ПЕРВИЧНАЯ ДИАГНОСТИКА СЕПСИСА У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПО ПОВОДУ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ: СРАВНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ SIRS И SOFA

Курмуков И.А., Кашия Ш.Р., Обухова О.А., Пронина А.М.,
Юнаев Г.С.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва, Россия

Контактная информация:
Курмуков Илдар Анварович
ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
Каширское шоссе, д. 23,
Москва, Россия, 115478
E-mail: kurmukovia@gmail.com

Статья поступила в редакцию 02.05.2017
и принята к печати 23.05.2017.

Резюме

Актуальность: Сепсис, осложняющий противоопухолевое лечение, оказывает существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Быстрая диагностика является ключевым фактором уменьшения летальности при сепсисе. Для этого используются как критерии, основанные на наличии синдрома системной воспалительной реакции (SIRS), так и основанные на появлении органных нарушений у пациентов с инфекционным заболеванием (SOFA).

Цель исследования: Определение полезности критериев SIRS и SOFA при их использовании в качестве скрининга сепсиса у больных, получающих противоопухолевую терапию по поводу распространенных злокачественных опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования: Когортное ретроспективное исследование основных операционных характеристик методов диагностики сепсиса основано на результатах лечения 102 онкологических пациентов с инфекцией и различными осложнениями химиотерапии.

Результаты исследования: Сепсис был определен как достоверный у трети пациентов с инфекционными осложнениями. Чувствительность критерия SIRS составила 0,79 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,63-0,90), специфичность 0,41 (ДИ 0,30-0,53), точность теста 0,54 (ДИ 0,40-0,68). Чувствительность критерия SOFA составила 0,85 (ДИ 0,70-0,94), специфичность 0,68 (ДИ 0,56-0,76), а точность теста 0,74 (ДИ 0,60-0,85).

Заключение: Чувствительность критериев SOFA по выявлению сепсиса у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение, близка к чувствительности критериев SIRS при заметно более высокой специфичности и прогностичности. В связи с этим использование критерия SOFA у таких пациентов представляется в настоящее время более полезным.

Ключевые слова: онкология, сепсис, операционные характеристики диагностического теста.

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2017; 4 (2): 46–51.

PRIMARY DIAGNOSIS OF SEPSIS IN PATIENTS RECEIVING MEDICINAL TREATMENT FOR ONCOLOGICAL DISEASE: COMPARISON OF SIRS AND SOFA CRITERIA

Kurmukov I.A., Kashiya Sh.R., Obukhova O.A., Pronina A.M., Yunaev G.S.

Federal State Budgetary Scientific Institution «N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center» of the Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Corresponding author:

Kurmukov Ildar Anvarovich
N.N. Blokhin RCNC
Kashirskoe sh., 23
Moscow, Russia, 115478
E-mail: kurmukovia@gmail.com

Received 02 May 2017; accepted 23 May 2017.

Abstract

Introduction: Sepsis as a complication of chemotherapy has significant negative impact on life duration and cancer treatment cost. Immediate diagnostics is a key factor in reducing sepsis related mortality. Criteria based on systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sequential organ failure assessment (SOFA) are used for sepsis diagnosis alternatively.

Objective: determination of the usefulness of SIRS and SOFA criteria as screening for sepsis in patients receiving antitumor therapy for advanced malignant tumors.

Materials and methods: A cohort retrospective study of the main operational characteristics of diagnostic methods for diagnosis of sepsis is based on the results of treatment of 102 cancer patients with infection and various chemotherapy-association complications.

Results: Sepsis was defined in 33% of patients with infectious complications. The sensitivity of SIRS criteria was 0.79 (95% confidence interval (CI) 0.63-0.90), specificity 0.41 (CI 0.30-0.53), test accuracy 0.54 (CI 0.40-0.68). The sensitivity of SOFA criteria was 0.85 (CI 0.70-0.94), specificity 0.68 (CI 0.56-0.76), test accuracy 0.74 (CI 0.60-0.85).

Conclusion: The sensitivity of the SOFA criteria for the detection of sepsis in patients receiving antitumor treatment is close to the sensitivity of the SIRS criteria with significantly higher specificity and predictive value. In this regard, the use of the SOFA criteria in such patients seems more useful.

