нормално тегло съставляваха само 40%. Получените от нас резултати намират значима корелация между развитие на сепсис и наднормено тегло и затлъстяване. Проведеният корелационен анализ вътре в групите на септичните пациенти показа, че има положителна връзка между развитието на сепсис с наднорменото тегло и затлъстяването (r= 0.27, p=0.013) (диаграма 1).

Увеличеният BMI обаче няма връзка със смъртността. Ние не намерихме корелация между наднормено тегло или затлъстяване и по-висок риск за смъртност (r=0.331, р=0.106) (диаграма 18). Възможно е това да се дължи на малкия брой пациенти включени в проучването или с т.н. „парадокс на затлъстяването”(95).

Според Dickerson R. и съавтори (2013 г.), този феномен няма физиологично обяснение, но болните със сепсис и затлъстяване имат по-нисък леталитет от тези с нормално тегло (49).

Нарастващата тенденция на човешката популация към затлъстяване води до проучвания на редица заболявания и влиянието на високия BMI върху заболеваемост и смъртност, особено при критично болни пациенти. Въпреки че има много противоречиви резултати, общоприетото схващане е, че има връзка между повишената заболеваемост и увеличеният BMI (49,95).

В други две големи кохортни проследявания през 2012 г., изследователите Sakr Y. и Abhyankar S. установяват, че болните със сепсис и наднормено тегло или затлъстяване имат по-добра преживяемост в сравнение с болните с нормално тегло (5,179).

Единствено по-нататъшни проучвания са нужни, за да установят дали има такава корелация. Това противоречие поставя и редица други важни въпроси, които се нуждаят от разрешаване при болните със сепсис и затлъстяване, а именно: метаболизъм на антибиотиците, хранене, оводняване и вентилиране по време на критичното състояние.

**Роля на медицинското обслужване като фактор**

**за развитието на сепсис**

Значителен процент от случаите на сепсис са в резултат на инфекции придобити в обществото. Сериозен проблем обаче се оказват и тези свързани с медицинското обслужване, във връзка с нарастващия брой медицински манипулации.

В нашето проучване установихме, че действително не е малък броя на болните с медицинско обслужване и свързаните след това инфекции. От всичките ни пациенти, общо 82, при 45 (54.9%) от тях имаше данни за медицинско обслужване в последните 30 дни. При 16 болни (35.6%) се обсъди сепсис свързан с медицинското обслужване.

За групата на инфекциите без сепсис, само 25 (68%) от тях са получили здравна помощ (включваща манипулации) за последния месец, докато при септичните пациенти такива бяха 44% (20 болни) т.е. значителна част от тези с медицинско обслужване развиват сепсис (диаграма 12). Установихме, че при нашите болни честотата на сепсис, свързан с медицинското обслужване е 16 (35.6%), а на сепсис в хода на остра инфекция придобита в обществото – 29 (64.4%) (таблица 2 и диаграма 10). Общата смъртност при септичните ни болни бе 25 (55,5%), като повече от половината от тях - 19 (63.2 %) - екзитираха в първите 14 дни след поставяне на диагнозата (диаграма 11, 15, 16).

При ретроспективно проучване на CDC и партньори, публикувано в седмичен бюлетин за заболеваемост и смъртност (MMWR) през 2016 г., при проследяване на болни със сепсис се посочва, че 72% от тях са имали медицинско обслужване през последните 30 дни, а пневмонията е била водещата инфекция за сепсис. Тогава 58% от септичните болни се класифицират като сепсис свързан с медицинското обслужване, а останалите 42% - като сепсис свързан и инфекция придобита в обществото т.е. нямаща връзка с медицинско обслужване. Екипът класифицира случаите на сепсис като свързан с медицинското обслужване, ако покриват следните критерии:

* началото на септичната картина е документирана по-малко от три дни след постъпването в болница и има история за здравно обслужване през последните 30 дни. Авторите се опитват и да категоризират инфекцията, като започнала в социално заведение (хоспис, дом за стари хора и др.), в обществото или с неопределено място, зависещо от мястото от където болният е бил приет в болничното заведение.
* началото на сепсис е документирано след 3-ти ден от приемането в болница.

Според данните от това проучване, общата смъртност е била 26%, като само 11% от нея е за сметка на сепсис без предходно медицинско обслужване т.е. смъртността е по-висока при случаите на сепсис свързан с медицинското обслужване (191).

**Прогностични маркери за тежест на инфекцията без и със сепсис**

**и риск от летален изход**

**DNI и интерлевкин 8**

Едни от най-важните ни проследявани маркери в това проучване бяха DNI и интерлевкин 8.

DNI представлява автоматичен анализ на фракцията на незрелите гранулоцити, получена като разликата от фракцията на миелопероксидазните клетки – Eo и Ne, и фракцията на зрелите полиморфоядрени левкоцити т.е. представлява фракцията на незрелите гранулоцити в общата циркулация. Причината за избора на този индекс е простотата и бързината на самото изследване – в рамките на минути, ниската му цена, а същевременно възможностите и ползите, които предлага се оказват лесно приложими. Ние искахме да установим, дали DNI може да бъде диагностичен и прогностичен маркер при инфекции със сепсис, както и да се оцени предвидимост за смъртност.

Според систематичен обзор и метаанализ изготвен от Parc J.H. и екип (2017 г.), при здравите индивиди сумата от Ne и Ео е почти равна на броя на полиморфонуклеарните клетки. Обаче при инфекции, в резултат на повишаващия се брой незрели неутрофили, метамиелоцити, промиелоцити и миелоцити, намалява процентът на PMN клетки, изброени в канала за ядрени плътности. Така разликата между общия % (Ne + Ео) и PMN нараства т.е. с развитието на инфекция/сепсис, DNI нараства значително (165).

Този показател се оказа повишен при болните ни със сепсис и септичен шок. Докато при инфекциите без сепсис, неговите средни стойности за първи ден бяха 0.45%±1.21%, при септичните пациенти без шок (II група) – 3.5%±4.7%, а при групата на септичния шок (III група) – 7.90%±11.6% (таблица 3).

