

**Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego  
w Poznaniu**

**Wydział Lekarski I**

**Agnieszka Tarczyńska**

**Czy współistniejąca choroba nowotworowa zmienia ciężkość  
przebiegu sepsy w warunkach oddziału intensywnej terapii? –  
analiza porównawcza**

Rozprawa na stopień Doktora Nauk Medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik

**Poznań 2011**

Promotor: **Prof. dr hab. n. med. Leon Drobnik**  
Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii  
i Leczenia Bólu,  
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Recenzenci: **Dr hab. n. med. prof. nadzw. UM**  
**Waldemar Machała**  
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii,  
II Klinika Chorób Oczu, Uniwersytetu Medycznego  
Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Wojskowej Akademii Medycznej – CSW w Łodzi

**Dr hab. n. med. Paweł Sobczyński**  
I Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii  
Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu

Adres autora: Oddział Kliniczny Anestezjologii, Intensywnej Terapii  
i Leczenia Bólu,  
Szpital Kliniczny im. H. Święcickiego  
Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego  
w Poznaniu  
ul. Przybyszewskiego 49  
60 – 355 Poznań  
Tel. (0-61) 8691357

*Składam serdeczne podziękowania:*

***Panu Profesorowi Leonowi Drobnikowi** za życzliwą pomoc, cierpliwość, poświęcony czas oraz bezcenne uwagi i wskazówki, a przede wszystkim za możliwość rozwoju i kredyt zaufania.*

*Osobom, których przychylność i serdeczność wywarła największy wpływ na ukształtowanie moich planów specjalizacyjnych i naukowych:*

***Pani Doktor Iwonie Trojanowskiej oraz Panu Doktorowi Piotrowi Smuszkiewiczowi.** Dziękuję za pomoc, zaangażowanie i inspirację, bez której ta praca by nie powstała oraz za trafne wskazówki, doświadczenie i życzliwą troskę podczas stawiania pierwszych kroków w dziedzinie anestezjologii.*

***Panu Doktorowi Michałowi Męczyńskiemu** za ciepło, cierpliwość, poświęcony czas, za bezcenną pomoc, doświadczenie oraz wszystko, czego dane mi było nauczyć się od Niego.*

***Zespołowi Oddziału Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu** za codzienne wsparcie.*

*Szczególne podziękowania kieruję w stronę **moich Rodziców i mojego Michała** – za ciepło domowego azylu, za to, że są siłą, kiedy jej brak i za wyrozumiałość, z jaką znosili moją nieobecność.*

**DZIĘKUJĘ**

## SPIS TREŚCI

<b>1. Indeks skrótów</b>	5
<b>2. Wstęp</b>	8
<b>3. Cel pracy</b>	13
<b>4. Chorzy, materiał i metody badań</b>	13
4.1. Definicje SIRS, sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego	14
4.2. Charakterystyka chorych ze współistniejącym nowotworem	15
4.3. Zakres analizy	16
<b>5. Metody statystyczne użyte do analizy danych</b>	20
<b>6. Wyniki badań i omówienie</b>	21
6.1. Parametry demograficzne	21
6.2. Mierzone wielkości kliniczne, laboratoryjne i mikrobiologiczne	28
6.2.1. Układ oddechowy	35
6.2.2. Układ moczowy	36
6.2.3. Czynność wątroby	36
6.2.4. Wybrane wyznaczniki odpowiedzi zapalnej	38
6.2.5. Wielkości określające hemostazę	39
6.2.6. Ostra niedomoga narządów	39
6.2.7. Analiza mikrobiologiczna	41
6.3. Leczenie	47
6.3.1. Leki wspomagające układ krążenia	47
6.3.2. Tracheotomia, glikokortykosteroidy, rhAPC, preparaty krwiopochodne oraz leki wspomagające układ moczowy	50
6.3.3. Antybiotyki, chemioterapeutyki oraz leki przeciwgrzybicze i przeciwwirusowe	51
6.4. Analiza przeżycia i dalszy los chorych	53
<b>7. Dyskusja</b>	61
7.1. Parametry demograficzne	61
7.1.1. Płeć	61
7.1.2. Wiek	61
7.1.3. Czas hospitalizacji	62
7.2. Hemodynamika, płynoterapia i układ moczowy	63

<b>7.3.</b>	<b>Układ oddechowy i gazometria krwi tętniczej</b>	66
<b>7.4.</b>	<b>Czynność wątroby</b>	69
<b>7.5.</b>	<b>Hemostaza i aktywowane białko C</b>	70
<b>7.6.</b>	<b>Kortykosteroidy</b>	72
<b>7.7.</b>	<b>Neutropenia i rodzaj nowotworu</b>	72
<b>7.8.</b>	<b>Ostra niedomoga narządów</b>	76
<b>7.9.</b>	<b>Mikrobiologia, antybiotykoterapia, źródło sepsy</b>	78
<b>7.10.</b>	<b>Analiza przeżycia</b>	82
<b>8.</b>	<b>Wnioski</b>	86
<b>9.</b>	<b>Streszczenie</b>	87
<b>10.</b>	<b>Abstract</b>	91
<b>11.</b>	<b>Piśmiennictwo</b>	94

## 1. INDEKS SKRÓTÓW

<b>ACCP</b>	- <i>American College of Chest Physicians</i>
<b>AIAT</b>	- Aminotransferaza alaninowa
<b>ALI</b>	- Ostre uszkodzenie płuc ( <i>Acute Lung Injury</i> )
<b>APACHE II</b>	- <i>Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II</i>
<b>APTT</b>	- Czas kaolinowo-kefalinowy ( <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> )
<b>ARDS</b>	- Zespół ostrych zaburzeń oddechowych ( <i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> )
<b>AspAT</b>	- Aminotransferaza asparaginianowa
<b>ATS</b>	- <i>American Thoracic Society</i>
<b>AUC</b>	- pole pod krzywą ROC
<b>BAL</b>	- Popłuczyny z drzewa tchawiczo – oskrzelowego ( <i>Bronchoalveolar lavage</i> )
<b>BE</b>	- Niedobór/nadmiar zasad ( <i>Base excess</i> )
<b>Ca</b>	- stężenie jonów wapnia w osoczu
<b>CARS</b>	- Kompensacyjny zespół odpowiedzi przeciwzapalnej ( <i>Compensatory anti-inflammatory response syndrome</i> )
<b>CI</b>	- przedział ufności ( <i>confidence interval</i> )
<b>C<sub>kr</sub></b>	- Klirens kreatyniny
<b>Cl</b>	- stężenie jonów chloru w osoczu
<b>CRP</b>	- białko C-reaktywne ( <i>C - reactive protein</i> )
<b>CRRT</b>	- Ciągła terapia nerkozastępcza ( <i>Continuous Renal Replacement Therapy</i> )
<b>DAP</b>	- Ciśnienie tętnicze rozkurczowe ( <i>Diastolic arterial pressure</i> )
<b>DIC</b>	- Zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego ( <i>Disseminated intravascular coagulation</i> )
<b>EBM</b>	- medycyna oparta na dowodach naukowych ( <i>evidence based medicine</i> )
<b>FiO<sub>2</sub></b>	- Stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej
<b>G(+)</b>	- bakterie Gram-dodatnie
<b>G(-)</b>	- bakterie G-ujemne
<b>Grupa S</b>	- chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym

	bez współistniejącej choroby nowotworowej
<b>Grupa S + N</b>	- chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową
<b>HCO<sub>3</sub><sup>-</sup></b>	- stężenie jonów wodorowęglanowych
<b>HCT</b>	- hematokryt
<b>HR</b>	- częstotliwość tętna ( <i>Heart rate</i> )
<b>IL</b>	- interleukina
<b>INR</b>	- międzynarodowy współczynnik znormalizowany ( <i>International Normalized Ratio</i> )
<b>K</b>	- stężenie jonów potasu w osoczu
<b>LEU</b>	- krwinki białe
<b>MAP</b>	- średnie ciśnienie tętnicze ( <i>Mean arterial pressure</i> )
<b>max</b>	- wartość maksymalna
<b>Me</b>	- mediana
<b>Mg</b>	- stężenie jonów magnezu w osoczu
<b>min</b>	- wartość minimalna
<b>n</b>	- liczba chorych
<b>Na</b>	- stężenie jonów sodu w osoczu
<b>OCŻ</b>	- ośrodkowe ciśnienie żyłne
<b>OIT</b>	- oddział intensywnej terapii
<b>OR</b>	- iloraz szans ( <i>odds ratio</i> )
<b>p</b>	- poziom istotności
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	- ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla
<b>PaO<sub>2</sub></b>	- ciśnienie parcjalne tlenu
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	- wskaźnik oksigenacji
<b>PCT</b>	- prokalcytonina
<b>PLT</b>	- płytki krwi
<b>PO<sub>4</sub></b>	- stężenie jonów fosforanowych w osoczu
<b>PT</b>	- czas protrombinowy ( <i>Prothrombin Time</i> )
<b>rhAPC</b>	- rekombinowane ludzkie aktywowane białko C
<b>ROC</b>	- krzywa <i>Receiver Operating Characteristic</i>
<b>SaO<sub>2</sub></b>	- saturacja krwi tętniczej
<b>SAP</b>	- ciśnienie tętnicze skurczowe ( <i>Systolic arterial pressure</i> )

<b>SIRS</b>	- zespół uogólnionej reakcji zapalnej ( <i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i> )
<b>SSC</b>	- wytyczne <i>Surviving Sepsis Campaign</i>
<b>TNF</b>	- czynnik martwicy guza ( <i>Tumor Necrosis Factor</i> )
<b>VAP</b>	- Zapalenie płuc związane ze stosowaniem wentylacji mechanicznej ( <i>Ventilator - associated pneumonia</i> )
<b>w. Quicka</b>	- wskaźnik Quicka, wskaźnik protrombinowy
$\Sigma \pm \mathbf{SD}$	- średnia i odchylenie standardowe



## 2. WSTĘP

W IV wieku p.n.e. Hipokrates - jeden z najwybitniejszych prekursorów współczesnej medycyny - jako pierwszy użył terminu sepsa (posocznica, Σήψις). Hipokrates zauważywszy, że rozpoznawalną cechą posocznicy jest wysoka gorączka wywołana przez gnijące substancje, nazwał ją gniciem krwi. Termin posocznica pochodzi od słowa "posoka" czyli "zepsuta krew" (za Wielkim Słownikiem Medycznym, PAN, Warszawa, PZWL, 1996). Z kolei Ludwik Pasteur – francuski chemik i prekursor mikrobiologii – w latach 1879-1980 po raz pierwszy wykazał obecność bakterii we krwi u pacjentek z posocznicą położniczą. Wprawdzie tylko jedna chora przeżyła, jednak już wówczas Pasteur wysunął spostrzeżenie, że posocznica jest odpowiedzią ustroju, służącą zwalczeniu leżących u jej źródeł patogenów. Ostatecznie, prace nad definicją sepsy zostały jednomyślnie zakończone i wprowadzone do słownika medycznego przez towarzystwa ekspertów (*American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*) dopiero w 1991 roku. Rozszerzały one, precyzowały i ujednolicały wcześniejsze spostrzeżenia, że to reakcja organizmu, zmieniona i nieadekwatna do sygnału przekazywanego przez mikroorganizmy, kształtuje przebieg stanów septycznych.

W ujęciu historycznym sepsa utożsamiana była z zakażeniem krwi – bakteriami. Jednak aktualnie do rozpoznania sepsy nie jest niezbędne stwierdzenie obecności drobnoustrojów we krwi, niemniej w większości przypadków dochodzi do ich rozsiewu drogą układu krwionośnego. Mechanizm posocznicy jest skomplikowany, wielopłaszczyznowy, zachodzący na poziomie komórkowym i tkankowym. Sepsa jest zespołem uogólnionej reakcji zapalnej organizmu (SIRS) z klinicznymi wykładnikami zakażenia [16, 36]. Rozwija się jako wynik złożonych interakcji między cząsteczkami sygnałowymi drobnoustrojów, leukocytami, czynnikami humoralnymi oraz śródbłonkiem naczyń. Wraz z zaawansowaniem choroby dochodzi również do zmian na poziomie narządowym, w wyniku których rozwija się ich niewydolność.

Sepsa stanowi poważny problem epidemiologiczno-terapeutyczny, zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii (OIT). Występuje u 1-2% wszystkich hospitalizowanych pacjentów i u 25% pacjentów wymagających intensywnych

zabiegów medycznych. W Stanach Zjednoczonych wykrywa się w ciągu roku około 750 000 nowych przypadków ciężkiej sepsy [64], natomiast częstość występowania najgroźniejszego powikłania posocznicy, jakim jest wstrząs septyczny, szacuje się na 6.3 – 14.7% wszystkich pacjentów w OIT [56]. W Polsce dopiero od niedawna prowadzone są badania na temat posocznicy. Częstość jej występowania w oddziałach intensywnej terapii wynosiła 34%, ciężkiej sepsy 16%, a wstrząsu septycznego 6% [59]. Rosnącą częstość występowania sepsy przypisuje się starzeniu populacji, występowaniu chorób przewlekłych, zaburzeń odporności, a także stosowaniu na szeroką skalę antybiotyków, glikokortykosteroidów i inwazyjnych zabiegów.

Sepsa jest nie tylko częstą, ale również śmiertelną kaskadą reakcji, zachodzących w organizmie w odpowiedzi na zakażenie. W krajach Unii Europejskiej na ciężką sepsę umiera rocznie 146 000 pacjentów [64]. Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się jednak stopniową poprawę przeżycia chorych z posocznicą. O ile doniesienia z 2001 roku wskazywały na 30% – 50% śmiertelność wśród pacjentów z ciężką sepsą [11], o tyle aktualne dane z 2011 roku szacują, że waha się ona między 20% a 30% [39]. Wpływ na polepszenie wskaźników przeżycia chorych w stanach septycznych mogło mieć wprowadzenie *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) w 2004 roku (z modyfikacją w 2008 roku) wytycznych postępowania w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym [37, 55]. Rivers i wsp. dostarcza danych, że postępowanie zgodne z 6 – godzinnymi protokołami terapeutycznymi, zaproponowanymi przez SSC, było powiązane ze zmniejszeniem śmiertelności z 46.5% do 30.5% [55].

Populacja pacjentów z rozpoznaniem stanem septycznym jest bardzo heterogenna, ze zróżnicowanym bagażem chorób towarzyszących, modulujących odpowiedź organizmu na posocznicę. Angus i wsp. dostarcza danych, że u jednego na sześciu pacjentów z ciężką sepsą, współistnieje choroba nowotworowa [1], a Williams i wsp. dodaje, że pacjenci z nowotworem mają od 3- do 5- krotnie wyższe ryzyko zachorowania na ciężką sepsą w porównaniu z populacją bez nowotworu [72].

Istnieje wiele, dobrze znanych w praktyce klinicznej, czynników, które łączą chorobę nowotworową ze stanem septycznym. Oba procesy są częste, mają charakter agresywno – patologiczny, dynamiczny przebieg kliniczny, angażują wiele narządów i powiązane są z wysokim wskaźnikiem umieralności. Podobieństwa te powodują, że do nowej klasyfikacji stanów septycznych próbuje się dziś wykorzystywać system przyjęty w diagnostyce nowotworów.