Key words: oncology, sepsis, operational characteristics of the clinical diagnosis.

For citation: Translyatsionnaya meditsina = Translational Medicine. 2017; 4 (2): 46–51.

Список сокращений:

ДИ – 95% доверительный интервал;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

ССБР – синдром системной воспалительной реакции;

SIRS – systemic inflammatory response syndrome;

SOFA – sequential organ failure assessment.

Введение. Инфекционные осложнения противоопухолевого лечения и, в особенности, наиболее

тяжелое их проявление – сепсис – оказывают существенное негативное влияние на продолжительность жизни и стоимость лечения онкологических больных. Успехи в лечении пациентов с сепсисом в последние два десятилетия оказались связаны с реализацией трех относительно самостоятельных задач: быстрым выявлением пациентов с сепсисом, ранним назначением эффективного противомикробного средства, адекватной состоянию пациента сопроводительной (заместительной, симптоматической) терапии [1].

Быстрая диагностика сепсиса и, как следствие, быстрое начало соответствующего лечения, является ключевым фактором уменьшения летальности [2]. В настоящее время задача первичной диагностики сепсиса решается использованием формализованных критериев непосредственной диагностики, основными требованиями к которым считают простоту получения исходных данных, однозначность интерпретации и высокую чувствительность [3, 4].

У онкологического больного непосредственная диагностика сепсиса затруднена тем, что такие важные причины развития критического состояния в онкологии, как системная инфекция (сепсис), тяжелая лекарственная токсичность и прогрессирование опухолевого заболевания (с системными расстройствами) могут иметь схожие клинические проявления. Другими словами, проявления системного воспаления (в том числе в виде синдрома системной воспалительной реакции – SIRS, systemic inflammatory response syndrome), долгое время лежавшего в основе диагностики сепсиса [5, 6], часто имеются у пациентов с распространенным опухолевым заболеванием вне какой-либо существенной связи с инфекцией. С другой стороны, как противоопухолевое лечение, так и проявления некоторых злокачественных опухолей, могут вызывать ареактивность, не позволяя проявиться важным симптомам инфекционных осложнений (например, лейкоцитозу или гипертермии), традиционно использовавшимся для диагностики сепсиса по критериям SIRS. В начале 2016 года были опубликованы новые критерии ранней диагностики сепсиса, основанные на появлении органных нарушений у пациентов с инфекционным заболеванием (осложнением) [4]. Эти критерии, по-видимому, обладают высокой чувствительностью и достаточной специфичностью в общей популяции больных. Однако у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, и признаки органной дисфункции, ставшие основой новых критериев диагностики сепсиса, могут выявляться вне всякой связи с инфекцией [7, 8].

Целью нашего исследования стало определение полезности критериев SIRS и SOFA при их использовании в качестве скрининга ранней диагностики сепсиса у больных, получающих противоопухолевую терапию по поводу распространенных злокачественных опухолевых заболеваний.

Материалы и методы исследования. Когортное ретроспективное исследование проведено в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) №4 Отдела функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России. Как правило, в ОРИТ №4 поступают пациенты с осложнени-

ями опухолевых заболеваний или противоопухолевого лекарственного лечения.

Источники информации. Данные, необходимые для проведения исследования, были получены из двух источников: электронной базы ОРИТ №4 и архива («бумажного») историй болезней ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина».

Методология исследования. Выявление пациентов, имевших ко времени поступления в ОРИТ какие-либо инфекционные осложнения, и пациентов с инфекционными осложнениями, диагностированными во время наблюдения в ОРИТ, проведено по электронной базе ОРИТ №4. Электронная база ОРИТ №4 представляет собой совокупность результатов анализов, записей результатов обходов, осмотров дежурного врача и консультаций приглашенных специалистов, назначений лекарственных препаратов и листов наблюдения в реанимации, относящихся к периоду пребывания пациента в ОРИТ №4. Все эти сведения внесены в информационную систему для отделений реанимации и интенсивной терапии «ИНТЕРИС» и сохраняют на выделенном (серверном) персональном компьютере. Для защиты от непреднамеренных изменений записей для входа в информационную систему используются индивидуальные пароли; данные регулярно архивируются и дополнительно сохраняются в виде таблиц Excel. Кроме того, все записи распечатываются и сохраняются в историях болезней пациентов. Электронная база ОРИТ №4 ведется в течение последних 10 лет.