За анализ на предвидимостта за развитието на сепсис, методът на мултиноминалната логистична регресия показа, че DNI е значим маркер за определяне на тежестта на инфекцията. DNI има предвидимост около 7% за развитието на инфекция без сепсис (Exp(B)=0.752, р=0.007), но тази предвидимост нараства значително при развитието на сепсис без шок - 32% (Exp(B)=1.329, р=0.007), както и при септичен шок - 43% (Exp(B)=1.430, р=0.001) (таблица 4).

При търсене на стойности за DNI над които може да се очаква развитие на сепсис (the best cut-off value), ROC анализът показа, че тази стойност е 1.4 % при 73% сензитивност и 87% специфичност (AUC 0.764, 95% CI 0.650-0.878, p=0.0001) (графика 5).

Нашето проследяване получи резултати, подобни на Seok Y. и съавтори. През 2012 г. техният екип е проучвал този маркер като диференциално диагностичен и като прогностичен такъв при септични пациенти. Тогава колективът получава средни стойности за DNI – 0.8% за пациентите със SIRS, 3.4% - за пациентите със сепсис и 18.6% - за тежък сепсис, а граничната стойност над която се развива сепсис (the best cut-off value) е била 2.7% (185).

Получените тогава стойности са подобни или малко по-високи от получените при нас. Ние обясняваме това от една страна с различните критерии за сепсис през 2012 г. и сега – 2016-2018 г. (SEPSIS-3). Тогава пациентите със сепсис са били категоризирани в три групи (SIRS, сепсис и тежък сепсис), а не в две (сепсис и септичен шок), според сегашните критерии. По този начин тогава се разделят и осредняват стойности на DNI за три отделни групи, индексът е по-висок, колкото по-тежко е състоянието и колкото по-рано се изследва в хода на сепсиса. Факт със съществено значение за стойностите на DNI е и моментът на улавяне на инфекцията. Никъде в досега изнесените данни за този показател не е уточнено началото на инфекцията и деня, когато се изчислява индекса. От друга страна, броят пациенти също би дал отражение на тези резултати. С други думи, след приемане на новите критерии за сепсис, през 2016 г. (SEPSIS 3), няма аналогично проучване.

Екипът на Parc J.H. (2017 г.) провежда метаанализ с оглед използването на DNI като предиктивен маркер за инфекция и сепсис. Техните резултати сочат сензитивност - 67% (95% CI 0.62-0.71, I 2 = 86.0%) и специфичност – 94% (95% CI 0.94-0.95, I2 = 92.8%), а ROC анализът показва стойности под 0.89. Като прогностичен фактор за смъртност при инфектирани пациенти, DNI показва сензитивност 70% (95% CI 0.56-0.81, I2 = 0.0%) и специфичност 78% (95% CI 0.73-0.83, I2 = 26.6%), докато ROC кривата показва стойности под 0.84. С други думи, с това само се потвържава нуждата от по-нататъшни проучвания (165).

В друго проследяване Zanaty O. и съавтори (2012 г.) търсят отново в DNI прогностичен маркер за смъртност. Те сравняват стойности за DNI, лактатен клирънс на 6-ти час, SOFA скор и ДИК скор на преживели и починали болни със сепсис. Получените средни стойности на DNI за преживели са 5.2%±1.2%, респективно 19%±3.2% – за починали, р=0.0001.По същия начин DIC скорът е бил сигнификантно по-висок при починалите болни (58.8% срещу 30.5%, р=0.005). Те посочват стойност за DNI 5.7% като критична за развитието на сепсис (the best cut- off value). Лактатен клирънс на 6-ти час при преживелите е 14.7%±7.1%, респективно 36.4%±12.1% за починали. В заключение обсъждат, че DNI корелира строго със SOFA score и със смъртността и че този индекс може да се използва като ранен диагностичен и прогностичен маркер за диагноза на септични пациенти, както и за стартиране на по-ранно и агресивно лечение (222).

За разлика от тяхното проучване, при нашите болни DNI (вкл. с протеин С) не показа значимост като прогностичен маркер за смъртност (R2=0.147, р=0.76), а само като маркер за предвидимост на сепсис (таблица 4 и 30).

Проучванията върху DNI до този момент са ограничени, обхващат отделни центрове с малки групи пациенти и само по-нататъшни усилия в тази насока ще доведат до по-достоверни резултати.

В търсене на причината за промяна на DNI, използвахме и друг маркер - интерлевкин 8. Опитахме се да намерим корелации между тях и някои от останалите проследявани маркери. Нашите резултати показаха, че IL8 се синтезира и освобождава в значителни количества по време на сепсис. Така при септичните ни пациенти, стойностите на интерлевкин 8 бяха средно между 6-10 пъти (в тежките случаи със скоротечна смърт - над 30 пъти) по-високи в сравнение с тези при инфекциите без сепсис (таблица 8). Проведеният корелационен анализ установи силна положителна връзка между по-високите нива на IL 8 и развитието на сепсис (r=0.461, p=0.0001).

Анализът на Pearson показа и силна корелация между IL 8 и DNI (r=0.575, р= 0.0001), което потвърждава, че нарастването на двата показателя е успоредно при развитието на сепсис (таблица 13).

Освен това, статистически значима и отрицателна е връзката между IL 8 и органната недостатъчност (r= -0.245, р=0.039). Подобна е и връзката между органна недостатъчност и DNI (r= -0.302, р=0.008) (таблица 14). Нарастването на IL 8 и DNI е свързано със задълбочаване на органните поражения, влошаване на състоянието и развитието на сепсис. В нашето проследяване най-честият орган ангажиран в хода на сепсис се оказа бял дроб (r= -0.437, р=0.0001). В 90% от случаите той е бил засегнат като единствен или придружен и от други органни дисфункции – бъбречна, чернодробна или хематологична увреда (таблица 15).

Освен върху тежестта на инфекцията, влиянието върху DNI и органните поражения, IL 8 има отношение и към смъртността. Проучването ни намери силна корелация с леталитета. Установихме, че колкото по-високи са нивата на IL 8, толкова по-рано настъпва неблагоприятния изход и с по тежки усложнения (r= -0.422, р=0.045) (таблица 11).