Kilka dziesięcioleci musiało minąć, zanim łóżka oddziałów intensywnej terapii (OIT) stały się dostępne także dla krytycznie chorych pacjentów septycznych ze współistniejącą chorobą nowotworową. Przyjęcia chorych z nowotworem do OIT były kontrowersyjne głównie ze względu na wysoki wskaźnik krótkoterminowej śmiertelności u tych pacjentów [6, 17]. Jednakże, wskaźniki przeżycia pacjentów z rozpoznaną chorobą nowotworową uległy na przestrzeni lat znacznej poprawie [6, 8, 15, 17, 35, 68, 71]. Coraz częściej także zwiększeniu przeżycia w tej grupie chorych towarzyszy poprawa jakości życia [18]. Obniżenie wskaźników umieralności w chorobach nowotworowych przypisywać można wczesnej i wysokospecjalistycznej diagnostyce oraz nowoczesnym metodom terapii (zintensyfikowane protokoły terapeutyczne chemioterapii i radioterapii, zabiegi chirurgiczne, przeszczepy szpiku kostnego czy środki adjuwantowe). Thiéry i wsp. dostarcza danych o 20 – procentowym spadku ogólnej śmiertelności pacjentów z nowotworem, wynikającej z postępów w leczeniu zarówno nowotworów litych, jak i układu krwiotwórczego [68]. Niemniej, procedury te są nie tylko coraz bardziej skuteczne w zwalczaniu choroby nowotworowej czy wydłużaniu czasu remisji choroby, ale także coraz bardziej agresywne i inwazyjne, przyczyniając się do znacznego osłabienia obrony immunologicznej i zwiększenia podatności na infekcje oportunistyczne. Często zatem przyczyną zgonu pacjentów z nowotworem nie jest sama choroba podstawowa, lecz nabyte, ciężkie infekcje, doprowadzające do rozwoju sepsy i niewydolności wielu narządów [18]. W badaniach przeprowadzonych na populacji Stanów Zjednoczonych, na wszystkie zidentyfikowane hospitalizacje pacjentów z chorobą nowotworową, 4.9% dotyczyło ciężkiej sepsy [72].

Jednym z głównym problemem terapeutycznym w leczeniu stanów septycznych (zarówno u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową, jak i bez niej), jest trudny do ustalenia aktualny stan immunologiczny chorego. Dlatego kolejnym, istotnym czynnikiem wpływającym na przeżycie chorych z sepsą jest czynnik czasu. Piśmiennictwo dostarcza danych, że wczesne, właściwe rozpoznanie zagrażającej choroby i nie opóźnianie przyjmowania chorych do oddziału intensywnej terapii, zamiennie obniża wskaźnik umieralności [68]. Jest to zagadnienie o kluczowym dla terapii stanów septycznych znaczeniu, ze względu na wąskie okno czasowe na wczesne wdrożenie podstawowych, a mających najistotniejsze dla przeżycia chorych, pakietów terapeutycznych. Problem dostępności oddziałów intensywnej terapii

dla krytycznie chorych pacjentów ze współistniejącym nowotworem jest o tyle ważny, że liczba pacjentów żyjących z nowotworem stale wzrasta [8, 15].

Publikacje podkreślają ponadto, że odmowy przyjmowania krytycznie chorych pacjentów z nowotworem do oddziału intensywnej terapii wydają się tym bardziej nieuzasadnione, że aktualne analizy przeprowadzone na populacji pacjentów z nowotworem dostarczają wiarygodnych danych o zmieniającym się wpływie klasycznych predyktorów na wskaźniki umieralności [8, 17]. Azoulay i wsp. podaje, że sama charakterystyka nowotworu, neutropenia czy autologiczny przeszczep szpiku kostnego, uznawane dotychczas za pewne czynniki zwiększające ryzyko zgonu krytycznie chorych pacjentów z nowotworem, dziś straciły na znaczeniu i rzadko mają wpływ na krótkoterminowe przeżycie [6, 8, 18, 35, 72]. Metaanalizy dostarczają danych, że w odniesieniu do pacjentów z nowotworem, leczonych w oddziałach intensywnej terapii, czynnikami znamienne wpływającymi na wskaźniki umieralności, pozostają: wentylacja mechaniczna, obecność inwazyjnej grzybicy oraz rozwój niewydolności wielonarządowej [8]. Są to jednak wielkości, które prognozują także przeżycie krytycznie chorych pacjentów bez współistniejącego nowotworu.

Mimo że poprawa natychmiastowego przeżycia w sepsie jest kluczowym celem terapeutycznym, to jednak nadal istnieje potrzeba badań nad przeżyciem długoterminowym, jakością życia chorych po przebyciu sepsy i wprowadzenia specjalistycznych programów rehabilitacyjnych po wyjściu z choroby. Poprawa krótkoterminowego przeżycia krytycznie chorych pacjentów z nowotworem stała się dobrze udokumentowanym faktem [6, 8, 18, 35, 72]. Wciąż jednak mało jest w literaturze doniesień o analizie przeżycia długoterminowego, pozwalających ocenić, czy poprawa stanu pacjenta z nowotworem po przebyciu choroby krytycznej wiąże się z poprawą przeżycia w stanie dobrego zdrowia, czy też staje się przyczyną przedłużenia procesu umierania? Pytanie to, zgodnie z wiedzą autorki na podstawie aktualnego piśmiennictwa, do dziś pozostaje bez jednoznacznej odpowiedzi.

Ważnym aspektem w terapii krytycznie chorych pacjentów z nowotworem jest także potrzeba wprowadzenia polityki pomostowej, pozwalającej na płynne przejście z opieki mającej na celu wyleczenie do opieki paliatywnej w tej grupie chorych, u których mimo intensywności terapii, wyzdrowienie nie jest możliwe do osiągnięcia. W literaturze przestrzega się także przed zbyt pochopnym podejmowaniem takich decyzji. Thiéry i wsp. dostarcza danych o zwiększonej śmiertelności wśród chorych z nowotworem, którym odmówiono przyjęcia do oddziału intensywnej terapii

ze względu na zbyt dobry stan ogólny (a przyjętych w okresie dekompensacji) i względnie dobrym przeżyciu pacjentów nie przyjętych do OIT z powodu zbyt ciężkiego stanu ogólnego [68]. Azoulay i wsp. proponuje deeskalacyjne podejście do leczenia krytycznie chorych pacjentów z nowotworem. Polega ono na wdrożeniu przez minimum trzy dni pełnych pakietów terapeutycznych (tzw. „*golden hours or days*”). Decyzja o deeskalacji terapii podejmowana jest dopiero na podstawie braku odpowiedzi na leczenie lub krytycznym pogarszaniu wskaźników określających wydolność narządów [8]. Ze względu na dynamiczny, nieprzewidywalny i wielotorowy przebieg zarówno ciężkiej sepsy, jak i choroby nowotworowej, wyżej wspomniane podejście wydaje się mieć swoje racjonalne wytłumaczenie. Zaproponowane w 2011 roku „*golden hours/ days*” wymagać będą dalszej oceny w prospektywnych, wieloośrodkowych badaniach. Staudinger i wsp. jest podobnego co Azoulay zdania, że nie ma wystarczająco dobrego powodu, dla którego nie należałoby przyjąć krytycznie chorego pacjenta z nowotworem do oddziału intensywnej terapii, wskazując na brak różnic w śmiertelności w porównaniu z ciężko chorymi pacjentami bez nowotworu, u których przyjęcia do OIT nie są kwestionowane [62].

Wzrastająca liczba chorych z nowotworem, przyjmowanych do oddziału intensywnej terapii naszego ośrodka, z powodu rozpoznania sepsy, stała się przyczyną zainteresowania autorki niniejszej rozprawy wyżej wspomnianą tematyką. W 2008 roku powstały pierwsze analizy, porównujące przebieg sepsy u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową i bez niej, obejmujące populację chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii w ośrodku autorki [54]. Odnotowane wówczas własne, korzystne obserwacje, nie wykazały wyraźnie cięższego przebiegu sepsy przy współistnieniu choroby nowotworowej. Zainteresowanie badaczy tematem wpływu współistniejącego nowotworu na przebieg sepsy pojawiło się stosunkowo niedawno, a większość dostępnych wówczas danych z piśmiennictwa pozostawała w opozycji do wyników przeprowadzonych przez autorkę analiz. Jeszcze w 2004 roku Williams i wsp. donosił, że pacjenci ze współistniejącą sepsą i chorobą nowotworową mieli o 30% wyższe ryzyko zgonu w porównaniu z chorymi septycznymi bez nowotworu [72]. Niniejsza analiza miała na celu rozszerzenie zapoczątkowanej w 2008 roku próby odpowiedzi na pytanie, czy współistniejąca choroba nowotworowa zmienia ciężkość przebiegu sepsy w warunkach oddziału intensywnej terapii.

### 3. CEL PRACY

Celem pracy było porównanie wyznaczników ciężkości przebiegu choroby i wyników leczenia ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego u chorych ze zmianami nowotworowymi i u chorych bez takiego rozpoznania.

### 4. CHORZY, MATERIAŁ I METODY BADAŃ

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu (Uchwała numer 20/11). Badania zostały przeprowadzone w Oddziale Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Materiał do badań stanowiła dokumentacja medyczna kolejnych chorych, u których rozpoznano sepsę, ciężką sepsą lub wstrząs septyczny. Analizie poddano dokumentację medyczną z okresu pięciu lat – od 1.01.2005 roku do 31.12.2009 roku. Badanie miało charakter retrospektywny.

Analizowana populacja obejmowała 127 chorych. Pacjentów podzielono na dwie grupy badawcze, zgodnie z postawionym rozpoznaniem:

- **Grupa I (S + N)** – chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową:
  - **n = 39 osób (30.7%)**
  
- **Grupa II (S)** – chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej:
  - **n = 88 osób (69.3%)**

## 4.1. DEFINICJE SIRS, SEPSY, CIĘŻKIEJ SEPSY I WSTRZAŚU SEPTYCZNEGO

(na podstawie definicji przyjętych przez *Surviving Sepsis Campaign* i Polską Grupę Roboczą ds. Sepsy [19, 53] )

SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*), czyli zespół uogólnionej reakcji zapalnej, rozpoznawano przy współistnieniu co najmniej dwóch z niżej wymienionych objawów:

- Temperatura ciała  $> 38^{\circ}\text{C}$  lub  $< 36^{\circ}\text{C}$ .
- Tachykardia  $> 90$  uderzeń/minutę.
- Tachypnoe  $> 20$  oddechów/minutę lub  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg ( $< 4.3$  kPa).
- Leukocytoza  $> 12$  G/l lub  $< 4$  G/l, lub  $> 10\%$  niedojrzałych postaci granulocytów pałeczkowatych w rozmazie krwi obwodowej.

Sepsę (określaną dawniej mianem posocznicy) definiowano jako zespół uogólnionej reakcji zapalnej wraz z klinicznymi wykładnikami zakażenia.

Jako ciężką sepsę rozumiano sepsę wraz z indukowaną sepsą dysfunkcją narządów, lub niedokrwieniem tkanek.

Wstrząs septyczny definiowano jako ciężką sepsę wraz z indukowanym sepsą niedociśnieniem tętniczym, istniejącym pomimo dostatecznego uzupełniania płynami.

Powiązane z sepsą niedociśnienie tętnicze rozumiano jako:

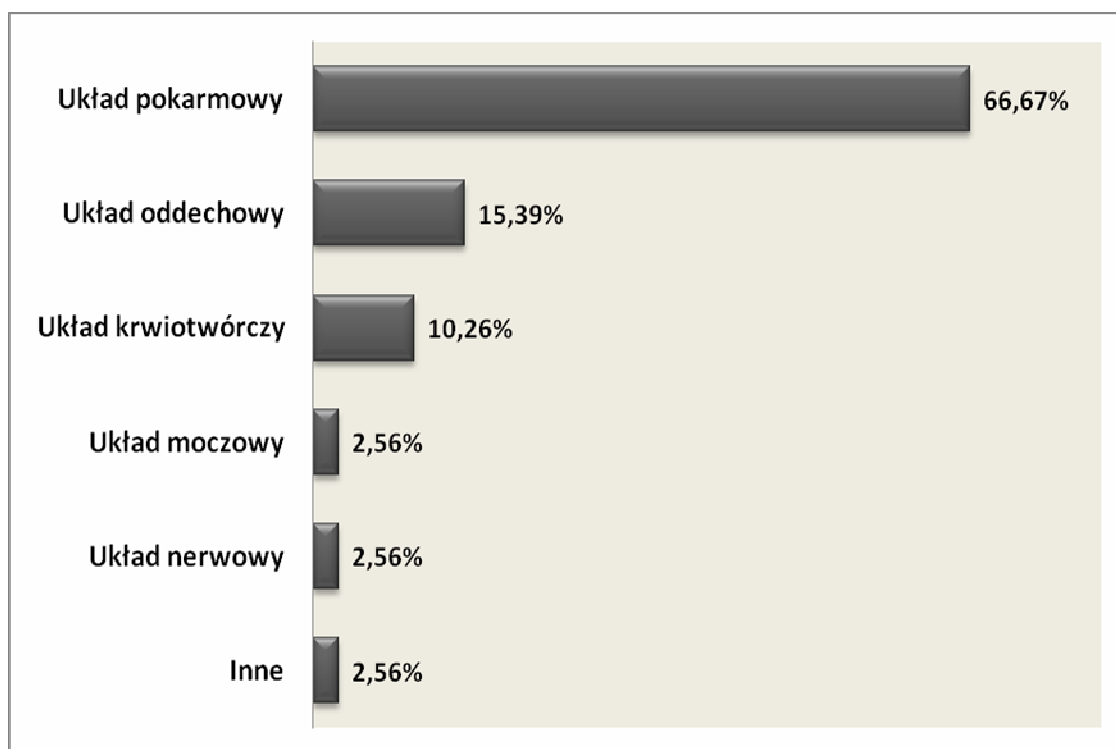
- Skurczowe ciśnienie tętnicze  $< 90$  mmHg lub
- średnie ciśnienie tętnicze  $< 70$  mmHg albo
- obniżenie skurczowego ciśnienia tętniczego  $> 40$  mmHg,

przy nieobecności innych niż septyczne przyczyn.

## 4.2. CHARAKTERYSTYKA CHORYCH ZE WSPÓLISTNIEJĄCYM NOWOTWOREM

U 35 osób (89.74%) z Grupy S + N rozpoznano nowotwory lite złośliwe, natomiast u kolejnych 4 osób (10.26%) – nowotwory układu krwiotwórczego. Na Rycinie 1. przedstawiono charakterystykę pacjentów z grupy S + N, w oparciu o rodzaj układu pierwotnie zajętego przez nowotwór.

**Rycina 1.** Charakterystyka pacjentów z Grupy S + N (odsetek pacjentów) w zależności od rodzaju układu pierwotnie zajętego przez nowotwór.



Źródło: opracowanie własne.

Pod hasłem „inne” rozumiano liposarcomę przestrzeni zaotrzewnowej.

Wśród chorych z Grupy S + N, 31 osób (79.49%) poddanych zostało zabiegom chirurgicznym, natomiast kolejne 8 osób (20.51%) miało nowotwory nieoperacyjne. U 33 osób (84.62%) z grupy z nowotworem zdiagnozowano nowotwory pierwotne, natomiast obecność przerzutów potwierdzono u 6 osób (15.38%).



### 4.3. ZAKRES ANALIZY

Do analizy włączono następujące grupy zmiennych:

#### 1. Parametry antropometryczne:

- wiek
- płeć
- masa ciała
- rodzaj oddziału, z którego przyjmowany był pacjent:
  - OIT (oddział intensywnej terapii)
  - oddział zabiegowy
  - oddział niezabiegowy
- rodzaj przyjęcia:
  - przyjęcie z przyczyn niechirurgicznych
  - przyjęcie z przyczyn chirurgicznych  
(definiowanych jako przeprowadzenie zabiegu operacyjnego bezpośrednio przed przyjęciem do oddziału intensywnej terapii bądź w trakcie pobytu w oddziale)
- czas hospitalizacji.