В марте-августе 2016 г. исследователями был проведен ретроспективный анализ данных электронной базы отделения за период с октября 2014 по июнь 2015 гг. Первичными критериями отбора были: возраст старше 18 лет, наличие распространенной опухоли (3-4 стадии), противоопухолевое лекарственное лечение в предшествующие госпитализации 6 недель, отсутствие хирургических вмешательств в предшествующие госпитализации 6 недель. Исследователи выбирали соответствовавших критериям поиска пациентов путем сплошного просмотра записей в электронной базе данных, относившихся к исследуемому периоду, используя ключевые слова: «сепсис», «септицемия», «септический шок», «инфекция», «инфицирование», «пневмония», «холангит», «менингит», «фебрильная нейтропения», «гипертермия», «лейкоцитоз», «лейкопения». Из отобранных таким образом записей были исключены данные, относившиеся к пациентам, не соответствовавшим критериям первичного отбора. Одновременно, при наличии соответствующих критериев, устанавливался диагноз «сепсис по SIRS» [6] и «сепсис по SOFA» [4].

Таблица 1. Результаты определения чувствительности, специфичности и точности формализованных критериев при диагностике сепсиса у 102 нехирургических онкологических пациентов с инфекционными осложнениями

Рассчитанные параметры («достоверный сепсис» у 34 из 102 пациентов с инфекцией)	Сепсис по критериям SIRS	Сепсис по критериям SOFA
Истинно-положительный диагноз	27	29
Ложно-положительный диагноз	40	22
Ложно-отрицательный диагноз	7	5
Истинно-отрицательный диагноз	28	46
Чувствительность критерия	0,79 (ДИ 0,63-0,90)	0,85 (ДИ 0,70-0,94)
Специфичность критерия	0,41 (ДИ 0,30-0,53)	0,68 (ДИ 0,56-0,76)
Точность теста	0,54 (ДИ 0,40-0,68)	0,74 (ДИ 0,60-0,85)
Прогностическая ценность положительного результата	0,403 (40%)	0,569 (57%)
Прогностическая ценность отрицательного результата	0,8 (80%)	0,902 (90%)

На следующем этапе исследования из архива РОНЦ были получены истории болезней всех пациентов с инфекционными осложнениями, выявленных по электронной базе ОРИТ №4. Это позволило дополнить сведения о пациентах информацией, полученной уже после перевода из ОРИТ №4, в том числе результатами бактериологических, а в некоторых случаях и патологоанатомических исследований. Регистрация полученных данных проводилась в таблицах Excel.

Для того, чтобы определить диагноз «сепсис» достоверно, вся собранная информация о пациентах, поступивших в ОРИТ №4 с инфекционными осложнениями, независимо анализировалась тремя исследователями. Все исследователи, принимавшие участие в решении вопроса о достоверности диагноза сепсис, являлись врачами высшей квалификационной категории, имели медицинскую специальность врач анестезиолог-реаниматолог и опыт практической работы с онкологическими больными более 20 лет. Результаты заключений сравнивались и оценивались в соответствии с нижеприведенными критериями.

Критерии диагноза «сепсис». Диагноз «сепсис по критериям SIRS» устанавливался, если у пациента с предполагаемым инфекционным осложнением уже в первые сутки его развития выявлялся более чем 1 критерий синдрома системной воспалительной реакции (CCBP, SIRS).

Диагноз «сепсис по критериям SOFA» устанавливался, если у пациента с предполагаемым ин-

фекционным осложнением уже в первые сутки его развития выявлялось повышение исходного балла по шкале органной дисфункции SOFA более чем на один.