Проведохме t-тест (за сравняване на средни стойности на две независими извадки) при сравняване на преживели и починали - за контролната ни група и групите на сепсис. Намерихме статистически значими по-високи стойности на IL 8 при починалите в сравнение с преживелите от сепсис (t- test: −1.703, р<0.054). По-високи и сигнификантно значими средни стойности на IL 8 имаше и за групата на септичните в сравнение с тази на несептичните болни (t test: 3.537, р<0.001) (таблица 9 и 10).

Подобни резултати публикуват Yousef А.А. и екип (2014 г.), които са проследявали нива на IL 8 при критично болни пациенти, но допълнително са изследвали и генетичен полиморфизъм. Те стигат до извода, че между починалите и преживели болни със сепсис има статистическа разлика в нивата на IL 8 (t-test: −16.003, р<0,001), като починалите са със сигнификантно по-високи стойности на IL 8. По същия начин те намират и сигнификантна разлика в средните стойности на IL 8 между септичните и несептични болни (t test: 12.139, р <0.001) (221).

Друг изследователски екип на Biron С. още през 1997г. намира връзка между високите нива на IL 8 и лактат при сепсис. Те установяват и корелация между високите нива на IL 8 и смъртността (29).

Екипът на Park К.J.(2016г) търси и установява връзка между IL 8 и многоорганната недостатъчност. Те проследяват Ендотелин 1 и IL 8 като прогностични маркери за смъртност при сепсис (165).

Проучване на Kraft R. и екип през 2015 г. публикува данни за корелация между високи нива на интерлевкин 8 , МОН, сепсис и смъртност при болни след изгаряния (112).

В обобщение може да се каже, че интерлевкин 8 е важен цитокин в патогенезата на сепсис. Той е един от първите и ключови маркери във възпалителния процес и откриването на нови връзки ще повлияе насоките за търсене на подходящо лечение, насочено към различни етапи в патогенезата на сепсис.

**Лактат и лактатен клирънс**

Лактат и лактатен клирънс са други показатели, използвани при нашите пациенти с диагностична и прогностична стойност. В литературата са описани проследявания на лактат и изчисляване на LC на 0-6-8-12-24-72-ри час със сигнификантни различия между тези часове при преживели и/или респективно без сигнификантни разлики при фатален край.

LC 0-6 при пациенти със сепсис е по-висок при преживели, отколкото при тези със смъртен изход, т.е. подобреният LC в първите часове показва подобрение и по-благоприятен изход (76, 138, 156).

Проведеният дескриптивен анализ при нашите пациенти показаха, че има значителни разлики в стойностите на лактат на 0., 6. и 24-ти час, както и в изчислените лактатни клирънси при трите проследявани групи.

При сравняване на стойностите на лактат на 0., 6. и 24-ти час при всички септични пациенти, в зависимост от изхода им – преживели и починали, установиме, че на 6-ти и 24**-т**и час разликите в средните стойности при починали са значително по-високи. Проведения t тест за независими извадки показа статистически значима разлика в нивата на лактат на 6-ти и 24-ти час между преживели и починали (t= -2.235; р<0.05 и t= -2.521, р<0.016) (таблица 18).

Регресионният анализ за преживяемост до 30-ти ден при проследяване на групите на инфекции без сепсис и със сепсис показа,че лактат е статистически значим предиктор на преживяемостта, като лактат на час 0 е с по-силна предиктивна сила (Exp(B)=0.141, p=0.0001), следван от лактат на 6-ти и 24-ти час (таблица 16).

Резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха и статистическа значимост по отношение на лактатния клирънс на 24-ти час като маркер за преживяемост (р<0.05) при сравняване на трите групи пациенти. Лактатен клирънс на 24-ти час показа най-голяма предвидимост за септичен шок (Exp(B)=6,965, р=0.014) и сепсис (Exp(B) =4.603, р=0.030). Има и значимост на LC24 по-отношение на предвидимостта на инфекциите, то тя процентно е много ниска – около 2% (Exp(B) = 0.217, р=0030 (таблица 17).

Данните от проведения ROC анализ за предвидимост на летален изход сочат по-добра предиктивна стойност за лактат на 0., 6. и 24-ти час, в сравнение с лактатните клирънси за 6. и 24-ти час. Предвидимостта за лактат на час 0 по отношение на леталитет е AUC 0.833 (95% CI 0.739-0.927, р=0.0001), за лактат на час 6 - AUC 0.843(95% CI 0.758-0.928, р=0.0001), а за лактат на 24-ти час - AUC 0.821(95% CI 0.728-0.915, р=0.0001 (таблица 19).

С малко по-различни от нашите резултати излизат през 2013 г. Marty P. и екип в свое проследяване на септични пациенти през първите 24 часа от престоя им в интензивното отделение. Те намират по-високи стойности за лактатен клирънс на 6. и 24-ти час при преживелите си пациенти, като с най-добра предиктивна стойност за смъртност до 28-ми ден е LC24 (AUC =0.791; 95% CI 0.6-0.85). Регресионният анализ открива и връзка на LC24 с преживяемостта - *p*=0.047 (odds ratio = 0.35, 95% CI, 0.01-0.76) (138).

През 2014 г. е проведен систематичен обзор и метаанализ от [Zhang Z](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Zhang%20Z%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24797375). и екип. Те установяват много противоречиви резултати по отношение на прогностичната стойност на LC като маркер за смъртност. Сензитивността варира от 0.45 до 0.97, а специфичността от 0,52 до 0,84. Според техните анализи, сензитивността и специфичността на LC като прогностичен маркер за смъртност са били съответно 0.75 (95% CI, 0.58-0.87) и 0.72 (95% CI, 0.61-0.80) (223).

Получените от нас резултати намират по-добра предиктивна стойност за лактат на 0., 6., 24-ти час и LC24 като маркери за преживяемост. Лактатните клирънси за останалите часове не са сигнификантно значими. Нашите резултати са подобни на част от публикуваните до момента такива и са в подкрепа на тезата, че изходните и проследяваните нива на лактат в хода на лечението при сепсис са от съществено значение по отношение на прогнозата. Още през 2012г. лактатът е залегнал в насоките за ранно ориентирана терапия при септични болни. При последната ревизия през 2018 г. (International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2018) този показател вече задължително се проследява в хода на лечението и реанимационните мерки зависят от неговите нива. Изследва се още от първия час и показва до колко ефективно е първоначалното лечение. Рандомизирани проучвания сочат сигнификантно по-ниска смъртност при ранна лактат-ориентирана терапия (124).