**2. Choroby współistniejące** – towarzyszące chorobie zasadniczej (rozumianej jako sepsa, ciężka sepsa lub wstrząs septyczny oraz choroba nowotworowa). Poniżej przedstawiono krótką charakterystykę chorób dodatkowych w odniesieniu do poszczególnych układów:

- układ oddechowy – między innymi: przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma oskrzelowa, zespół obturacyjnego bezdechu sennego, obrzęk płuc, wodniak/ropniak/ krwiał jam opłucnowych, zapalenie śródpiersia, zakażenie dróg oddechowych i zapalenie płuc (nie będące pierwotną przyczyną sepsy), odma opłucnowa, przewlekła niewydolność oddechowa, stłuczenie płuc;
- układ krążenia – między innymi: nadciśnienie tętnicze, stan po zawale mięśnia sercowego, stan po plastyce naczyń wieńcowych, zastawkowa wada serca, stan po zabiegach na zastawkach serca, złożona wada serca, kardiomiopatia,

zaburzenia rytmu serca, stan po wszczepieniu elektrody endokawitarnej/ stymulatora serca, choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność krążenia, zakrzepica kończyn dolnych;

- układ pokarmowy – między innymi: choroba Leśniowskiego – Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, zespół krótkiego jelita, uchyłkowatość jelita grubego, marskość wątroby, żylaki przełyku, hepatosplenomegalia, wodniak/ kamica pęcherzyka żółciowego, ropień okołoodbytniczy, choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, przewlekłe zapalenie błony śluzowej żołądka i dwunastnicy, przewlekłe zapalenie trzustki, przepuklina rozworu przełykowego, zespół rodzinnej polipowatości gruczolakowatej;
- układ nerwowy – między innymi: stłuczenie mózgu, udar mózgu, padaczka, anoksemiczne uszkodzenie ośrodkowego układu nerwowego, polineuropatia, dyskopatia, porażenia i niedowłady, zespół Hakima, zespół rzekomoopuszkowy, zespół czołowy, schizofrenia, krwiał podtwardówkowy, zakrzepowe zapalenia zatoki esowatej;
- układ moczowy – między innymi: przewlekłe zapalenie nerek, zespół nerczycowy, roponercze i zakażenie dróg moczowych (nie będące pierwotną przyczyną sepsy), zespół płucno – nerkowy, zespół hemolityczno – mocznicowy, nefropatia cukrzycowa, przewlekła choroba nerek (przewlekła niewydolność nerek), kamica nerkowa i moczowodowa.

**3. Badania laboratoryjne** – wartości średnie, obejmujące cały pobyt chorych w OIT. Wybrane zmienne laboratoryjne, poddane analizie, zestawiono w Tabeli 1.

**Tabela 1.** Wybrane zmienne laboratoryjne, poddane analizie.

Hemodynamika	Układ oddechowy, gazometria krwi tętniczej, elektrolity	Układ moczowy	Czynność wątroby	Wybrane wyznaczniki odpowiedzi zapalnej	Oznaczenia określające hemostazę
SAP	pH	Diureza	Bilirubina	PCT	PLT
DAP	PaO <sub>2</sub>	Mocznik	Albuminy	CRP	APTT
MAP	PaCO <sub>2</sub>	Kreatynina	Białko	LEU	PT
HR	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Ckr	Glukoza	Rozmaz krwi	W. Quicka
OCŻ	SaO <sub>2</sub>		AspAT		INR
HCT	BE		AlAT		
	Luka anionowa				
	FiO <sub>2</sub>				
	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>				
	Mleczany				
	Na, K, Ca, Cl, Mg, PO <sub>4</sub>				

SAP – ciśnienie tętnicze skurczowe, DAP – ciśnienie tętnicze rozkurczowe, MAP – średnie ciśnienie tętnicze, HR – częstotliwość tętna, OCŻ – ośrodkowe ciśnienie żyłne, HCT - hematokryt, PaO<sub>2</sub> - ciśnienie parcjalne tlenu, PaCO<sub>2</sub> - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> - stężenie jonów wodorowęglanowych, SaO<sub>2</sub> - saturacja krwi tętniczej, BE – niedobór/nadmiar zasad, FiO<sub>2</sub> - stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - wskaźnik oksigenacji, Na – stężenie jonów sodu w osoczu, K – stężenie jonów potasu w osoczu, Ca – stężenie jonów wapnia w osoczu, Cl – stężenie jonów chloru w osoczu, Mg – stężenie jonów magnezu w osoczu, PO<sub>4</sub> - stężenie jonów fosforanowych w osoczu, Ckr – klirens kreatyniny, białko – poziom białka całkowitego, AspAT – aminotransferaza asparaginianowa, AlAT - aminotransferaza alaninowa, PCT - prokalcytonina, CRP – białko C-reaktywne, LEU – krwinki białe, Rozmaz krwi – rozmaz krwi obwodowej, PLT – płytki krwi, APTT – czas kaolinowo-kefalinowy, PT – czas protrombinowy, W. Quicka – wskaźnik Quicka, INR – międzynarodowy współczynnik znormalizowany.

#### 4. Mierzone wielkości określające ostrą dysfunkcję narządów – dla całego pobytu chorych w OIT.

(na podstawie definicji przyjętych przez *Surviving Sepsis Campaign* i Polską Grupę Roboczą ds. Sepsy [19, 53] )

Wybrane wielkości - określające indukowaną sepsą dysfunkcję narządów - poddane analizie, zestawiono poniżej:

- Układ krążenia – SAP < 90 mmHg lub zmniejszenie ciśnienia o co najmniej 40 mmHg, lub MAP < 70 mmHg, lub potrzeba zastosowania leków obkurczających naczynia – przy nieobecności hipowolemii.
- Układ oddechowy – PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 mmHg dla pacjentów wentylowanych mechanicznie lub PaO<sub>2</sub> < 75 mmHg dla pacjentów oddychających powietrzem (po wykluczeniu objawowej choroby układu oddechowego lub krążenia).
- Układ moczowy – diureza < 0.5 ml/kg/h (trwająca co najmniej 6h, mimo adekwatnej płynoterapii i przy braku dysfunkcji układu krążenia) lub wzrost stężenia kreatyniny o 50% (1.5 - krotnie) - w stosunku do wartości wyjściowej – w czasie 48h.
- Hemostaza – poziom PLT < 100 tys/ $\mu$ l lub spadek stężenia PLT o 30% - w stosunku do wartości wyjściowej - w czasie 24h.
- Czynność wątroby – bilirubina > 4.0 mg/dl (70  $\mu$ mol/l) – przy braku pierwotnego uszkodzenia wątroby.
- Metabolizm – BE < -5 mEq/l lub stężenie mleczanów w osoczu > 3.0 mmol/l lub 1.5-krotny wzrost powyżej górnej granicy normy dla danego laboratorium.
- Ośrodkowy układ nerwowy (OUN) – indukowane sepsą nagłe zmiany zachowania lub stanu świadomości, niewytłumaczalne innymi stanami chorobowymi lub zastosowaniem leków.

**5. Ciężkość stanu ogólnego w chwili przyjęcie do oddziału** określano na podstawie punktowej skali APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*) oraz procentowo oszacowanego ryzyka wystąpienia zgonu.

**6. Badania mikrobiologiczne** – standardowo obejmujące wymazy z przedsionka nosa, odbytu, skóry, popłuczyny z drzewa tchawiczo – oskrzelowego (BAL, *Bronchoalveolar lavage*), krew, mocz oraz treść z drenów, wraz z identyfikacją szczepów i określeniem lekooporności i lekowrażliwości. Na podstawie wyników badań mikrobiologicznych oraz obrazu klinicznego pacjenta i badań laboratoryjno - obrazowych, ustalano etiologię sepsy oraz lokalizowano ogniska zakażenia.

## **7. Leczenie – między innymi:**

- Antybiotyki, chemioterapeutyki, leki przeciwgrzybiczne i przeciwwirusowe.
- Leki wspomagające układ krążenia.
- Leki wspomagające układ moczowy.
- Płynoterapia.
- Preparaty krwiopochodne.
- rhAPC (rekombinowane ludzkie aktywowane białko C).
- Glikokortykosteroidy.
- Leczenie zabiegowe.

## **8. Analiza przeżycia i dalszy los chorych:**

- Śmiertelność w oddziale.
- Śmiertelność szpitalna – definiowana jako wystąpienie zgonu w trakcie tego samego pobytu w szpitalu, po wypisaniu z OIT.
- Dalszy los:
  - zgon
  - dom
  - inny oddział.
- Ponowne przyjęcie do OIT.

Analizie poddano łącznie 495 zmiennych.

## **5. METODY STATYSTYCZNE UŻYTE DO ANALIZY DANYCH**

Wyżej wymienione zmienne poddano analizie statystycznej, przy użyciu programu Statistica 7.0., 9.0., Analyse-IT, GraphPad, Cytel Studio.

Rozkład zmiennych badano przy użyciu testu Shapiro-Wilka, określając podstawowe charakterystyki dla zmiennych za pomocą średniej i odchylenia standardowego (dla rozkładu normalnego) oraz za pomocą mediany i zakresu (przy braku normalności rozkładu). Zmienne kategoryczne wyrażano w procentach.

Dla liczebności grup  $k = 2$ , korzystano z następujących testów statystycznych:

1. Zmienne niepowiązane, wyrażone w **skali interwałowej**, z zachowaną normalnością rozkładu, analizowano przy pomocy testu t-studenta dla zmiennych niepowiązanych. Parametry wyrażone w skali interwałowej, przy braku normalności rozkładu, analizowano według testów dla zmiennych wyrażonych w skali porządkowej.
2. Zmienne niepowiązane wyrażone w **skali porządkowej** poddano analizie testem U-Manna-Whitney'a i Kruskala-Wallisa.
3. Zmienne wyrażone w **skali nominalnej**, niepowiązane - dla liczebności > 5: testem Chi<sup>2</sup> lub testem z poprawką Yates'a oraz dla liczebności < 5: testem Fishera 2-stronnym. Dla tabel o większej wymiarowości analizę przeprowadzano przy pomocy testu Fishera-Freemana-Haltona.

Prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu, w powiązaniu z grupą zmiennych niezależnych, wyznaczano przy użyciu modelu regresji logistycznej (OR, odds ratio).

Optymalny punkt odcięcia, określający najwyższą czułość i swoistość parametrów, wyrażano przy pomocy krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic*) oraz wskaźnika Youdena.

Analizę przeżycia przeprowadzono przy pomocy metody Kaplana-Meiera, korzystając z testu log-rank.

Za znamienne statystycznie uznawano wyniki, w których poziom istotności (p) był mniejszy od 0.05.

## 6. WYNIKI BADAŃ I OMÓWIENIE

### 6.1. PARAMETRY DEMOGRAFICZNE

W całej analizowanej populacji, dominującą pod względem liczebności grupę stanowili mężczyźni (n = 127: 74 mężczyzn (58.27%), Grupa S+N: 23 mężczyzn (58.97%), Grupa S: 51 mężczyzn (57.95%); p=0.9302).

Mediana wieku pacjentów w całej populacji wynosiła 53.0 lata (17.0-83.0 lat). Chorzy w grupie ze współistniejącą chorobą nowotworową byli istotnie starsi

w porównaniu z pozostałą populacją ( $p < 0.0001$ ). W Tabeli 2. przedstawiono podstawowe charakterystyki dla wieku w obu grupach chorych. Natomiast na Rycinie 2. przedstawiono porównanie wieku chorych w obu grupach, w czterech przedziałach wiekowych – odpowiednio: < 20. r.ż., 20.-40. r.ż., 40.-75. r.ż., >75. r.ż..

**Tabela 2.** Rozkład parametrów określających wiek w obu porównywanych grupach.

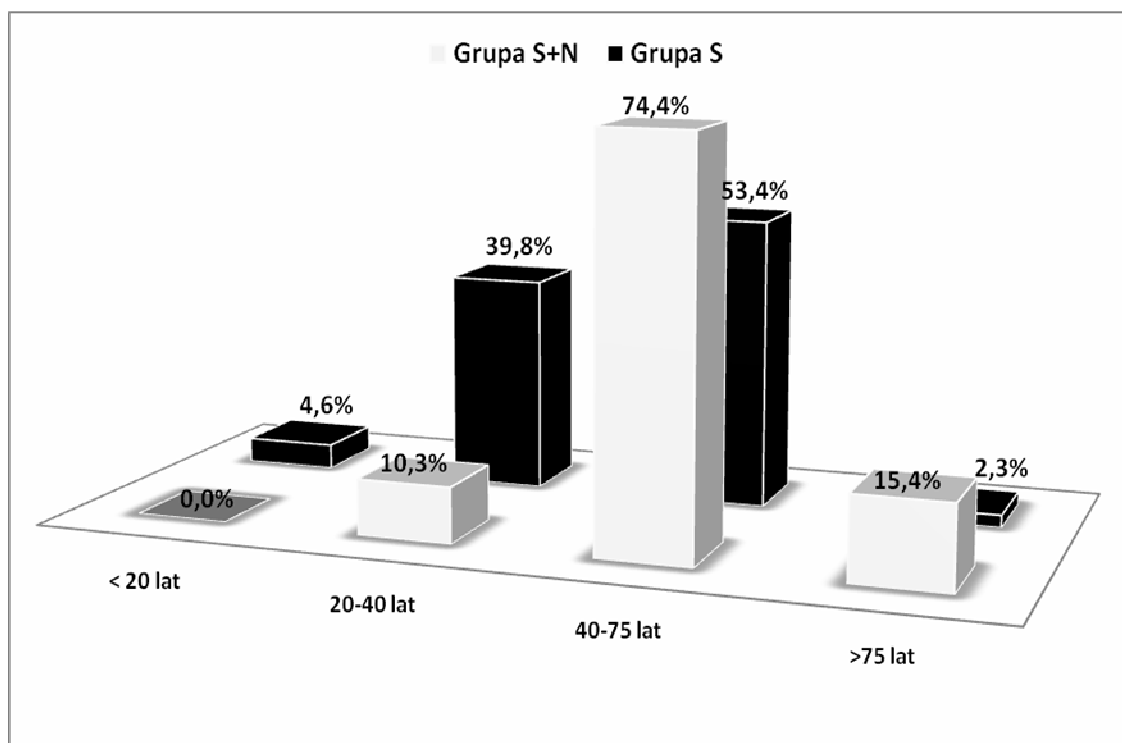
<b>Wiek</b> [lata]	<b>Grupa S + N</b>	<b>Grupa S</b>	<b>p</b>
$\Sigma \pm SD$	61.87 $\pm$ 14.46	44.57 $\pm$ 16.19	p < 0.0001
<b>Me</b>	62.00	49.00	
<b>min - max</b>	24.00 – 83.00	17.00 – 81.00	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej,  $\Sigma \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me – mediana, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna, p – poziom istotności.

Analiza modelu regresji logistycznej wykazała, że wiek stanowił istotny czynnik ryzyka zachorowania na chorobę nowotworową – wraz ze zwiększaniem się wieku o każdy rok, ryzyko zachorowania na nowotwór wzrastało 1.07- krotnie (OR 1,07 [95%CI 1.04-1.10];  $p < 0.0001$ ).