Диагноз сепсис считали достоверным («достоверный сепсис») при наличии всех нижеприведенных критериев:

1. У пациента было доказано инфекционное осложнение: присутствовал очаг инфекции, в котором, по результатам микробиологического исследования, был выявлен инфекционный агент;
2. Состояние пациента диктовало необходимость лечения в ОРИТ;
3. По меньшей мере, 2 из 3 исследователей, после изучения анамнеза и всех результатов исследований, в том числе представленных в истории болезни после перевода пациента из ОРИТ, согласились с тем, что ухудшение состояния пациента было прямым следствием инфекционного осложнения.

Статистическая обработка результатов. Показатели чувствительности, специфичности и точности двух исследуемых формализованных критериев диагноза «сепсис» (SIRS и SOFA), прогностическое значение положительного и отрицательного предсказания рассчитывали по соответствующим формулам. Доверительные интервалы рассчитывали по методу Wilson E.B. в модификации Newcombe R.G. [9, 10].

Результаты исследования. За 9 месяцев в ОРИТ №4, в связи с осложнениями опухолевого заболевания или его лекарственного лечения, было

госпитализировано 422 пациента старше 18 лет. У 102 пациентов (24% от всех госпитализированных в исследуемый период времени) инфекционное осложнение было выявлено либо накануне поступления, либо в первые сутки пребывания в ОРИТ. У 34 пациентов диагноз «сепсис» в первые сутки лечения в ОРИТ был определен как достоверный (8% всех госпитализированных и 33% от всех пациентов с инфекционными осложнениями, выявившимися во время поступления в ОРИТ).

По критериям SIRS диагноз «сепсис» в первые сутки определялся у 67 пациентов. В 27 случаях диагноз по критериям SIRS определялся у пациентов с достоверно установленным сепсисом, у 40 пациентов был ложноположительным. У 7 пациентов с достоверно установленным диагнозом сепсис соответствующие критерии SIRS отсутствовали. Чувствительность критерия SIRS составила 0,79 (ДИ 0,63-0,90), специфичность 0,41 (ДИ 0,30-0,53), точность теста 0,54 (ДИ 0,40-0,68) (табл. 1).

По критериям SOFA диагноз «сепсис» в первые сутки определялся у 51 пациента. В 29 случаях диагноз по критериям SOFA определялся у пациентов с достоверно установленным сепсисом, у 22 пациентов был ложноположительным. У 5 пациентов с достоверно установленным диагнозом сепсис соответствующие критерии SOFA отсутствовали. Чувствительность критерия SOFA составила 0,85 (ДИ 0,70-0,94), специфичность критерия 0,68 (ДИ 0,56-0,76), а точность теста 0,74 (ДИ 0,60-0,85) (табл. 1).

Обсуждение. Как это ни парадоксально, в клинической практике лечения пациентов с хроническими, в частности, онкологическими заболеваниями, основные трудности возникают не столько на этапе курации сепсиса, сколько на этапе его диагностики и дифференциального диагноза. Трудности эти связаны, с одной стороны, с отсутствием однозначного, универсального и общепризнанного определения самого понятия «сепсис», с другой стороны – с необходимостью дифференцировать клинические, лабораторные и инструментальные проявления инфекционного процесса и иного заболевания (в том числе возможные эффекты, например, противоопухолевого лечения) [2]. Практически термин «сепсис» используется тогда, когда отчетливое ухудшение состояния вероятнее всего связано с микробным (бактериальным или грибковым) заражением пациента; такое определение, однако, имеет существенный недостаток субъективности и отсутствия количественной оценки понятия «ухудшение состояния».

Постоянно встречаясь с необходимостью диагностики причин ухудшения состояния пациентов с распространенными злокачественными опухоля-