**DNI/alb и CRP**

Данни за съотношението DNI/alb за първи път бяха публикувани през 2015 г. от екип на Hwang Y.J. като прогностичен маркер за смъртност при септични пациенти. Те проследяват този индекс на 1-ви и 4-ти ден, като го свързват с по-висока смъртност на ден 1. при DNI/alb>8,4 (HR 2.5; 13.95% CI – 0.950-6.64, p=0.05) и DNI/alb>6.4 на ден 4 (HR 2.953, 95% CI – 1.033-8.441, p<0.001) (96).

В нашето проучване, подобно при екипа на Hwang Y.J., използвахме този индекс за оценка на тежестта на инфекциите и за разграничаване септичните пациенти. Резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха статистическа значимост, но ниска предвидимост. Съотношението DNI/alb показа статистическа значимост като диагностичен маркер за сепсис и септичен шок. Тежестта на предвидимостта з развитието на сепсис и летален край е около 47% (Exp(B)= 1.464, р=0.002) и около 7% - за групата на инфекции без сепсис (Exp(B)=1.069, р=0.002) (таблица 5).

Така ние смятаме, че при септичните пациенти този индекс може да се прилага и проследява във времето като маркер за влошаване. Всяко нарастване на индекса ще показва задълбочаване на инфекцията и увеличаване на риска от смъртен изход.

Като прогностичен маркер за сепсис и септичен шок използвахме и CRP, въпреки че за този показател има много проучвания в различни области на медицината.

Получените средни стойности при трите проследявани групи показаха, че има значителна разлика при болните със сепсис, септичен шок и групата на инфекциите. Така при сепсис средната стойност е близо 2 пъти по-висока от тази на групата на инфекции без сепсис. При септичен шок това увеличение е близо три пъти.

Нашата цел бе да изчислим и до каква степен в зависимост от стойности на СRP може да се разграничат инфекции без сепсис от тези със сепсис. Резултатите от мултиноминалната логистична регресия показаха, че CRP е сигнификантно значим маркер за диагностиката на инфекции, но показва около 10% предвидимост при развитието на сепсис, (Exp(B)=1.016, р=0.0001) и септичен шок (Exp(B)=1.017, р=0.0001). Подобна е и предиктивната стойност при групата на инфекции без сепсис (Exp(B)=0.984, р=0.001) (таблица 6 и 7).

На следващ етап бе проведен ROC анализ за разкриването на септични пациенти т.е. над какви стойности на CRP може да се предвиди сепсис. Направихме ROC анализ, а резултатите от ROC кривата сочат, че при стойности на СRP над 135 mg/l (the best cut-off value|, със 82% сензитивност и 76% специфичност, може да се предвиди сепсис (AUC 0.885, 95% CI 0.813-0.956, р=0,0001) (графика 1).

CRP има силна положителна връзка с IL8(r=0.453, р=0.0001)(таблица 13).

До момента има публикувани данни за корелация на CRP и IL6. Известно е, че синтезата на CRP се отключва от IL6, който се експресира от моноцити/макрофаги. Покачване нивото на IL6 е един от най-ранните маркери на възпалението и се позитивира 2-3 часа след началото на инфекцията. CRP започва да се покачва 4-7 часа по-късно (след IL6) и достига максимална стойност на 48-ми час, а плазменият му полуживот e 19 часа. Когато стимулът за повишен синтез бъде напълно прекратен, тогава и концентрацията на циркулиращия CRP спада бързо. При нашите болни не сме търсили начало на повишение и спад на IL8, но установихме силна положителна корелационна връзка с CRP, т.е. с нарастване стойностите на IL8 се покачват и тези на CRP. Този факт дава известна светлина върху взаимоотношенията и регулацията в цитокиновата продукция и техния ефект върху различните клетки и органи. Проведените до момента проучвания за IL6 и нашите резултати за връзка на CRP и IL8, ни карат да предположим, че съществува положителната корелация между IL6 и IL8, както и между IL 6 и DNI.

През 2013 г. [Dobrzycka B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Dobrzycka%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24197277). и екип работят върху промените в стойностите на IL6, IL8 и CRP, и свързват високите им предоперативни стойности с намалената преживяемост и с по-лошата прогноза при яйчников карцином (P = 0.003, P = 0.035, P = 0.046) (50).

През 2011 г., работейки с фебрилни неутропении при деца с неопластични заболявания и проследяване на промените в нивата на IL8, CRP и PCT (прокалцитонин), екипът на [Miedema K.G](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Miedema%20KG%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=20803037). достига до извода, че IL8 и PCT са по-надеждни от CRP като прогностични маркери при бактериална инфекция при този контингент (143).

Разбира се, всяко едно ново проучване води до затвърждаването или разгадаването на сложните взаимоотношения при тежките инфекции, каквито са сепсисът и септичният шок, а това дава повече възможности за търсене на нови насоки в лечението.

**Коагулационни промени при сепсис и септичен шок**

**Протеин С**

Протеин С е важен модулатор на възпалителния и коагулационния отговор при сепсис. Той има антикоагулантен, противовъзпалителен, профибринолитичен и антиапоптозен ефект. Той инхибира продукцията на TNFα, IL6, IL8 и потиска неутрофилния хемотакс, като по този начин упражнява противовъзпалителен ефект. Нашата хипотеза бе, че промените в нивата на протеин С могат да бъдат индикатор за настъпващ сепсис и стойности, изследвани в самото начало на инфекциите ще бъдат информативни за диагнозата на септичното състояние. Данни от редица проучвания сочат, че ниските нива на циркулиращия протеин С корелират с повишена тежест на сепсис и смъртност (59, 61, 97, 220).

Очакванията ни бяха, че успоредно с DNI като маркер за сепсис, протеин С и антитромбин III може да имат връзка с тежестта на възпалението, и да се използват като диагностични или предиктивни маркери. За целта се проведе корелационен анализ на Pearson, който показва, че съществува силна връзка между протеин С, вида инфекция и DNI , както и между протеин С и тежестта на инфекцията.