**Rycina 2.** Wykres analizy wieku w czterech przedziałach wiekowych w obu porównywanych grupach (p=0.0003).



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Na słupkach zaznaczono odsetek chorych, odpowiednio w Grupie S+N i S, należących do danego przedziału wiekowego.

Chorzy ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli istotnie niższą masę ciała w porównaniu z pacjentami bez nowotworu (Tabela 3.).



**Tabela 3.** Analiza masy ciała z podziałem na grupy chorych.

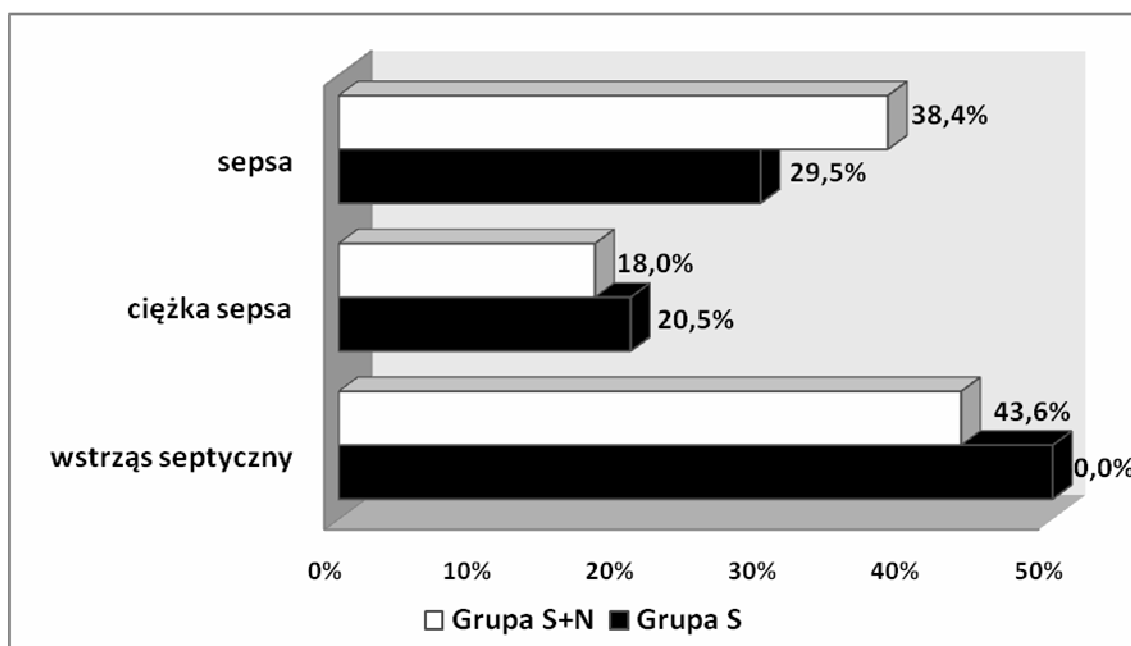
<b>Masa ciała</b> [kg]	<b>Grupa S + N</b>	<b>Grupa S</b>	<b>p</b>
<b><math>\Sigma \pm SD</math></b>	68.89 $\pm$ 14.41	76.04 $\pm$ 21.06	0.0423
<b>Me</b>	65.00	75.00	
<b>min - max</b>	48.00 – 100.00	28.00 – 160.00	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej,  $\Sigma \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me - mediana, min - wartość minimalna, max - wartość maksymalna, p - poziom istotności.

W całej analizowanej populacji rozpoznanie sepsy postawiono u 41 osób (32.28%), ciężkiej sepsy - u 25 osób (19.69%), najczęściej natomiast diagnozowano wstrząs septyczny - 61 osób (48.03%). Wyniki przeprowadzonych testów statystycznych nie wykazały istotnych różnic między częstością występowania sepsy ( $p=0.4321$ ), ciężkiej sepsy ( $p=0.9317$ ) oraz wstrząsu septycznego ( $p=0.6352$ ) między porównywanymi grupami - Rycina 3.

**Rycina 3.** Częstość występowania sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Na słupkach zaznaczono odsetek chorych, odpowiednio w Grupie S+N i S.

Analiza dyskryminacyjna częstości występowania sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego w zależności od wieku pacjentów nie wykazała istotności modelu ( $p=0.5564$ ).

W obu analizowanych grupach chorych, większość przyjmowana była do OIT z przyczyn chirurgicznych. W Tabeli 4. przedstawiono podział pacjentów ze względu na przyczynę przyjęcia w obu porównywanych grupach.

**Tabela 4.** Porównanie częstości przyjęć chirurgicznych i niechirurgicznych w obu grupach chorych.

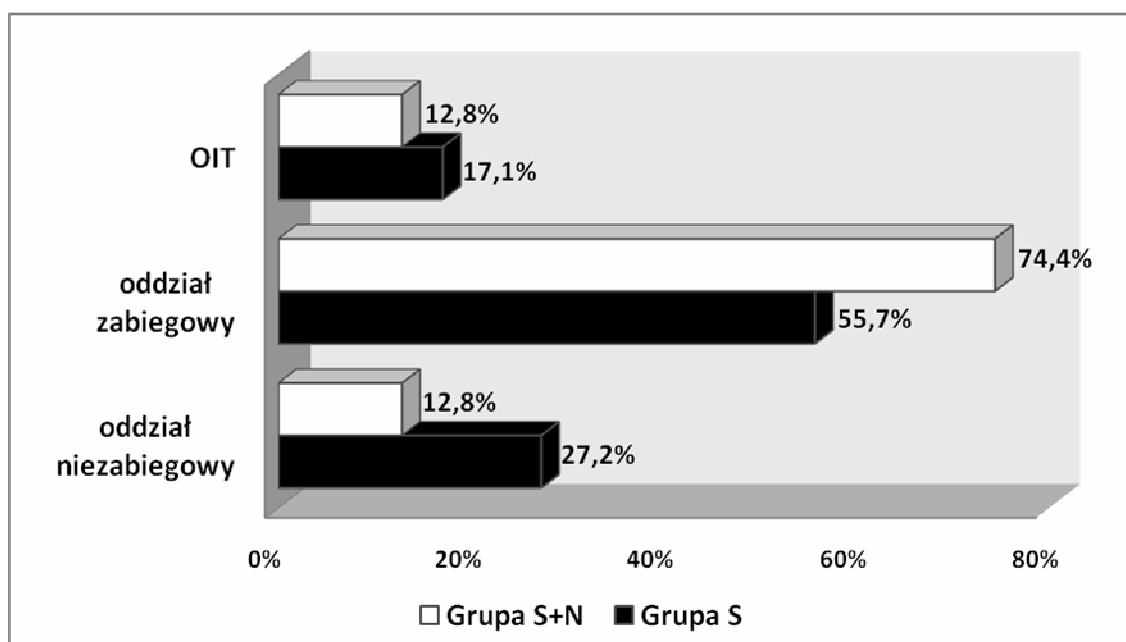
<b>Grupa chorych</b>	<b>Przyjęcie chirurgiczne</b> % (n)	<b>Przyjęcie niechirurgiczne</b> % (n)	<b>P</b>
<b>Grupa S + N</b>	79.49% (31)	20.51% (8)	0.7469
<b>Grupa S</b>	75.00% (66)	25.00% (22)	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - odsetek chorych, n – liczba chorych, p – poziom istotności.

Nie wykazano istotnych różnic między porównywanymi grupami, dotyczących rodzaju oddziału, z którego przyjmowali byli pacjenci do OIT (p=0.1157) - Rycina 4.

**Rycina 4.** Podział pacjentów ze względu na rodzaj oddziału, z którego przyjmowani byli do OIT.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, OIT – oddział intensywnej terapii.

Na słupkach zaznaczono odsetek chorych, odpowiednio w Grupie S+N i S.

Mediana czasu hospitalizacji dla całej analizowanej populacji wynosiła 13.0 dni [1.0 – 75.0 dni]. Chorzy w Grupie S dłużej przebywali w oddziale intensywnej terapii (mediana 14.5 dni [1.0 – 75.0 dni]) w porównaniu z pacjentami w Grupie S+N (mediana 10.0 dni [1.0 – 55.0 dni]). Różnice jednak były nieistotne statystycznie ( $p=0.4866$ ). Mediana czasu hospitalizacji pacjentów, którzy zmarli w oddziale, była istotnie mniejsza w porównaniu z chorymi, którzy przeżyli (zgon: 5.0 dni vs przeżycie 15.0 dni;  $p < 0.0001$ ). Ponadto, analiza modelu regresji logistycznej dla czasu hospitalizacji wykazała, że z każdym kolejnym dniem hospitalizacji ryzyko zgonu malało 0.95-krotnie (OR 0.95 [95%CI 0.92-0.99];  $p = 0.0015$ ).

## **6.2. MIERZONE WIELKOŚCI KLINICZNE, LABORATORYJNE I MIKROBIOLOGICZNE**

W Tabeli 5. przedstawiono podstawowe charakterystyki dla SIRS, sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego w obu porównywanych grupach.

**Tabela 5.** Podstawowe charakterystyki dla SIRS, sepsy, ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego w obu porównywanych grupach.

Zmienna	Podstawowe charakterystyki	Grupa S + N	Grupa S	p
<b>SIRS</b> ( <i>Systemic inflammatory response syndrome - Ogólnoustrojowa reakcja zapalna</i> )				
<b>Temperatura</b> (°C)	$\sum \pm SD$	36.72 ± 0.49	36.82 ± 0.66	0.2040
	Me (min-max)	36.65 (36.06 – 37.78)	36.83 (34.65 – 38.46)	
<b>Temperatura &gt;38 lub &lt;36°C</b>	% (n)	94.87% (37)	93.18% (82)	1.0000
<b>Tachykardia (&gt;90 uderzeń/min)</b>	% (n)	100.00% (39)	98.85% (86)	1.0000
<b>HR</b> (częstość/min)	$\sum \pm SD$	92.36 ± 14.82	95.10 ± 14.50	0.2396
	Me (min-max)	92.69 (70.43 – 140.00)	95.30 (61.62 – 134.28)	
<b>Tachypnoe (&gt;20 oddechów/min lub PaCO<sub>2</sub> &lt;32mmHg)</b>	% (n)	66.67% (26)	75.00% (66)	0.4506
<b>PaCO<sub>2</sub></b> (mmHg)	$\sum \pm SD$	40.49 ± 6.22	40.11 ± 6.68	0.7777
	Me (min-max)	39.68 (30.00 – 68.27)	39.05 (25.05 – 80.55)	
<b>LEU</b> (G/l)	$\sum \pm SD$	16.17 ± 12.15	15.83 ± 7.96	0.9146
	Me (min-max)	15.15 (0.30 – 72.30)	14.03 (0.93 – 42.23)	
<b>LEU &gt;12 lub &lt;4 G/l</b>	% (n)	92.31% (36)	96.59% (85)	0.3701
<b>SEPSA</b> (SIRS + kliniczne wykładniki zakażenia)				

<b>CIEŻKA SEPSA (sepsa + hipoperfuzja)</b>				
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (mmHg)</b>	$\Sigma \pm SD$	287.50 ± 75.17	296.41 ± 81.37	0.4253
	Me (min-max)	282.79 (136.45 – 470.57)	293.31 (117.98 – 506.71)	
<b>Mleczany (mmol/l)</b>	$\Sigma \pm SD$	2.46 ± 2.47	2.46 ± 2.59	0.7440
	Me (min-max)	1.40 (0.80 – 10.43)	1.66 (0.76 – 19.25)	
<b>Diureza (ml/h)</b>	$\Sigma \pm SD$	109.99 ± 57.75	123.43 ± 70.52	0.1426
	Me (min-max)	122.50 (0.00-229.24)	131.75 (0.00-309.37)	
<b>WSTRZAŚ SEPTYCZNY (ciężka sepsa + zaburzenia krążenia)</b>				
<b>SAP (mmHg)</b>	$\Sigma \pm SD$	135.98 ± 21.71	132.63 ± 14.02	0.1280
	Me (min-max)	139.14 (81.32 – 171.14)	135.05 (87.97 – 160.19)	
<b>MAP (mmHg)</b>	$\Sigma \pm SD$	90.27 ± 14.24	89.71 ± 9.92	0.8692
	Me (min-max)	89.64 (50.47 – 125.20)	89.86 (52.22 – 109.14)	
<b>OCŻ (mmHg)</b>	$\Sigma \pm SD$	11.01 ± 3.91	10.80 ± 3.60	0.6735
	Me (min-max)	10.07 (4.15 – 22.11)	10.56 (3.20 – 24.00)	
<b>Noradrenalina (dni)</b>	$\Sigma \pm SD$	8.67 ± 10.09	9.46 ± 11.44	0.8442
	Me (min-max)	5.0 (1.0-52.0)	5.0 (1.0-73.0)	
<b>Noradrenalina dawka średnia (µg/kg/min)</b>	$\Sigma \pm SD$	0.25 ± 0.28	0.16 ± 0.14	<b>0.0297</b>
	Me (min-max)	0.16 (0.02-1.37)	0.12 (0.02-0.69)	
<b>Krystaloidy (średnia dawka/dzień; ml/dobę)</b>	$\Sigma \pm SD$	1489.09 ± 1210.21	1634.76 ± 1568.93	0.5268
	Me (min-max)	1281.25 (107.14-5850.00)	1300.00 (107.14-10000)	
<b>Koloidy (średnia dawka/dzień; ml/dobę)</b>	$\Sigma \pm SD$	509.56 ± 506.79	482.52 ± 794.99	<b>0.0321</b>
	Me (min-max)	333.33 (35.71- 2750.0)	285.71 (71.42-4250.00)	

---

Źródło: opracowanie własne.

Wartości odnoszą się do całego pobytu chorych w OIT.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, p - poziom istotności,  $\bar{x} \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me - mediana, min - wartość minimalna, max - wartość maksymalna, % - odsetek chorych, n - liczba chorych, HR - częstotliwość tętna, PaCO<sub>2</sub> - ciśnienie parcjalne dwutlenku węgla, LEU - krwinki białe, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - wskaźnik oksygenacji, SAP - ciśnienie tętnicze skurczowe, MAP - średnie ciśnienie tętnicze, OCŻ - ośrodkowe ciśnienie żyłne, krystaloidy/koloidy - średnia dawka na dzień = łączna objętość podanych krystaloidów (lub koloidów)/ ilość dni w OIT.

Poza rozpoznaniem choroby podstawowej (sepsa, ciężka sepsa, wstrząs septyczny oraz choroba nowotworowa), u pacjentów diagnozowano również choroby współistniejące, które usystematyzowano w sześciu grupach - choroby układów: oddechowego, krążenia, pokarmowego, nerwowego, moczowego oraz cukrzycę. W Tabeli 6. przedstawiono częstość występowania chorób dodatkowych w obu porównywanych grupach chorych.