ми, получившими, к тому же, потенциально токсичное противоопухолевое лечение, мы не можем относиться к формализованным определениям «сепсиса» иначе, чем как к методу скрининга, способствующему предварительному отбору пациентов, которые могут получить существенную пользу от антимикробной терапии. Другими словами, мы считаем формализованные критерии сепсиса инструментом, полезным для отбора пациентов с высокой вероятностью погибнуть от инфекции, если адекватное лечение будет откладываться до получения все более и более убедительных признаков сепсиса. В этом смысле оба критерия, как SIRS, так и SOFA, представляются равноценными, демонстрируя в исследованной когорте хорошую и примерно равную чувствительность. Однако скрининг – всего лишь первый шаг к окончательному диагнозу. Поэтому, в процессе последующего лечения и наблюдения пациента диагноз «сепсис», под которым мы понимаем инфекционный процесс, являющийся основным (или единственным) причинным фактором ухудшения состояния пациента и непосредственно угрожающий его жизни, должен быть подтвержден либо отвергнут. Для этого, после первичной диагностики, забора биоматериала на стерильность и начала соответствующего состоянию пациента лечения [1], необходима дальнейшая диагностика, направленная на выявление очага инфекции, оценка биомаркеров инфекции, эффективности стартовой антибактериальной терапии и органных расстройств. В отношении онкологических больных приходится проводить анализ проявлений опухолевого заболевания и осложнений его лечения, чтобы исключить (или, напротив, подтвердить) их существенный вклад в развитие критического состояния. Все время проведения дифференциальной диагностики пациенты с ложноположительным диагнозом «сепсис» получают ненужную им антибактериальную терапию со всеми вытекающими негативными медицинскими и экономическими последствиями. В этой связи существенно более высокая специфичность «критерия SOFA», представляется важным фактором уменьшения доли пациентов, получающих ненужное им лечение. Оценка апостериорной вероятности также подчеркивает большую эффективность «критерия SOFA» (табл. 1), однако, учитывая специфические характеристики исследованной когорты (в частности – довольно большую долю пациентов с сепсисом среди всех пациентов с инфекцией) и ее относительно небольшой размер, экстраполировать полученные нами результаты прогностической ценности «критерия SOFA» на всех онкологических пациентов с инфекционными осложнениями нам представляется некорректным.

Заключение. Формализованные критерии диагноза сепсиса, будь то «старые» критерии SIRS, или «новые» критерии SOFA, не совершенны: как чувствительность, так и специфичность этих критериев далеки от единицы. Чувствительность критериев SOFA по выявлению (скринингу) сепсиса у пациентов, получающих противоопухолевое лекарственное лечение в связи с распространенным опухолевым заболеванием, близка к чувствительности критериев SIRS при заметно более высокой специфичности и прогностической ценности, в связи с чем использование критерия SOFA у таких пациентов в настоящее время представляется более полезным.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Obuhova OA, Kashija ShR, Kurmukov IA, Saltanov AI. Hyperglycemia in critical states: possible ways to solve the problem. *Emergency medicine*. 2011; 4:49-53. In Russian. [Обухова О.А., Кашия Ш.Р., Курмуков И.А., Салтанов А.И. Гипергликемия при критических состояниях: возможные пути решения проблемы. *Медицина неотложных состояний*. 2011; 4: 49-53].
2. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012; <http://www.sccm.org/Documents/SSC-Guidelines.pdf>
3. Vincent J-L, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013(2); 381(9868): 774–775.
4. Singer M., Deutschman CS, Seymour ChW, et al. *JAMA*. 2016; 315(8): 801-810.
5. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*. 1992; 20:864–74.
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31:1250–1256.
7. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol*. 2011; 29:139–62.
8. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell*. 2010; 140:871–882.
9. Wilson EB. Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference. *Journal of the American Statistical Association*. 1927; 22, 209-212.
10. Newcombe RG. Two-Sided Confidence Intervals for the Single Proportion: Comparison of Seven Methods. *Statistics in Medicine*. 1998; 17, 857-872.

Информация об авторах:

Курмуков Илдар Анварович, к.м.н., старший научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Кашия Шалва Робертович, к.м.н., заведующий отделом функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Обухова Ольга Аркадьевна, к.м.н., научный сотрудник, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Пронина Анна Михайловна, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России;

Юнаев Григорий Сергеевич, отдел функциональной диагностики, интенсивной терапии и реабилитации, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России.

Author information:

Ildar A. Kurmukov, MD, PhD, senior researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Shalva R. Kashia, MD, PhD, the head of Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Olga A. Obukhova, MD, PhD, researcher, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N.Blokhin RCNC»;

Anna M. Pronina, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N. Blokhin RCNC»;

Grigory S. Yunayev, Department of Functional Diagnosis, Intensive Care and Rehabilitation of «N.N. Blokhin RCNC».