Има силна положителна връзка между протеин С и тежестта на инфекцията т.е. с намаляване на стойностите на протеин С чувствително се влошава и състоянието към сепсис (r=0.563, p=0.0001), т.е. по-ниските стойности показват по-тежко състояние (таблица 20).

Корелацията между тежестта на инфекцията и DNI е също значима (r=0.363, p=0.001) и показва, че нарастването на DNI е свързано с развитието на сепсис.

Връзката между протеин С и DNI е средно силна и значима, но отрицателна (r= -0.302, p=0.007**)**, т.е. скачеността между двата маркера е в различни посоки. Нарастването на DNI върви успоредно с понижаване на стойностите на протеин С.

При търсене на корелация между протеин С и DNI като прогностични маркери за смъртност такава не се откри (R2=0.147, р= 0.762 (таблица 29)), въпреки че те са сигнификантно значими за развитието на сепсис и септичен шок. По същия начин проследихме и прогностичната стойност на протеин С и антитромбин III при сепсис и септичен шок и 30-дневната смъртност, но не получихме статистическа значимост (R2=0.159, p=0.725) (таблица 30).

Не се откри и статистическа зависимост между протеин С и IL8 (r= -0,220, р=0,062) по отношение развитието на сепсис, вероятно поради малкия ни брой пациенти (таблица 13).

Към момента няма данни или те са изключително ограничени и не са получили по-широко разпространение в литературата за връзката между DNI и протеин С, но смятаме че е въпрос на много кратко време да се появят такива. Нашите резултати само показват, че са нужни повече проучвания в това отношение.

**DIC score, DNI и AT III**

Според насоките на ISTH, (Тhe International Society on Thrombosis and Hemostasis), изчисляването на ДИК скор се препоръчва при пациенти със състояния, поставящи ги в по-висок риск от развитие на ДИК синдром, който води до сериозни усложнения и смърт. Такива състояния най-често са неоплазми и сепсис.

Нашата цел бе да потърсим връзка между промяната на ДИК скора и стойности за DNI, при които може да се очаква прогресия на инфекцията към сепсис. Установиха се две значими корелационни връзки. DNI има сигнификантно значима асоциативна връзка с вида на развилата се инфекция и тежестта на състоянието (r=0.363, р=0.001) (таблица 22).

Силна е и корелационната връзка между типаинфекция (със или без сепсис) и ДИК скора (r=0.608, p=0.0001), показваща нарастване на стойностите на ДИК скора при появата на сепсис (таблица 22).

При проследяване обаче на корелация между DNI и ДИК скора не се откри такава (r=0.212, р=0.078), както и не се установи връзка между DNI и отделните елементи на ДИК скора.

Проведеният ROC анализ за DNI и ДИК скор за стойности над които може с голяма вероятност да се приеме развитието на сепсис показа, че за DNI тази стойност е 1,4, при 73% сензитивност и 87% специфичност (AUC 0.764, 95% CI, 0.650-0.878, p=0.0001) (графика 5).

За ДИК скора - при набиране на 2,5 точки с голяма вероятност може да се очаква сепсис при 84% сензитивност и 76% специфичност (AUC 0.858, 95% CI 0.762-0.953, p=0.0001)(графика 6).

Друга асоциативна връзка се потвърди между АТ III и DNI по отношение на леталитет

(r= -0.338, p=0.003 (таблица 41)). Както протеин С, така и АТ III има участие в патогенезата на сепсис и разгръщането на ДИК синром.

Получената корелация потвърждава нашата хипотеза, че с повишаване стойностите на DNI по време на възпаление настъпва сепсис, с изчерпване на АТ III и нараства вероятността за летален изход.

Изчерпването на AT III по време сепсис е било установено години назад, когато са правени опити чрез субституиращо лечение да се повлияе точно този момент в патогенезата на сепсис, но бързо са получени неудовлетворителни резултати.

През 2016 г. екипът на Allingstrup M. прави метаанализ за ефекта от лечение с AT III при критично болни пациенти. Според техните резултати, тогава липсват достатъчно данни за ефикасността или вредата от заместителната терапия при тази група болни (12).

Въпреки че не открихме връзка между тоталния ДИК скор и смъртността, при детайлно сравняване на отделните параметри на DIC скора намерихме корелация с един от параметрите. Установихме връзка между протромбиновото време и леталитета до 30-ти ден (r=0.496, р=0.005).

Получените наши резултати са подобни на проучване на Nahm C.H. и съавтори, където се проследява тежестта на сепсис и се съобщава за сигнификантно по-високи стойности на DNI при тежките случаи, тези със смъртен изход, отколкото при преживелите. Те установяват, че при пациенти с DNI над 40% смъртността е по-висока – 78.9% и далеч надхвърля тази с DNI 5-10%. Високите стойности на DNI вървят успоредно и с различно разгънат синдром на ДИК. Честотата на ДИК синдром е сигнификантно по-висока (52.6%) при болните с DNI над 40%, отколкото тези с DNI между 5 и 10%, където тя е 11.5%. Изглежда, че има връзка между стойностите на DNI и параметрите, използвани за разкриване на ДИК синдром - протромбиново време, АТ ІІІ, брой тромбоцити, фибриноген, Д димер. Установена е корелация между смъртност и повишените нива на протромбиново време и DNI, отколкото останалите параметри на ДИК скора – aPTT,Thr, D- димер и AT III (149).

Друго проучване на Zanaty O.L. и екип (2012 г.), намира корелация между DNI и част от елементите на DIC скора (протромбиново време, Д димер, тромбоцити). Според техните резултати, DNI и DIC скора при починали са сигнификантно по-високи и имат връзка със смъртността (222).

За разлика от тях, при нас само протромбиновото време и АТ III имаха връзка със смъртността, което може да се дължи на различните критерии за подбор (при нашите пациенти няма такива с неопластични заболявания, където сепсисът и разгънатият ДИК синдром превалират), а от от друга страна, броят на нашите пациенти е твърде малък.