**Tabela 6.** Częstość występowania chorób współistniejące w obu porównywanych grupach chorych.

<b>Rozpoznanie</b>	<b>Grupa S + N</b> % (n)	<b>Grupa S</b> % (n)	<b>p</b>
<b>Choroby układu oddechowego</b>	41.02% (16)	58.86% (43)	0.6352
<b>Choroby układu krążenia</b>	61.54% (24)	27.27% (24)	<b>0.0005</b>
<b>Choroby układu pokarmowego</b>	20.51% (8)	29.55% (26)	0.3991
<b>Choroby układu nerwowego</b>	17.95% (7)	23.86% (21)	0.6103
<b>Choroby układu moczowego</b>	10.26% (4)	21.59% (19)	0.1429
<b>Cukrzyca</b>	15.38% (6)	13.64% (12)	0.9879

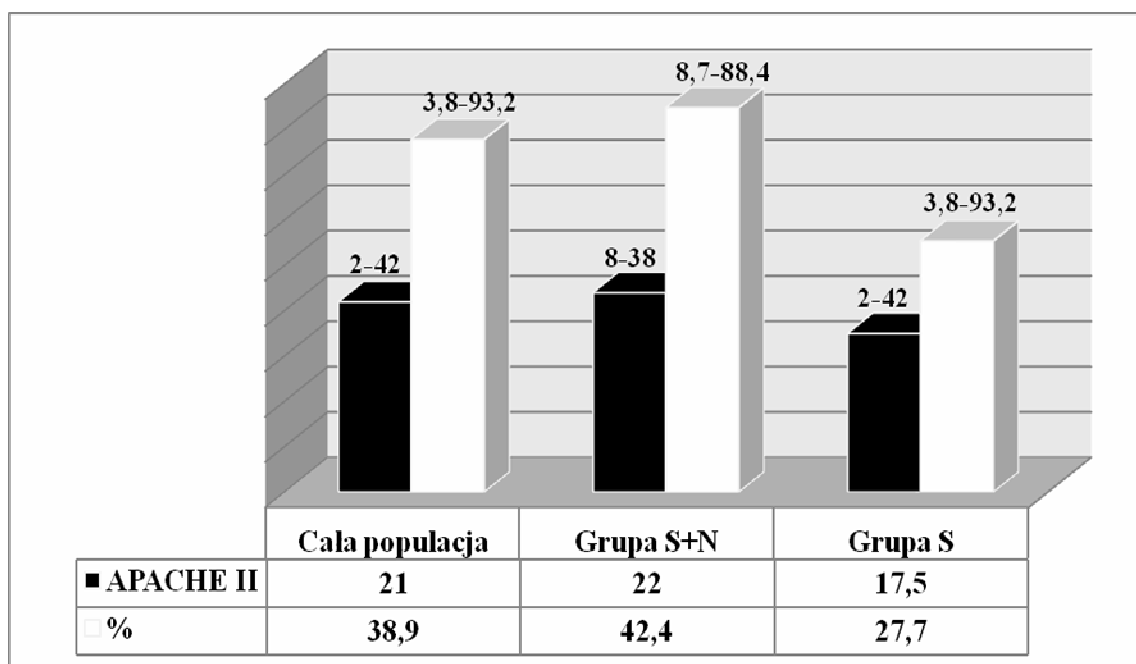
Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, p – poziom istotności, % - odsetek chorych, n – liczba chorych.

Analiza modelu regresji logistycznej wykazała, że częstość występowania chorób dodatkowych ze strony układu krążenia w całej analizowanej populacji wzrastała istotnie z wiekiem – wraz ze zwiększaniem się wieku o każdy rok, ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia wzrastało 1.07- krotnie (OR 1,07 [95%CI 1.04-1.10];  $p < 0.0001$ ). Niemniej, w Grupie S+N częstość występowania chorób układu krążenia nie zmieniała się istotnie z wiekiem (mediana wieku pacjentów z chorobami dodatkowymi układu krążenia: 62.0 lata vs brak chorób układu krążenia: 63.0 lata;  $p=0.3791$ ), w przeciwieństwie do Grupy S (mediana wieku dla pacjentów z chorobami dodatkowymi układu krążenia: 56.0 lat vs brak chorób układu krążenia: 36.0 lat;  $p < 0.0001$ ). Pacjenci ze współistniejącym nowotworem mieli istotnie większe ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (OR 4.5 [95%CI 2.00-10.11];  $p=0.0001$ ). Schorzenia dodatkowe ze strony układu krążenia stanowiły istotny czynnik ryzyka zgonu dla całej analizowanej populacji, z ilorazem szans OR 2.53 [95%CI 1.11-5.78];  $p=0.0250$ .

Pacjenci w Grupie S+N mieli wyższą wartość punktową w skali APACHE II w chwili przyjęcia do oddziału ( $p=0.1387$ ), i tym samym wyższe procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu w porównaniu z Grupą S ( $p=0.1570$ ) – Rycina 5.

**Rycina 5.** Wykres mediany wartości punktowej skali APACHE II oraz przewidywanej śmiertelności w chwili przyjęcia do oddziału.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia zgonu.

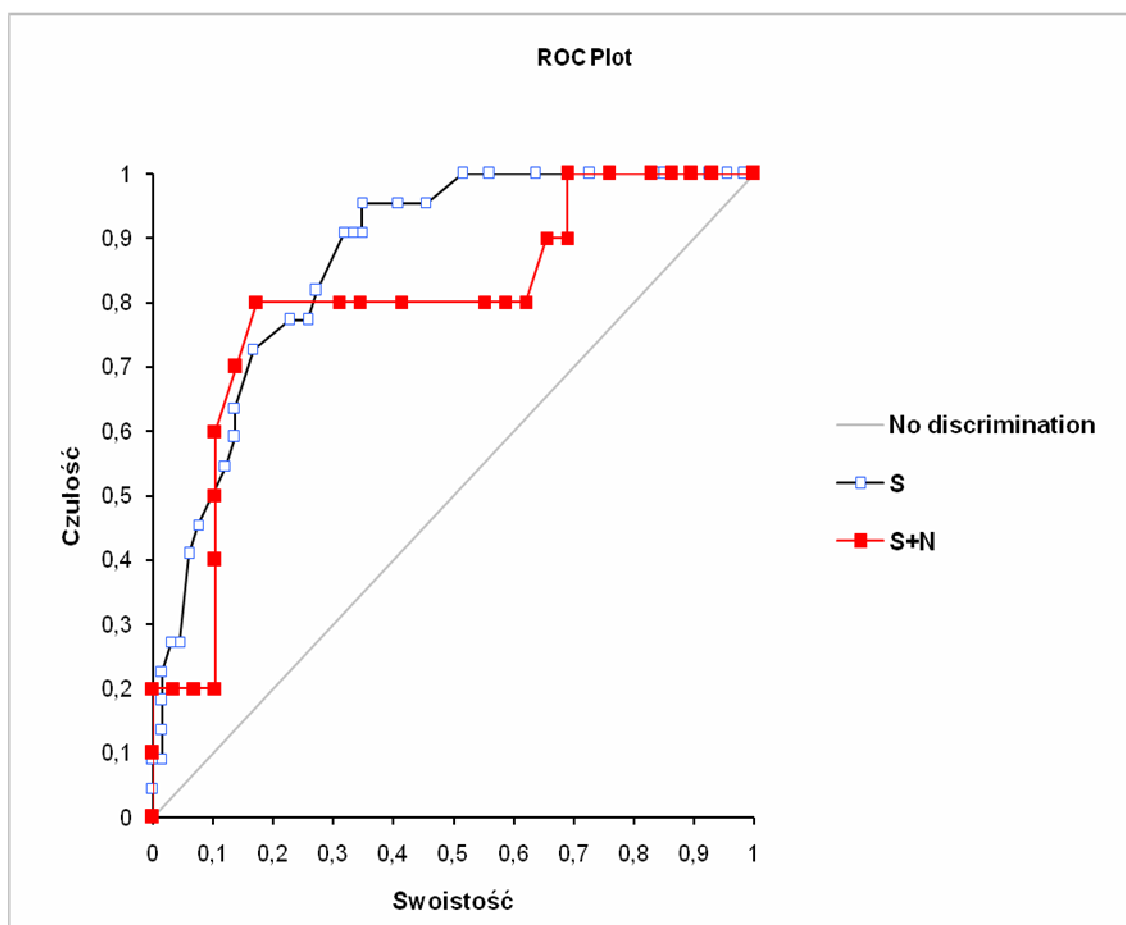
Na słupkach wykresu zaznaczono zakresy, odpowiednio wartości APACHE II i przewidywanej śmiertelności.

Analiza modelu regresji logistycznej wykazała, że z każdym kolejnym punktem w skali APACHE II ryzyko zgonu w całej populacji wzrastało 1.2 - krotnie (OR 1.20 [95%CI 1.11-1.29];  $p < 0.0001$ ).

Wykreślając krzywą ROC oraz obliczając wskaźnik Youdena, wyznaczono optymalny punkt odcięcia dla skali APACHE II w odniesieniu do zgonu w oddziale. Dla obu porównywanych grup chorych, analiza wykazała zbliżoną wartość punktową

skali APACHE II, dla której odnotowuje się najwyższą czułość i swoistość w przewidywaniu ryzyka wystąpienia zgonu. Optymalna wartość odcięcia punktowej skali APACHE II dla pacjentów ze współistniejącym nowotworem wynosiła 25.0 punkty, a dla grupy bez choroby nowotworowej 24 punkty [Grupa S+N: (AUC 0.8 [95%CI 0.62-0.97],  $p=0.0004$ ) vs Grupa S: (AUC 0.9 [95%CI 0.79-0.94]);  $p<0.0001$ ]. Na Rycinie 6. przedstawiono wykresy krzywych ROC dla skali APACHE II, odpowiednio dla grupy S+N i S.

**Rycina 6.** Wykres krzywych ROC dla skali APACHE II w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

### 6.2.1. UKŁAD ODDECHOWY

Liczbę chorych wymagających zastosowania wentylacji mechanicznej przedstawiono w Tabeli 10. Mediana wartości średniej współczynnika: godziny wentylacji/liczbę dni pobytu w OIT dla całej analizowanej populacji wynosiła 10.84 h/dobę. Pacjenci w Grupie S+N mieli wyższą wartość wyżej wymienionego współczynnika w porównaniu z Grupą S (13.27 vs 10.29 h/dobę;  $p=0.2802$ ). Mediana stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej w czasie prowadzenia wentylacji

mechanicznej ( $FiO_2$ ) dla całej analizowanej populacji wynosiła 37.95% (28.00% - 94.72%). Wyniki przeprowadzonych testów statystycznych nie wykazały istotnych różnic dotyczących wartości  $FiO_2$  między porównywanymi grupami chorych (Grupa S+N: 36.43% vs Grupa S: 38.00%;  $p=0.5963$ ). Średnia wartość wskaźnika oksygenacji ( $PaO_2/FiO_2$ ) mieściła się w zakresie 117.98 – 506.71 mmHg (mediana: 291.94 mmHg) dla całej analizowanej populacji i była niższa u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową – Tabela 5. i Tabela 10. Mimo że mediana średniej wartości saturacji z całego okresu pobytu chorych w oddziale dla całej populacji pozostawała w granicach normy (97.72% [91.26% - 99.52%]), to jednak pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli istotnie niższą wartość saturacji w porównaniu z grupą bez nowotworu (mediana [zakres] (%) – Grupa S+N: 97.41 [94.45 – 99.30]; Grupa S: 97.91 [91.26 – 99.52];  $p=0.0347$ ).

### **6.2.2. UKŁAD MOCZOWY**

Mediana wartości średniej diurezy godzinowej z całego okresu pobytu chorych w oddziale dla całej analizowanej populacji wynosiła 127.37 ml/h (0.00 – 309.37 ml/h). Chorzy w Grupie S+N mieli niższą średnią diurezę godzinową w porównaniu z pozostałą populacją (mediana [zakres] (ml/h) - Grupa S+N: 122.50 [0.00 – 229.24]; Grupa S: 131.75 [0.00 – 309.37];  $p=0.1426$ ). Mediana wartości średniej kreatyniny wynosiła w Grupie S+N: 0.74 mg/dl (0.22 – 4.56 mg/dl), natomiast w Grupie S: 0.81 mg/dl (0.20 – 7.36 mg/dl);  $p=0.8221$ . Stwierdzone różnice były jednak nieznamiennie. Podobnie, nie wykazano istotnych różnic dotyczących mediany średniej wartości mocznika w obu porównywanych grupach chorych (Grupa S+N: 42.60 vs Grupa S: 46.63 mg/dl;  $p=0.8242$ ).

### **6.2.3. CZYNNOŚĆ WĄTROBY**

Pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli istotnie niższy poziom białka całkowitego, jak i albumin, w porównaniu z chorymi bez nowotworu – Tabela 7. i 8.

**Tabela 7.** Podstawowe charakterystyki dla poziomu białka całkowitego - wartość średnia z całego pobytu w oddziale.

<b>Białko całkowite</b> [g/dl]	<b>Cała populacja</b>	<b>Grupa S + N</b>	<b>Grupa S</b>	<b>p</b>
<b><math>\Sigma \pm SD</math></b>	4.72 $\pm$ 3.43	4.21 $\pm$ 0.81	4.95 $\pm$ 4.07	0.0289
<b>Me</b>	4.44	4.07	4.60	
<b>min - max</b>	2.30 – 41.81	2.30 – 6.03	2.40 – 41.81	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej,  $\Sigma \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me – mediana, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna, p – poziom istotności.

**Tabela 8.** Podstawowe charakterystyki dla poziomu albumin - wartość średnia z całego pobytu w oddziale.

<b>Albuminy</b> [g/dl]	<b>Cała populacja</b>	<b>Grupa S + N</b>	<b>Grupa S</b>	<b>p</b>
<b><math>\Sigma \pm SD</math></b>	1.98 $\pm$ 0.47	1.84 $\pm$ 0.41	2.05 $\pm$ 0.48	0.0172
<b>Me</b>	2.00	1.95	2.02	
<b>min - max</b>	0.80 – 3.40	0.80 – 2.46	1.16 – 3.40	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej,  $\Sigma \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me – mediana, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna, p – poziom istotności.

Mediana średniej wartości glukozy w okresie całego pobytu chorych w oddziale wynosiła 121.99 mg/dl [63.33 – 165.39 mg/dl] dla całej analizowanej populacji. Wyniki

przeprowadzonych testów nie wykazały istotnych różnic dotyczących poziomu glukozy między porównywanymi grupami (mediana - Grupa S+N: 120.42 mg/dl vs Grupa S: 123.03 mg/dl; p=0.6644).

#### 6.2.4. WYBRANE WYZNACZNIKI ODPOWIEDZI ZAPALNEJ (ROZMAZ KRWI, PROKALCYTONINA)

Analiza rozmazu krwi obwodowej wykazała istotnie niższy procent neutrocytów pałeczkowatych wśród pacjentów ze współistniejącym nowotworem w porównaniu z pozostałą populacją – Tabela 9.

**Tabela 9.** Podstawowe charakterystyki dla procentu neutrocytów pałeczkowatych w rozmazie krwi obwodowej w całej populacji i w obu porównywanych grupach chorych - wartość średnia z całego pobytu w oddziale.

Neutrocyty pałeczkowate [%]	Cała populacja	Grupa S + N	Grupa S	p
$\Sigma \pm SD$	20.76% $\pm$ 14.85	15.03 $\pm$ 10.92	24.10 $\pm$ 15.67	0.0188
Me	16.83	12.88	19.00	
min - max	0.00 – 76.00	0.00 – 50.00	0.00 – 76.00	

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej,  $\Sigma \pm SD$  - średnia i odchylenie standardowe, Me – mediana, min – wartość minimalna, max – wartość maksymalna, p – poziom istotności.

Mediana wartości średniej prokalcytoniny (PCT) w całej analizowanej populacji wynosiła 5.54 ng/ml [0.07 – 200.00 ng/ml]. Pacjenci ze współistniejącym nowotworem mieli nieznacznie wyższą wartość średnią PCT w porównaniu z pozostałymi chorymi (mediana [ng/ml] – Grupa S+N: 6.13 vs Grupa S: 5.26; p=0.4022).

### **6.2.5. WIELKOŚCI OKREŚLAJĄCE HEMOSTAZĘ**

W całej analizowanej populacji mediana średniej wartości płytek krwi (PLT) wynosiła 213.92 tys/ $\mu$ l (14.00 – 871.71 tys/ $\mu$ l), przy czym testy statystyczne nie wykazały istotnych różnic między grupami chorych (Grupa S+N: 219.25 vs Grupa S: 208.50 tys/ $\mu$ l;  $p=0.8877$ ). Częstość występowania trombocytopenii (definiowanej jako liczba PLT < 100 tys/ $\mu$ l) przedstawiono w Tabeli 10. Ponadto, analiza parametrów hemostazy nie wykazała istotnych różnic, dotyczących mediany wartości średniej czasu kaolinowo – kefalinowego – APTT (*Activated Partial Thromboplastin Time*) (Grupa S+N: 46.0 vs Grupa S: 47.7 sek;  $p=0.9579$ ), czasu protrombinowego – PT (*Prothrombin Time*) (Grupa S+N: 16.03 vs Grupa S: 15.03 sek;  $p=0.3084$ ), wskaźnika protrombinowego (wskaźnika Quicka) (Grupa S+N: 74.0 vs Grupa S: 78.37%;  $p=0.4664$ ) oraz INR (*International Normalized Ratio* - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany) (Grupa S+N: 1.4 vs Grupa S: 1.4;  $p=0.8081$ ) między porównywanymi grupami chorych w czasie całego pobytu w OIT.

### **6.2.6. OSTRA NIEDOMOGA NARZĄDÓW**

W Tabeli 10. zestawiono parametry określające ostrą niedomogę narządów w trakcie całego pobytu chorych w oddziale.



**Tabela 10.** Rozkład parametrów określających ostrą niedomogę narządów w trakcie całego pobytu chorych w oddziale.

Zmienna	Cała populacja	Grupa S + N	Grupa S	p
	% (n)			
<b>UKŁAD ODDECHOWY</b>				
<b>Wentylacja mechaniczna</b>	96.06% (122)	100.00% (39)	94.32% (83)	0.3224
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 300 mmHg</b>	96.85% (123)	94.87% (37)	97.73% (86)	0.5859
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> &lt; 200 mmHg</b>	69.29% (88)	69.23% (27)	69.32% (61)	0.8425
<b>UKŁAD MOCZOWY</b>				
<b>Diureza &lt; 0.5 ml/kg/h</b>	88.98% (113)	92.11% (35)	90.70% (78)	1.0000
<b>Kreatynina &gt; 2.0 mg/dl</b>	29.13% (37)	28.21% (11)	29.55% (26)	0.9535
<b>CRRT</b>	54.33% (69)	53.85% (21)	54.55% (48)	0.9043
<b>HEMOSTAZA</b>				
<b>INR &gt; 1.5</b>	68.25% (86)	71.79% (28)	66.67% (58)	0.7153
<b>PLT &lt; 100 tys/<math>\mu</math>l</b>	47.24% (60)	43.59% (17)	48.86% (43)	0.7215
<b>CZYNNOŚĆ WĄTROBY</b>				
<b>Bilirubina &gt; 4.0 mg/dl</b>	14.96% (19)	12.82% (5)	15.91% (14)	0.8568
<b>METABOLIZM</b>				
<b>Mleczany &gt; 3.0 mmol/l</b>	27.56% (35)	17.95% (7)	31.82% (28)	0.1620
<b>BE &lt; -5mEq/l</b>	49.61% (63)	51.28% (20)	48.86% (43)	0.9529
<b>UKŁAD KRAŻENIA</b>				
<b>SAP &lt;90 mmHg</b>	57.48% (73)	58.97% (23)	56.82% (50)	0.9743
<b>MAP &lt;70 mmHg</b>	87.40% (111)	84.62% (33)	88.64% (78)	0.7338
<b>Noradrenalina</b>	96.85% (123)	100.00% (39)	95.45% (84)	0.3114

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - odsetek chorych, n - liczba chorych, p - poziom istotności, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - wskaźnik oksygenacji, wentylacja mechaniczna - konieczność zastosowania, CRRT (*Continuous Renal Replecement Therapy*) - Ciągła terapia nerkozastępcza, INR (*International Normalized Ratio*) - Międzynarodowy współczynnik znormalizowany, PLT - płytki krwi, BE (*base excess*) - Niedobór/nadmiar zasad, SAP - Ciśnienie tętnicze skurczowe, MAP - Średnie ciśnienie tętnicze, Noradrenalina - konieczność zastosowania.

Analiza modelu regresji logistycznej wykazała, że wraz z każdym dodatkowym narządem, objętym dysfunkcją, ryzyko zgonu wzrastało: 2.65-krotnie dla Grupy S+N (OR 2.65 [95%CI 2.35-2.99]; p<0.0001) oraz 1.59-krotnie dla Grupy S (OR 1.59 [1.03-2.47]; p=0.0245).

### **6.2.7. ANALIZA MIKROBIOLOGICZNA**

Dodatknie posiewy krwi uzyskano u 61.42% chorych w całej analizowanej populacji. Pomimo braku istotności, u pacjentów w Grupie S+N częściej niż w Grupie S diagnozowano sepsę mieszaną (definiowaną jako wyhodowanie z krwi > 1 gatunku bakterii). Ponadto, w grupie chorych ze współistniejącą chorobą nowotworową częściej hodowano grzyby we krwi (25.00% vs 11.11%; p=0.2190), moczu (53.85% vs 33.33%; p=0.3884) i BAL-u (55.56% vs 41.27%; p=0.3096), w porównaniu z pacjentami bez nowotworu. W Tabeli 11. zestawiono analizę posiewów z BAL-u, krwi, jamy brzusznej, rany pooperacyjnej, moczu i dostępu naczyniowego w obu porównywanych grupach chorych.

**Tabela 11.** Analiza posiewów z BAL-u, krwi, jamy brzusznej, rany pooperacyjnej, moczu i dostępu naczyniowego w obu porównywanych grupach chorych.

<b>Materiał</b>	<b>Cała populacja % (n)</b>	<b>Grupa S + N % (n)</b>	<b>Grupa S % (n)</b>	<b>p</b>
<b>BAL</b> <i>(Poptuczyny z drzewa tchwiczko – oskrzelowego)</i>				
BAL (+)	70.87% (90)	69.23% (27)	71.59% (63)	0.9534
G(+)	62.22% (56)	51.85% (14)	66.67% (42)	0.2752
G(-)	61.11% (55)	59.26% (16)	61.90% (39)	1.0000
G(+) i G(-)	31.11% (28)	25.93% (7)	33.33% (21)	0.6548
Sepsa mieszana	53.33% (48)	48.15% (13)	55.56% (35)	0.6782
Grzyby	45.56% (41)	55.56% (15)	41.27% (26)	0.3096
<b>KREW</b>				
Krew (+)	61.42% (78)	61.54% (24)	61.36% (54)	0.8580
G(+)	69.23% (54)	66.67% (16)	70.37% (38)	0.9511
G(-)	48.72% (38)	58.33% (14)	44.44% (24)	0.3750
G(+) i G(-)	25.64% (20)	25.00% (6)	25.93% (14)	0.8458
Sepsa mieszana	41.03% (32)	50.00% (12)	37.04% (20)	0.4095
Grzyby	15.38% (12)	25.00% (6)	11.11% (6)	0.2190
<b>MATERIAŁ Z JAMY BRZUSZNEJ</b>				
Mat. z jamy brzusznej (+)	42.52% (54)	33.33% (13)	46.59% (41)	0.2303
G(+)	87.04% (47)	92.31% (12)	85.37% (35)	1.0000
G(-)	77.78% (42)	92.31% (12)	73.17% (30)	0.2538
G(+) i G(-)	68.52% (37)	84.62% (11)	63.41% (26)	0.1885
Sepsa mieszana	81.48% (44)	100.00% (13)	75.61% (31)	0.0952
Grzyby	53.70% (29)	53.85% (7)	53.66% (22)	0.7586
<b>RANA POOPERACYJNA</b>				
Rana pooperacyjna (+)	41.73% (53)	48.72% (19)	38.64% (34)	0.3855
G(+)	66.04% (35)	78.95% (15)	58.82% (20)	0.2263
G(-)	79.25% (42)	78.95% (15)	79.41% (27)	1.0000
G(+) i G(-)	52.83% (28)	57.89% (11)	50.00% (17)	0.7908
Sepsa mieszana	62.26% (33)	63.16% (12)	61.76% (21)	0.8453
Grzyby	33.96% (18)	31.58% (6)	35.29% (12)	0.9772
<b>MOCZ</b>				
Mocz (+)	29.13% (37)	33.33% (13)	27.27% (24)	0.6300
G(+)	24.32% (9)	30.77% (4)	20.83% (5)	0.6906
G(-)	67.57% (25)	61.54% (8)	70.83% (17)	0.8346
G(+) i G(-)	13.51% (5)	15.38% (2)	12.50% (3)	1.0000
Sepsa mieszana	24.32% (9)	15.38% (2)	29.17% (7)	0.4463
Grzyby	40.54% (15)	53.85% (7)	33.33% (8)	0.3884
<b>DOSTĘP NACZYNIOWY</b>				
Dostęp naczyniowy (+)	11.81% (15)	15.38% (6)	10.23% (9)	0.5942
G(+)	60.00% (9)	50.00% (3)	66.67% (6)	0.6224
G(-)	53.33% (8)	50.00% (3)	55.56% (5)	1.0000
G(+) i G(-)	20.00% (3)	0.00% (0)	33.33% (3)	0.2286
Sepsa mieszana	40.00% (6)	16.67% (1)	55.56% (5)	0.3329
Grzyby	20.00% (3)	0.00% (0)	33.33% (3)	0.2286

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

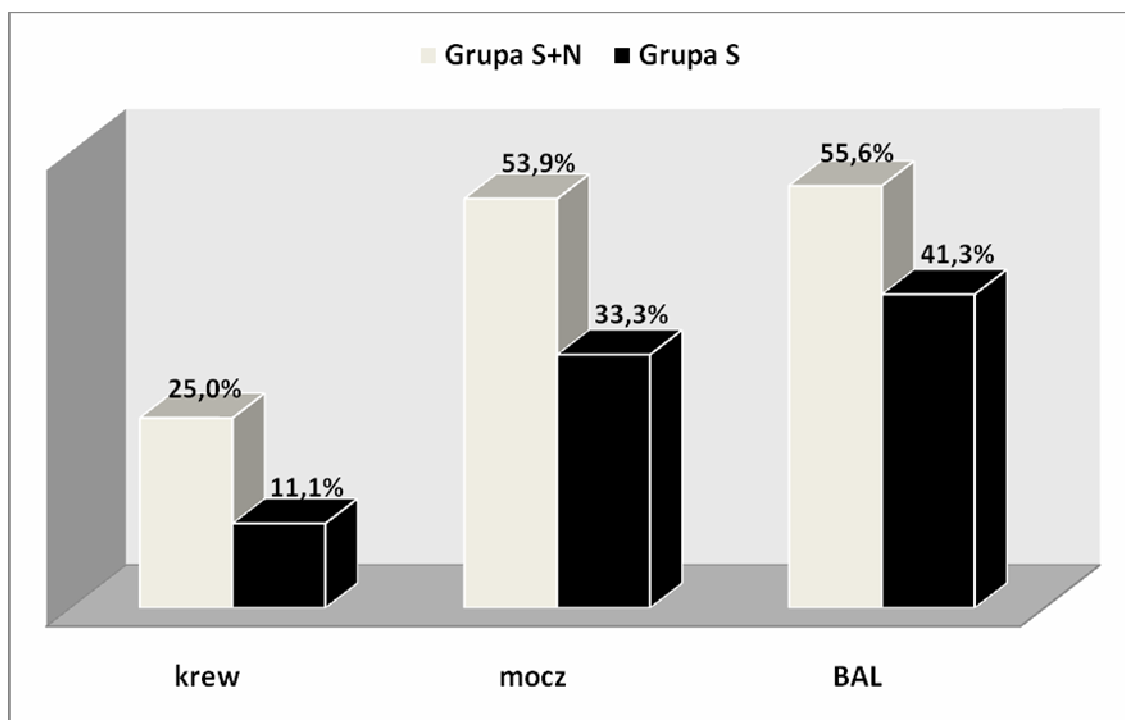
Odsetek chorych dla całej populacji odnosi się do liczby chorych n=127, odsetek chorych dla Grupy S+N i S odnosi się do liczby osób z dodatnimi posiewami z analizowanego materiału, odpowiednio z Grupy S+N i S.

BAL(+), Krew(+), Mat.z jamy brzusznej(+) – materiał z jamy brzusznej (+), Rana pooperacyjna(+), Mocz(+), Dostęp naczyniowy(+) – oznaczają uzyskanie dodatnich posiewów z danego materiału.

p – poziom istotności, % - odsetek chorych, n – liczba chorych, sepsa mieszana: > 1 gatunku bakterii, G(+) – bakterie Gram-dodatnie, G(-) – bakterie G-ujemne.

Na Rycinie 7. porównano częstość występowania grzybów w materiale z krwi, moczu i BAL-u w obu grupach chorych.

**Rycina 7.** Częstość występowania grzybów w materiale z krwi, moczu i BAL-u w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Na słupkach zaznaczono odsetek chorych, odpowiednio dla Grupy S+N i S (który odnosi się do liczby osób z dodatnimi posiewami z analizowanego materiału, dla danej grupy).

W Tabeli 12. przedstawiono częstość występowania poszczególnych gatunków bakterii u pacjentów z dodatnimi posiewami krwi.

**Tabela 12.** Częstość występowania poszczególnych gatunków bakterii u pacjentów z dodatnimi posiewami krwi.

<b>Gatunek bakterii</b>	<b>Cała populacja n = 78 % (n)</b>	<b>Grupa S + N n = 24 % (n)</b>	<b>Grupa S n = 54 % (n)</b>
<b>GRAM DODATNIE</b>			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	35.90% (28)	20.83% (5)	42.59% (23)
<i>Enterococcus faecium</i>	14.10% (11)	25.00% (6)	9.26% (5)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	11.54% (9)	16.67% (4)	9.26% (5)
<i>Staphylococcus hominis</i>	6.41% (5)	4.17% (1)	7.41% (4)
<i>Staphylococcus aureus</i>	5.13% (4)	8.33% (2)	3.70% (2)
<i>Staphylococcus simulans</i>	3.85% (3)	4.17% (1)	3.70% (2)
<i>Staphylococcus auricularis</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Staphylococcus cohnii</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Streptococcus intermedius</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Staphylococcus warneri</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Enterococcus avium</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Enterococcus cloacae</i>	1.28% (1)	4.17% (1)	0.00% (0)
<i>Peptostreptococcus micros</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Propionibacterium acnes</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<b>GRAM UJEMNE</b>			
<i>Acinetobacter calcoaceticus baumannie complex</i>	11.54% (9)	12.50% (3)	11.11% (6)
<i>Escherichia coli</i>	11.54% (9)	16.67% (4)	9.26% (5)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7.69% (6)	8.33% (2)	7.41% (4)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5.13% (4)	12.50% (3)	1.85% (1)
<i>Serratia marcescens</i>	5.13% (4)	12.50% (3)	1.85% (1)
<i>Klebsiella oxytoca</i>	3.85% (3)	4.17% (1)	3.70% (2)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	3.85% (3)	4.17% (1)	3.70% (2)
<i>Enterobacter cloacae</i>	3.85% (3)	8.33% (2)	1.85% (1)
<i>Proteus mirabilis</i>	2.56% (2)	0.00% (0)	3.70% (2)
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Hafnia alvei</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Morganella morganii</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Neisseria meningitidis</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)
<i>Proteus vulgaris</i>	1.28% (1)	0.00% (0)	1.85% (1)

---

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - odsetek chorych, n – liczba chorych.