**Оценка на състоянието на болните чрез скалите SIRS и qSOFA**

Чрез оценка на болните по скалите SIRS и qSOFA, по отношение разграничаването на инфекции без сепсис от септични такива и проследяване на смъртността до 30-ти ден, нашето проучване показа статистически значими резултати.

При критериите за SIRS се отчете статистическа значимост по отношение на смъртността. Те имат 2.050 пъти вероятност да предвидят смъртния изход на пациента (р=0.004, 95% CI 1.255-3.349) (таблица 25).

При скалата qSOFA се отчете статистически значима предвидимост по отношение на смъртността, но с по-голяма вероятност. QSOFA скалата има 2.581 пъти вероятност да предвиди смъртността при пациентите със сепсис и септичен шок (р=0.0001, 95% CI 1.557-4.279) (таблица 26).

От получените резултати и двете скали имат над 80% прогностична стойност за смъртен изход до 30-ти ден (р< 0.0001, 95% CI) (графика 7 и таблица 28).

При SIRS критерии повече от 2.5 т., чувствителността е 91%, а специфичността – 40.5% (AUC 0.80, 95% CI-0.712-0.907). При qSOFA score по-голям от 1.5 т., чувствителността е 82.2%, а специфичността- 70.3% (AUC 0.85, 95% CI-0.770-0.934).

По отношение на болничния престой и стойност на двата скора не открихме статистическа значимост при пациентите от двете групи: инфекции без сепсис и със сепсис (t=0.761, p=0.449) (таблица 27).

След въвеждане на новите критерии за диагностика на септичните състояния, чрез използване на съкратения и пълен вариант на SOFA score, започнаха да се появяват публикации „за и против” за qSOFA или SIRS критериите за оценка на тези болни и по-точно дали qSOFA score е достатъчно информативен за разкриването на тежко болни пациенти в сравнение с критериите на SIRS. Според различни автори всяка една от скалите има по-голямо предимство пред другата и изникват противоречия, въпреки приетия консенсус.

При ретроспективно проследяване на 10 годишна кохорта, през 2018 г., екипът на [Khwannimit B](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Khwannimit%20B%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29127841). публикува данни, че SOFA score е с най-добра предиктивна стойност по отношение на смъртността (AUC 0.839), в сравнение с qSOFA (AUC 0.814, P=0.003) и SIRS (AUC 0.587, P<0.0001). Освен това, SOFA score има и най-добра предиктивна сила за смъртност в интензивното отделение и органната недостатъчност (106).

Goulden R. и съавтори показват резултати от ретроспективно проучване на кохорта при сравнение на qSOFA, SIRS и NEWS (National Early Warning Score) в Обединеното Кралство, като показатели за болнична смъртност. Според техните данни, NEWS (0.65, 95% CI 0.61- 0.68) и qSOFA (0.62, 95% CI 0.59-0.66) имат сходна предиктивна стойност (Р=0.18) и по-добра в сравнение със SIRS (P<0.001) (70).

Haydar S. и екип твърдят в тяхно проучване, че qSOFA score е по-добър прогностичен маркер за смъртност при сепсис, но определянето му в спешните отделения изисква повече време в сравнение със SIRS критериите. Те правят интересно проследяване при суспектни за сепсис пациенти и определят времето за което се изчисляват двата скора. Първоначално, при пристигане в спешното отделения посочват, че 94.5% от болните имат критерии на SIRS, докато само 58.3% срещат критерии на qSOFA. Средното време за получаване на резултати за SIRS е било 47.1 минути (95% CI 36.5–57.8), в сравнение с 84.0 минути (95% CI 62.2–105.8) за qSOFA score. Медианата (време) за поставяне на SIRS критерии е била 12 минути срещу 29 минути за qSOFA score. Разбира се нашият коментар тук е, че организацията на медицинската помощ и срещата с лекар в повечето високо развити страни е на различен принцип, затова и времето на определяне на qSOFA е толкова дълго, а реално са нужни само няколко минути при нашите условия на здравна помощ (86).

При систематичен обзор и метаанализ за използването на qSOFA score и SIRS критериите за разкриването на септични пациенти и предиктивност по отношение на смърт, друг изследователски екип на [Serafim R](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Serafim%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=29289687)., също през 2018 г., публикува данни за по-добрата чувствителност на SIRS критериите за сепсис (RR 1.32; 95% CI, 0.40-2.24; P < 0.0001; I2 = 100%), обаче qSOFA (RR 0.03; 95% CI, 0.01-0.05; P =0.002; I2 =48%) е по-добър предиктивен маркер за вътреболничната смъртност. Авторите отбелязват, че използването на двете скали ще осигури по-добър модел за начална терапия при пациентите със сепсис (185), мнение, което ние подкрепяме напълно, потвърдено и от нашите резултати. Смятаме, че действително qSOFA score има по-добра предиктивна стойност за разкриване на септични пациенти (AUC 0.85, 95% CI-0.770-0.934, р<0.0001), но пък при малък процент остават неразкрити сепсиси и точно тези болни, според критериите за SIRS, имат по 3 и 4 точки. Именно при тях трябва да се подържа високо ниво на съмнение за сепсис т.е. едно успоредното изчисляване на двата скора би довело до по-широко обхващане на септичните пациенти на по-ранен етап (таблица 23-26).

**Смъртност при сепсис и септичен шок**

Смъртността бе проследена при всички пациенти до 30-ти ден. Нашето проучване регистрира обща смъртност за пациентите със сепсис и септичен шок от 55.5% до края на първия месец. При субгрупов анализ на септичните пациенти – с и без шок, смъртността бе по-висока при септичния шок - 73.6% (14 починали) срещу 42.3% (11 починали). В 63.2% от случаите на сепсис и септичен шок леталният изход е настъпил в рамките на 14 дни, а останалите 20% - до 30-ти ден (диаграма 14-16).

Сред починалите болни преобладаваха мъжете. От общо 30 починали пациенти, 56% са мъже, 83.3% от тях са били със сепсис или септичен шок, а корелацията е статистически значима - диаграма 17 (r=0.354, р=0.055).

Намери се и слаба връзка между наднормено тегло и развитието на сепсис (r= 0.27, p=0.013), без да има корелация между наднормено тегло и затлъстяване и по-висок процент смъртност, вероятно поради малкия брой пациенти, включени в проучването (r=0.331, р=0.106) (диаграма 18).