Odsetek chorych odnosi się do liczby osób z dodatnimi posiewami z krwi, odpowiednio dla całej analizowanej populacji, Grupy S+N i Grupy S.

Źródło sepsy w całej analizowanej populacji określono u 120 chorych (94.49%). Najczęstszym miejscem wyjścia zakażenia była jama brzuszna (53.33%), następnie drogi oddechowe (20.00%) i rana pooperacyjna (13.33%). W Tabeli 13. porównano częstość występowania poszczególnych ognisk wyjściowych sepsy w całej populacji oraz w Grupie S+N i S. Przez „Inne” źródło zakażenia rozumiano: ropowicę szyi i dna jamy ustnej, zapalenie migdałków, ropień przestrzeni zagardłowej i śródpiersia górnego, ropowicę łokcia, ostre bakteryjne zakażenie powięzi (zapalenie skóry i tkanki podskórnej) oraz zakażenie dróg rodnych (stan po cięciu cesarskim).

**Tabela 13.** Częstość występowania poszczególnych ognisk wyjściowych zakażenia w całej populacji oraz Grupie S+N i S.

Źródło sepsy	Cała populacja n = 120	Grupa S + N n = 37	Grupa S n = 83	p
	% (n)			
<b>Ognisko wewnątrzbrzuszne</b>	53.33% (64)	43.24% (16)	57.83% (48)	0.2250
<b>Drogi oddechowe</b>	20.00% (24)	29.73% (11)	15.66% (13)	0.1241
<b>Rana pooperacyjna</b>	13.33% (16)	21.62% (8)	9.64% (8)	0.1338
<b>Drogi moczowe</b>	3.33% (4)	0.00% (0)	4.82% (4)	0.3114
<b>OUN</b>	2.5% (3)	2.70% (1)	2.41% (2)	1.0000
<b>Zakażenie odcewnikowe</b>	2.5% (3)	0.00% (0)	3.61% (3)	0.5522
<b>Inne</b>	5.00% (6)	2.70% (1)	6.02% (5)	0.1667

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - odsetek chorych, n - liczba chorych, p - poziom istotności, OUN - ośrodkowy układ nerwowy.

Odsetek chorych w Grupie S+N i S odnosi się do liczby osób ze zidentyfikowanym wyjściowym źródłem zakażenia.

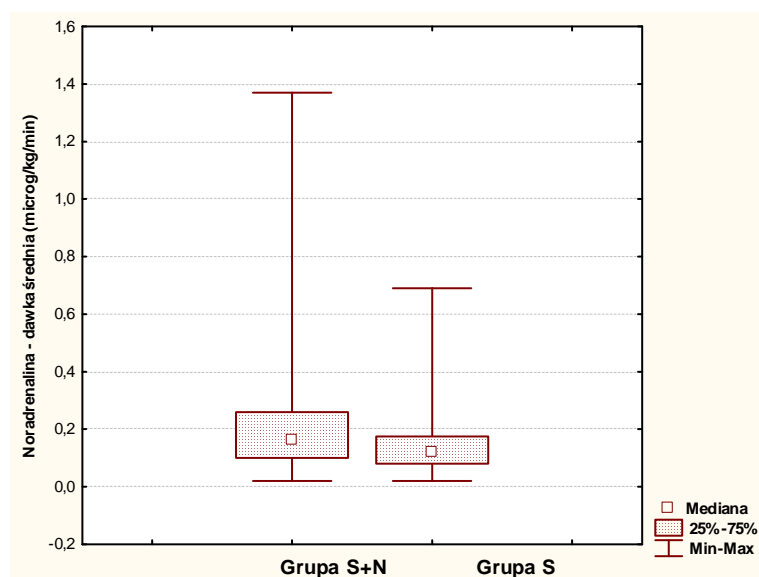
### 6.3. LECZENIE

#### 6.3.1. LEKI WSPOMAGAJĄCE UKŁAD KRAŻENIA

Noradrenalinę zastosowano u 123 chorych (96.85%). Mediana dni podawania noradrenaliny dla 123 pacjentów wynosiła 5.0 dni (1.0 - 73.0 dni). Mediana dawki średniej noradrenaliny dla całej populacji wynosiła 0.13 µg/kg/min (0.02 - 1.37 µg/kg/min). Pacjenci ze współistniejącym nowotworem wymagali podaży istotnie wyższych średnich dawek noradrenaliny w porównaniu z chorymi z Grupy S (Rycina 8., Tabela 5.).



**Rycina 8.** Wykresy dawki średniej noradrenaliny w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

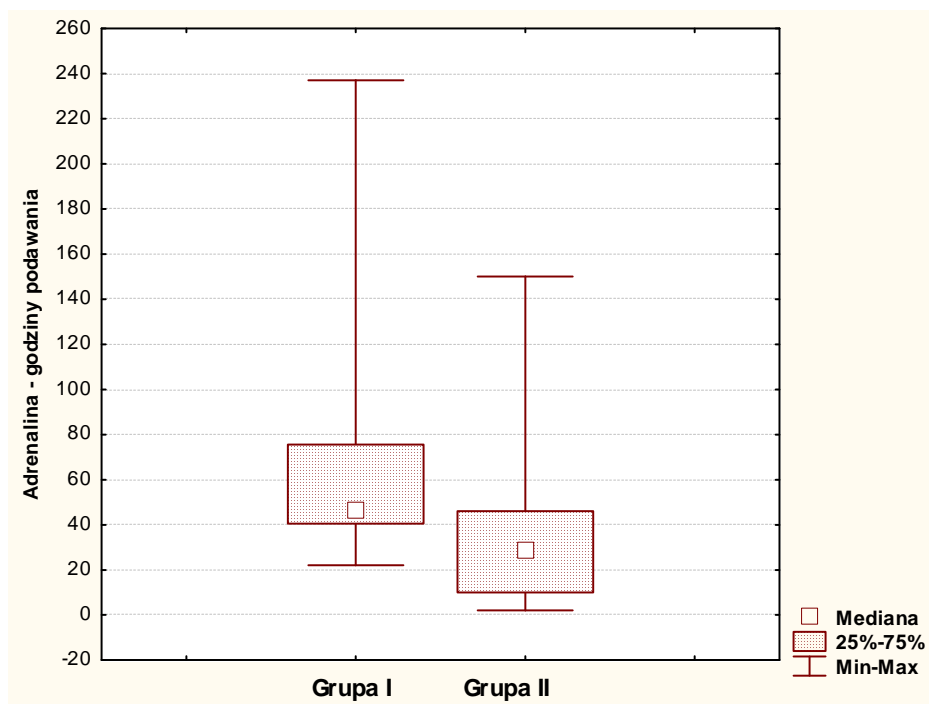
Analiza połączonego modelu regresji logistycznej dla wieku i grupy chorych nie wykazała istotności - ani współwystępowanie choroby nowotworowej, ani wiek pacjentów, nie były powiązane ze zwiększonym ryzykiem zastosowania noradrenaliny ( $p=0.1954$ ).

Dobutaminę zastosowano u 48.72% chorych (19 osób) z Grupy S+N i 36.36% chorych (32 osoby) z Grupy S ( $p=0.2653$ ). Przeprowadzone testy statystyczne nie wykazały istotnych różnic, dotyczących zarówno czasu podawania, jak i dawki średniej dobutaminy między porównywanymi grupami (mediana i zakres czasu podawania dobutaminy [dni]: Grupa S+N – 3.0 (1.0 – 55.0); Grupa S – 4.0 (1.0 – 26.0);  $p=0.2663$ ; [godziny] Grupa S+N – 64.0 (3.0 – 328.0); Grupa S – 88.0 (1.0 – 326.0);  $p=0.5973$ ; mediana i zakres dawki średniej dobutaminy [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]: Grupa S+N – 3.0 (0.19 – 10.17); Grupa S – 2.5 (1.21 – 9.11);  $p=0.3422$ ).

Adrenalinę włączono u 20.51% chorych (8 osób) z grupy ze współistniejącym nowotworem oraz u 17.05% pacjentów (15 osób) z grupy bez nowotworu ( $p=0.8272$ ). Zarówno choroba nowotworowa, jak i wiek pacjentów nie wpływały istotnie na potrzebę włączenia adrenaliny (połączony model regresji logistycznej;  $p=0.5069$ ).

Chorzy w Grupie S+N wymagali istotnie dłuższego czasu podawania adrenaliny w porównaniu z pozostałą populacją (mediana i zakres [godziny]: Grupa S+N – 46.5 (22.0 – 237.0); Grupa S– 29.0 (2.0 – 150.0); p=0.0281) – Rycina 9.

**Rycina 9.** Wykresy średniej liczby godzin podawania adrenaliny w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Mimo że pacjenci z Grupy S wymagali podaży nieco wyższych dawek średnich adrenaliny w porównaniu z Grupą S+N, to jednak zależność ta nie była istotna statystycznie (mediana i zakres [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]: Grupa S+N – 0.16 (0.03 – 0.47); Grupa S - 0.27 (0.04 – 4.64); p=0.3324).

Pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową istotnie częściej niż chorzy bez nowotworu wymagali zastosowania amiodaronu (Grupa S+N – 28.21% (11 osób); Grupa S – 9.09% (8 osób); p=0.0118). W całej analizowanej populacji wiek stanowił istotny czynnik, decydujący o włączeniu terapii amiodaronem (mediana wieku – zastosowanie amiodaronu: 71.0 lat vs bez amiodaronu: 50.0 lat; p < 0.0001).

### **6.3.2. TRACHEOTOMIA, GLIKOKORTYKOSTEROIDY, rhAPC, PREPARATY KRWIPOCHODNE ORAZ LEKI WSPOMAGAJĄCE UKŁAD MOCZOWY**

Tracheotomię przezskórną wykonano u 28.21% chorych z Grupy S+N oraz 34.09% chorych z Grupy S ( $p=0.6536$ ).

Mimo braku istotności statystycznej, w grupie chorych z nowotworem rzadziej włączano leczenie glikokortykosteroidami (48.72% w Grupie S+N vs 55.68% chorych w Grupie S;  $p=0.5940$ ). Nieco częściej natomiast rozpoczynano terapię rekombinowanym ludzkim aktywowanym białkiem C - rhAPC (12.82% w Grupie S+N vs 5.68% chorych w Grupie S;  $p=0.2816$ ).

Chorzy w Grupie S+N istotnie częściej w porównaniu z pozostałą populacją wymagali zastosowania preparatów krwiopochodnych (87.18% w Grupie S+N vs 68.18% chorych w Grupie S;  $p=0.0284$ ). Niemniej, nie wykazano istotnych różnic dotyczących liczby przetaczanych jednostek ( $p=0.2134$ ).

U 89.74% chorych z Grupy S+N i 87.50% chorych z Grupy S diurezę wspomagano furosemidem ( $p = 1.0000$ ). Nie wykazano różnic dotyczących średniej dawki furosemidu między porównywanymi grupami chorych (mediana i zakres dawki średniej [ml/h]: Grupa S+N – 1.43 (0.84 – 5.0); Grupa S – 1.60 (0.75 – 5.0);  $p=0.8152$ ). Leczenie nerkozastępcze zastosowano u 53.85% pacjentów z grupy ze współistniejącą chorobą nowotworową i u 54.55% chorych z grupy bez nowotworu ( $p=0.9043$ ). Analiza modelu regresji logistycznej wykazała, że wraz z włączeniem leczenia nerkozastępczego, istotnie wzrastało ryzyko zgonu – zarówno dla Grupy S+N (OR 4,9 [95%CI 0,83-28,94];  $p=0.0473$ ), jak i dla Grupy S (OR 13,6 [95%CI 2,86-64,27];  $p < 0.0001$ ). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących czasu trwania leczenia nerkozastępczego (mediana i zakres [godziny]: Grupa S+N – 52.0 (6.0 – 232.0); Grupa S – 81.0 (2.0 – 282.0);  $p=0.2449$ ).

### **6.3.3. ANTYBIOTYKI, CHEMIOTERAPEUTYKI ORAZ LEKI PRZECIWGRZYBICZE I PRZECIWWIRUSOWE**

W Tabeli 14. zestawiono częstość zastosowania poszczególnych grup antybiotyków, chemioterapeutyków oraz leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych, w obu porównywanych grupach chorych. Wyniki przeprowadzonych testów statystycznych wykazały, że pacjenci z grupy ze współistniejącą chorobą nowotworową istotnie częściej wymagali zastosowania antybiotyków polienowych w porównaniu z grupą bez nowotworu (28.21% vs. 10.23%;  $p=0.0213$ ). Podobną tendencję obserwowano również dla częstości zastosowania leków azolowych i echinokandyn (bez istotności statystycznej).

**Tabela 14.** Częstość zastosowania poszczególnych grup antybiotyków, chemioterapeutyków, leków przeciwgrzybiczych i przeciwwirusowych w całej populacji oraz w porównywanych grupach chorych.

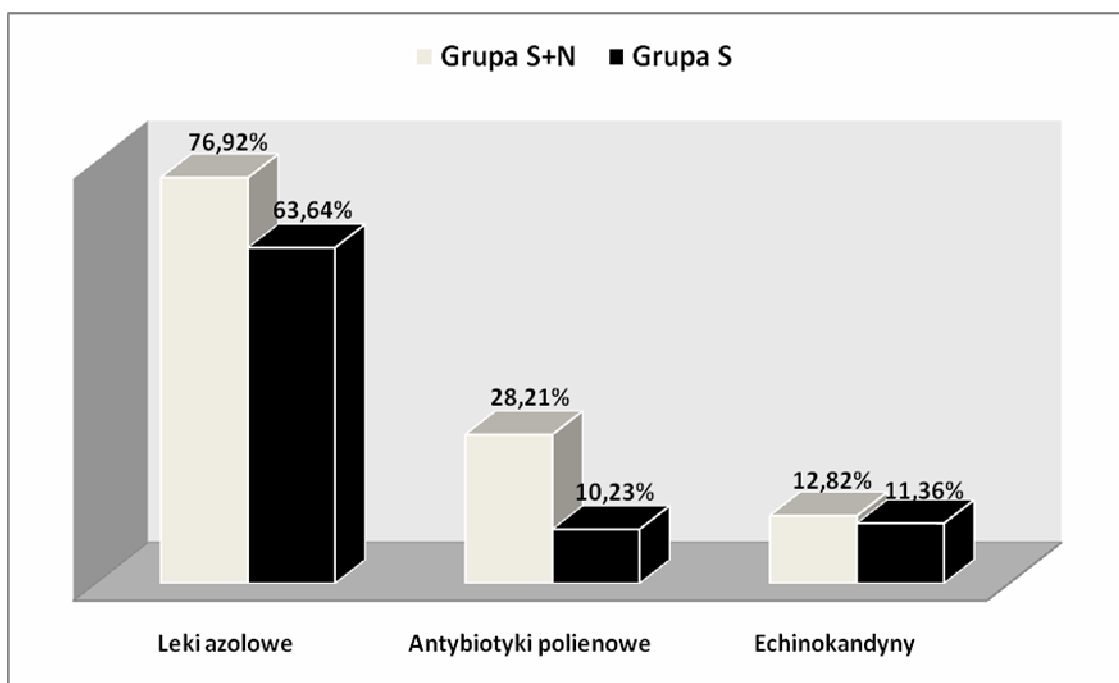
GRUPA LEKÓW	Cała populacja n = 127 % (n)	Grupa S + N n = 39 % (n)	Grupa S n = 88 % (n)	p
<b>I. ANTYBIOTYKI</b>				
<b>B - LAKTAMY</b>				
Penicyliny z inhibitorem $\beta$ -laktamaz	70.08% (89)	64.10% (25)	72.73% (64)	0.4418
Karbapenemy	55.91% (71)	53.85% (21)	56.82% (50)	0.9065
Cefalosporyny	22.83% (29)	17.95% (7)	25.00% (22)	0.5195
<b>ANTYBIOTYKI PEPTYDOWE</b>				
Glikopeptydy	59.06% (75)	66.67% (26)	55.68% (49)	0.3342
Polipeptydy	18.90% (24)	23.08% (9)	17.05% (15)	0.5787
<b>AMINOGLIKOZYDY</b>				
Aminoglikozydy	33.07% (42)	38.46% (15)	30.68% (27)	0.5123
Ryfamycyny	18.11% (23)	15.38% (6)	19.32% (17)	0.7785
Makrolidy	14.96% (19)	15.38% (6)	14.77% (13)	0.8567
Linkozamidy	11.02% (14)	5.13% (2)	13.64% (12)	0.2236
Tetracykliny	4.72% (6)	5.13% (2)	4.55% (4)	1.0000
<b>II. CHEMIOTERAPEUTYKI</b>				
Fluorochinolony	46.46% (59)	46.15% (18)	46.59% (41)	0.8829
Oksazolidynony	33.07% (42)	35.90% (14)	31.82% (28)	0.8054
Sulfonamidy z trimetoprimem	29.92% (38)	28.21% (11)	30.68% (27)	0.9433
Nitroimidazole	27.56% (35)	25.64% (10)	28.41% (25)	0.9149
<b>III. LEKI PRZECIWGRZYBICZE</b>				
Leki azolowe	67.72% (86)	76.92% (30)	63.64% (56)	0.2035
Antybiotyki polienowe	15.75% (20)	28.21% (11)	10.23% (9)	<b>0.0213</b>
Echinokandyny	11.81% (15)	12.82% (5)	11.36% (10)	0.9494
<b>IV. LEKI PRZECIWWIRUSOWE</b>				
Leki przeciwwirusowe	3.15% (4)	0.00% (0)	4.55% (4)	0.3114

Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej, % - odsetek chorych, n – liczba chorych, p – poziom istotności.