Значителна част от болните със сепсис имаха консумация на алкохол над 100 мл концентрат дневно, но ние не открихме значима корелация по отношение развитието на сепсис/септичен шок или смъртност (r=0.027, р=0.808)(диаграма 19).

В 56% от случаите, починалите болни бяха на възраст над 71 години (диаграма 20). От придружаващите заболявания преобладаваше сърдечно-съдовата патология (45.7%), следвана от тази на захарния диабет, и/или в съчетание със сърдечно-съдово заболяване (14.2%) (диаграма 21).

От проследяваните биохимични показатели, имащи отношение към смъртността, установихме, че починалите болните със сепсис и септичен шок имат по-високи нива на лактат на 6. и 24-ти час в сравнение с преживелите (t= -2.235; р<0.05 и t= -2.521, р<0.016), а предиктивните стойности за лактат на час 0, 6-ти и 24-ти час по отношение на смъртен изход са статистически значими, съответно - AUC 0.833 (95% CI, 0.739-0.927, р=0.0001); AUC 0.843(95% CI, 0.758-0.928, р=0.0001) и AUC 0.821(95% CI, 0.728-0.915, р=0.0001) ( графика 2, 3 и 4).

Антитромбин III показа корелация с DNI по отношение на леталитет със статистически значими резултати и обратно пропорционална връзка между двата маркера (r= -0.338, p=0.003), т.е. с изчерпването на АТ III и повишаване на DNI смъртността настъпва по-бързо в хода на 30-дневното проследяване (таблица 29).

Протеин С и DNI са сигнификантно значими за развитието на сепсис и септичен шок, но те не се оказаха в корелационна зависимост като прогностични маркери за смъртност (R2=0.147, р=0.762) (таблица 30).

Интерлевкин 8 има отношение към тежестта на септичното състояние и органната недостатъчност, но значима е и корелацията му с леталитета. Оказа се, че колкото по-високи са нивата на IL 8, толкова по-бързото настъпва смъртния изход в хода на 30-дневното проследяване (r= -0.422, р=0.045) (таблица 29). Освен това, при всички починали септични болни стойностите на IL 8 бяха значително по-високи в сравнение с тези на преживелите (t= -1.703, p=0.054) (таблица 10).

Корелация открихме и между един от елементите на DIC score - протромбиновото време - при изчисляването на и смъртността (0.496, р<0.005), въпреки че нямаше статистически значима връзка между смъртността и самия DIC score като цяло.

Нашите резултати се припокриват с публикуваните до момента данни от големи мултицентрови проучвания за смъртност при септично болни пациенти.

При голямо ретроспективно проучване на CDC и партньори, средната възраст на пациентите със сепсис е 69 г., като 52% от тях са мъже. В 97% от случаите има коморбидност с поне едно заболяване. 35% от септичните пациенти са били със захарен диабет, а 32% - с кардиоваскуларни заболявания. Отново по техни данни, зачестяват случаите на сепсис след 50 години, но с рязко нарастване след 60 години. В 52% - 66% превалира мъжкият пол (191).

Друго голямо мултицентрово проучване на Brun-Buisson публикува резултати за смъртност при сепсис от 56% по време на престоя в интензивните отделения и 59% по време на болничния престой, като 27% от леталните случаи са в първите 2 дни, а в 77% - леталитета е до 14-ти ден (35).

За сравнение, леталитетът при нашите пациенти до 14-ти ден бе 63.2%, т.е. данните ни за смъртност са подобни, както и в по-големите мултицентрови проучвания.

Има редица проблеми, свързани с определяне честотата на смъртността, както и броя на случаите на сепсис по ред причини, свързани с кодирането от МКБ (Международна Класификация на Болестите) и липса на централизирана система за здравен статус на пациентите за средно и ниско развитите страни.

Леталитетът за развитите страни варира от 20% до 50%, а за септичния шок - от 24% до 41%, а при мултиорганна недостатъчност - той надхвърля 60-70%. Информацията е твърде различна за различните страни. Докато в САЩ общата смъртност за тежък сепсис (според старата класификация на сепсис) е 28%, то за Европа тази смъртност е 41% (63).

По данни на мултицентрово проучване в Обединеното кралство за периода 2001-2010 г. от Pherson D. и екип е трудно да бъде определена честотата на сепсис и свързаната с него смъртност. По статистика, в Англия 8,6% от починалите през 2010 г. са имали септично състояние, станало причина за летален изход, а 7% от септичните болни за периода 2001-2010 г. остават неразпознати и не стигат до болница (141).

Цитираните до момента проучвания за смъртност при сепсис и септичен шок са само една малка част от много други такива, посочващи значимостта на проблема и усилията, които трябва да се вложат за справянето му. Всички мерки, които са насочени към ранното установяване на сепсис, предприемане на своевременни действия по отношение на лабораторната диагностика и лечение ще допринесат за по-добра прогноза на болните, със значителен спад на смъртността и значително по-малко остатъчни последствия и травми за болния, преживял сепсис.

**VI. ИЗВОДИ**

1. Рисковите фактори за развитието на сепсис и септичен шок са

наднормено тегло и затлъстяване.

1. Честотата на сепсис свързан с инфекция придобита в обществото е 64.4% (29 болни), а този придобит в хода на медицинското обслужване е 35.6% (16 болни).
2. Маркерите DNI, отношението DNI/серумен албумин, IL8, С реактивен протеин и протеин С могат да бъдат използвани като предиктивни маркери за развитие на сепсис.
3. Починалите със сепсис болни имат сигнификантно по-високи нива на лактат до 24-ти час и по-нисък лактатен клирънс в сравнение с преживелите. Лактатът на 0., 6., 24-ти час и лактатен клирънс на 24-ти час са маркери за преживяемост.
4. IL8 е надежден показател с висока предвидимост за развитие на сепсис и риск от летален изход. Високите му нива се свързват с органната недостатъчност и смъртността. Съществува положителна висока корелация между стойности на IL8, CRP и DNI. Белият дроб е най-често засегнатия орган в корелация с IL8.
5. С развитието на сепсис и септичен шок нарастват DNI и DIC score успоредно с изчерпване нивата на протеин С.
6. Скалите SIRS и qSOFA имат над 80% прогностична стойност за смъртен изход до 30-ти ден при септичните пациенти, но с по-добра предиктивност за qSOFA score.
7. По-висока смъртност при сепсис и септичен шок се наблюдава при възраст над 71 години, мъжки пол, с най-често придружаващо заболяване - хипертонична болест, исхемична болест на сърцето или захарен диабет. Антитромбин III, протромбиново време и IL8 са предиктивни маркери за летален изход.



**VII. ПРИНОСИ НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

**Приноси с научно-теоретичен характер**

* За първи път в България DNI се използва като маркер за сепсис и септичен шок.
* За първи път в България се прави корелация между DNI, IL8 и протеин С като маркери за сепсис и септичен шок и прогноза за смъртност.
* След приемането на новите критерии за разкриването на сепсис през 2016 г., когато SIRS критериите са изместени от скалата SOFA , няма аналогично проучване в страната за сравнение между двата скора.

**Приноси с научно-практичен характер**

* Определянето и проследяването на DNI, протеин С и антитромбин III в рутинната практика при пациенти суспектни за сепсис може да доведе до по-навременна диагностика на сепсис и своевременно стартиране на адекватно лечение.
* Предложеният алгоритъм за поведение при суспектни за сепсис пациенти ще фокусира съзнанието на специалистите към този сериозен медицински проблем. По този начин ще допринесем за решаването му и ще бъдем част от кампанията на СЗО за „Свят свободен от сепсис”.

**Приноси с потвърдителен характер**

* Наднорменото тегло и затлъстяването са сред основните рисковите фактори за развитието на сепсис и септичен шок.
* Високите нива на IL8 се свързват с органната дисфункция и смъртността, а антитромбин III е предиктивен маркер за леталитет.
* Скалите SIRS и qSOFA имат висока прогностична стойност за смъртен изход до 30-ти ден при септични пациенти, но с по-добра предиктиван стойност за qSOFA скора.
* Мъжкият пол, възраст над 71 г., сърдечно-съдовите заболявания и захарният диабет са сред рисковите фактори за смърт при сепсис и септичен шок.

**VIII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Нашето проучване установи, че рисковите фактори за развитието на сепсис и септичен шок са наднормено тегло и затлъстяване. Маркерите DNI, отношението DNI/серумен албумин, IL 8, С реактивен протеин и протеин С могат да бъдат използвани като предиктивни маркери за развитие на сепсис.

Починалите със сепсис болни имат сигнификантно по-високи нива на лактат до 24-ти час и по-нисък лактатен клирънс в сравнение с преживелите. Лактатът на 0., 6., 24-ти час и лактатен клирънс на 24-ти час са маркери за преживяемост.

IL8 е надежден показател с висока предвидимост за развитие на сепсис и риск от летален изход. Високите му нива се свързват с органната недостатъчност и смъртността. Белият дроб е най-често засегнатия орган в корелация с IL8.

С развитието на сепсис и септичен шок нарастват DNI и DIC score успоредно с изчерпване нивата на протеин С.

По-висока смъртност при сепсис и септичен шок се наблюдава при възраст над 71 години, мъжки пол, с най-често придружаващо заболяване - хипертонична болест, исхемична болест на сърцето или захарен диабет.

Антитромбин III, протромбиново време и IL8 са предиктивни маркери за летален изход.

Чрез проведеното проследяване се опитахме да насочим вниманието на специалистите към един изключително сериозен медицински проблем, а именно късната диагноза на сепсис. За жалост това състояние се подценява, а колкото по-навременно лечение се започне, шансът за успех е по-голям. Ранното лечение е превенция на смъртен изход и намалява риска от дълготрайни последствия. По-широкото използване на DNI, както и изчисляването на критериите за SIRS, qSOFA score и SOFA score в предложения алгоритъм за поведение в тази научна разработка ще допринесат за действително ранно обхващане на септичните болни и стартиране на ранно лечение съгласно International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2018.

**IХ. СПИСЪК С ПУБЛИКАЦИИТЕ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД**

**Публикации**

* Какво знаем за грипа? – лесна диагноза с много поражения, Пенева П., Радков Й., Янков К., Торакална медицина, 2016, 8/1/:44-57
* Актуални аспекти в терминологията и диагностиката на сепсис, Пенева П., Радков Й., Янков К. Торакална медицина, 2017,9/3/:48-59
* Сепсис – страх и реалност, П. Пенева, К. Янков, Й. Радков, сп. „Наука Пулмология”, 2018,2,19-25
* Делта неутрофилен индекс и интерлевкин 8 като прогностични и предиктивни маркери за развитието на сепсис, П. Пенева, С. Николова, К. Янков, Й. Радков, Я. Бочева, Л. Иванова, Торакална медицина, 2018,X,1,1:15

**Участия в научни конференции**

* Делта неутрофилен индекс и интерлевкин 8 като прогностични и предиктивни маркери за развитието на сепсис, П. Пенева, С. Николова, К. Янков, Й. Радков, Я. Бочева, Л. Иванова, Седми конгрес на българското дружество по белодробни болести 18-21 Октомври 2018, к.к. „Златни Пясъци“

**Участия в международни конгреси**

* Association between Delta neutrophil index and Interleukin 8 in septic patients, P.Peneva1, S. P.Nikolova2 , K.Yankov1, J. Radkov1, Y. Bocheva3, L. Ivanova3 , Р 022, Pneumo Update Europe 2018, 5-th European Congress in Pneumology, Budapest, 15-16 June 2018

**Благодарности**

На научния ми ръководител, доц. д-р К. Янков, д.м., за подкрепата и идеите за това проучване

На научния ми консултант, доц. д-р Й. Радков, д.м., за съдействието и насоките в осъществяването на този проект

На гл. ас. Силвия Николова, д.м., за статистическата обработка на данните

На доц. д-р Яна Бочева, д.м., д-р Янчо Петров и целия екип на Клинична лаборатория за извършените лабораторни изследвания

На доц. д-р Лилия Иванова, д.м.

На целия екип на ОИЛНВ за подкрепата

На семейството ми