Na Rycinie 10. przedstawiono częstość zastosowania leków przeciwgrzybiczych w obu porównywanych grupach.

**Rycina 10.** Częstość zastosowania leków przeciwgrzybiczych w obu porównywanych grupach chorych.



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

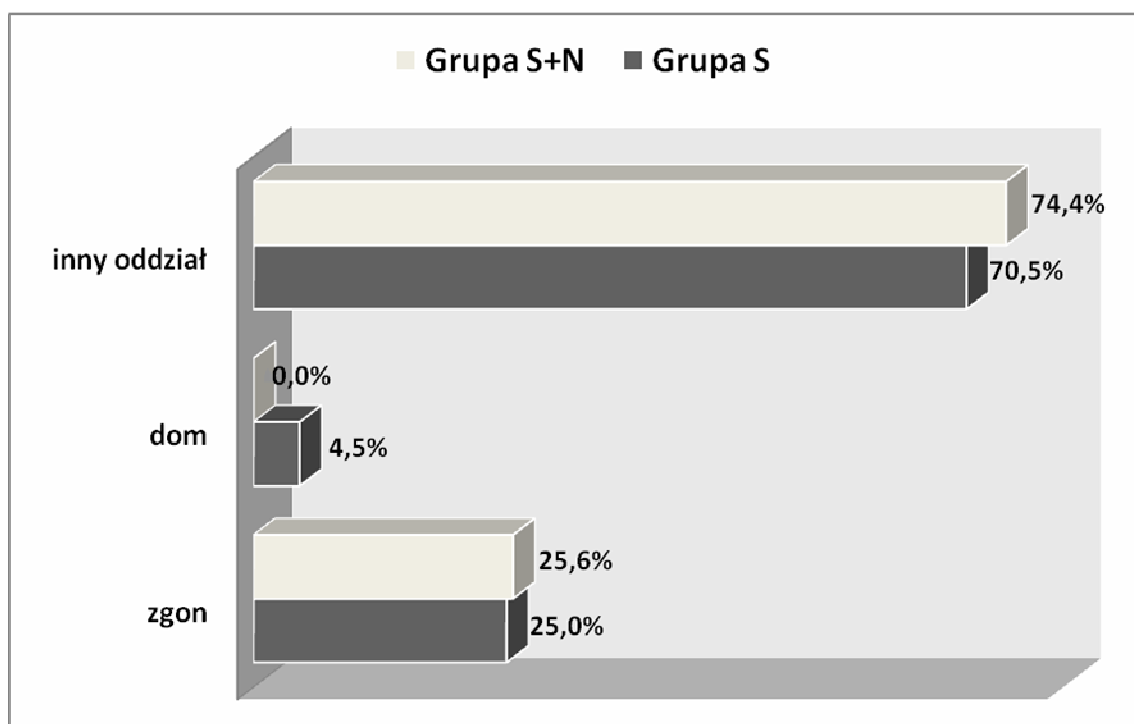
Na słupkach zaznaczono odsetek pacjentów, odpowiednio w Grupie S+N i S.

## 6.4. ANALIZA PRZEŻYCIA I DALSZY LOS CHORYCH

Wyniki przeprowadzonych testów statystycznych, dotyczących porównania dalszego losu chorych po zakończeniu leczenia w OIT (obejmujących: zgon w oddziale,

przekazanie do innego oddziału, wypis do domu), nie wykazały istotnych różnic między porównywanymi grupami (0.3995) - Rycina 11.

**Rycina 11.** Wykres porównujący dalszy los chorych, po zakończeniu leczenia w OIT.



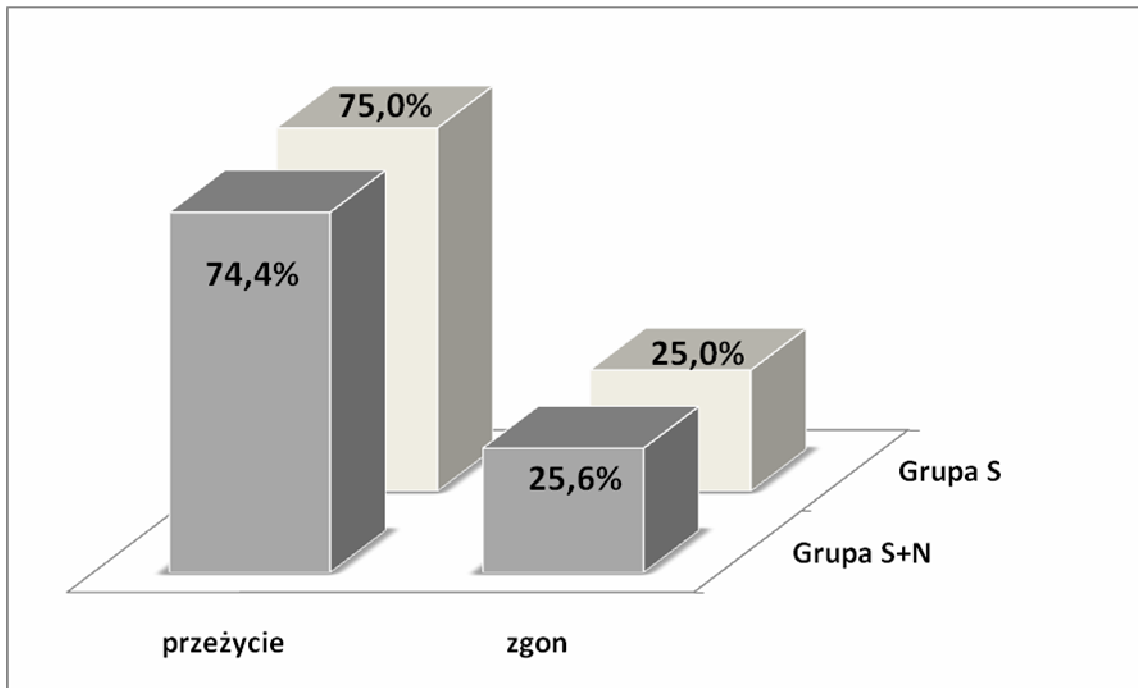
Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Na słupkach zaznaczono odsetek chorych, odpowiednio dla Grupy S+N i S.

Śmiertelność w oddziale dla całej analizowanej populacji wynosiła 25.2% (32 osoby). Nie wykazano istotnych różnic, dotyczących przeżycia chorych w oddziale, między porównywanymi grupami chorych – Rycina 12. i 13.

**Rycina 12.** Analiza przeżycia w oddziale w obu porównywanych grupach chorych (p=0.8849).

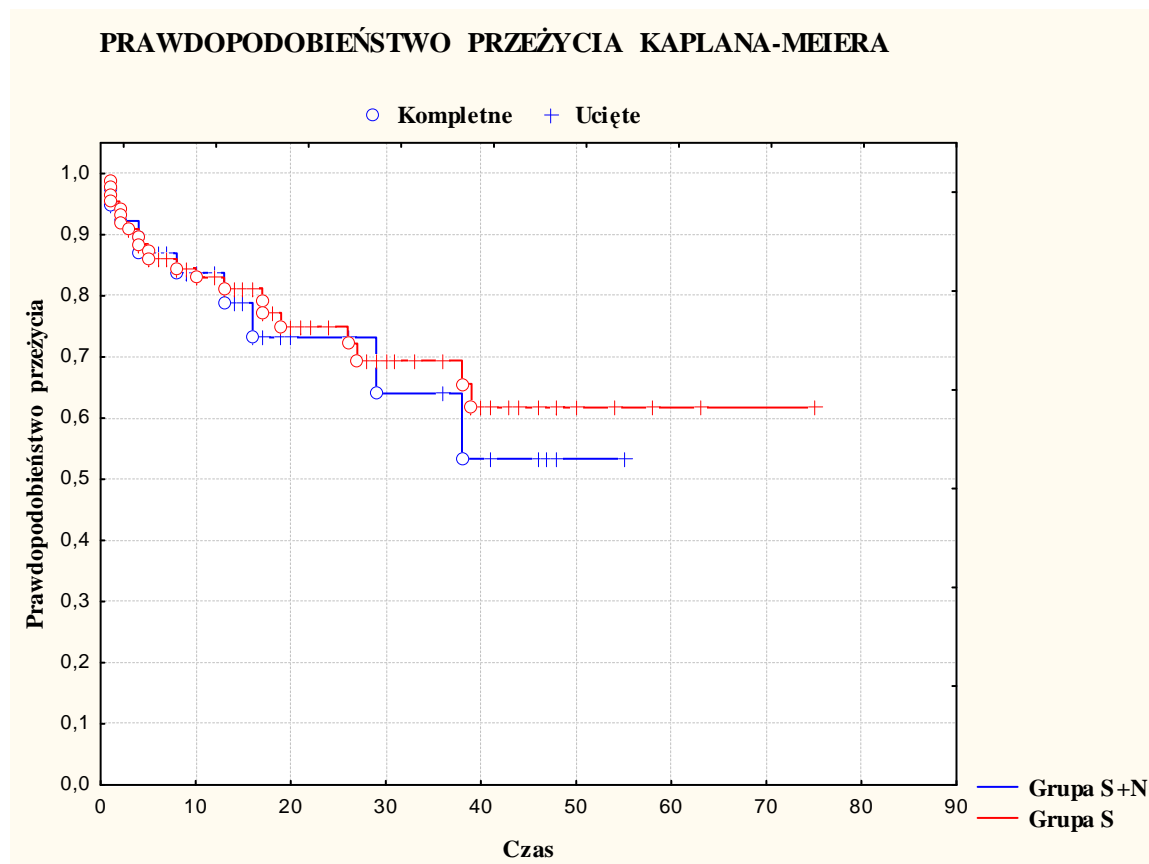


Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.



**Rycina 13.** Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla śmiertelności w oddziale, w obu porównywanych grupach chorych ( $p = 0.7240$ ).

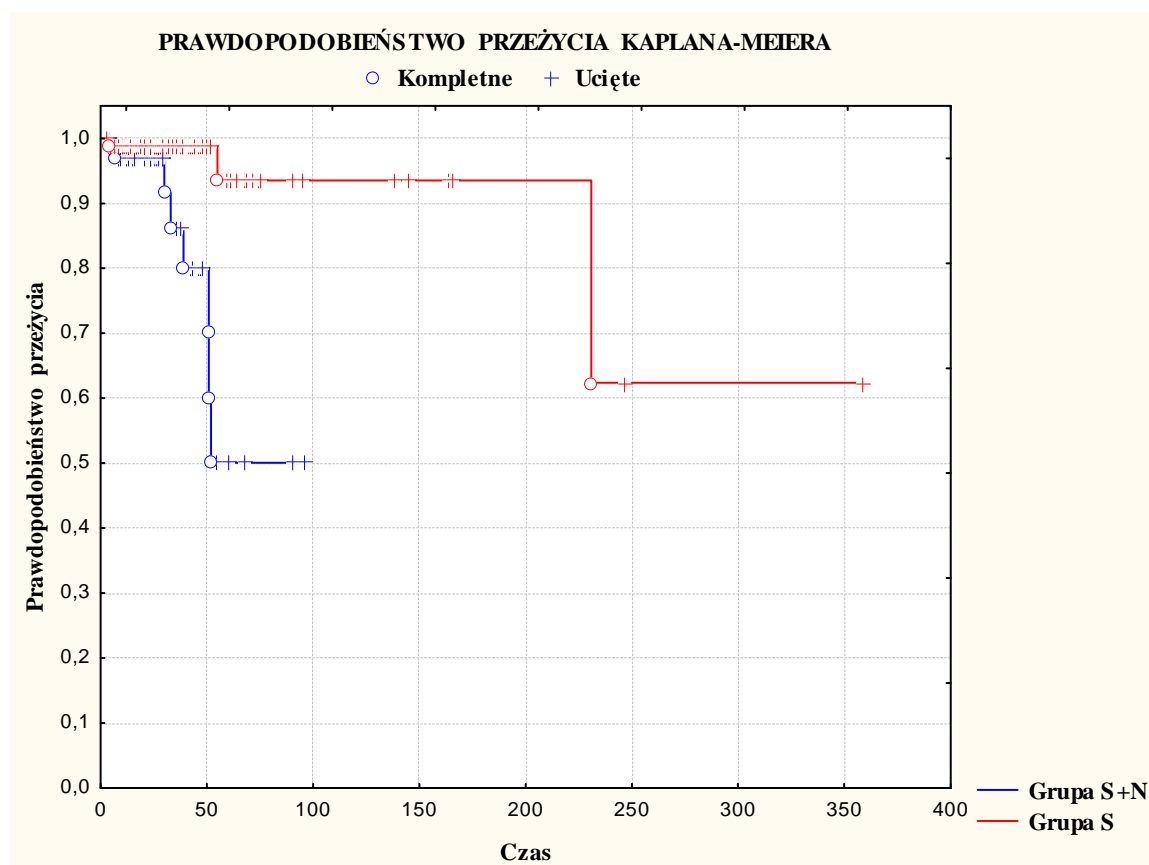


Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

W całej populacji po wypisaniu z oddziału, w trakcie tego samego pobytu w szpitalu, zmarło 10 osób (7.87%). Śmiertelność szpitalna po wypisaniu pacjentów z OIT w trakcie tego samego pobytu w szpitalu była istotnie wyższa wśród pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową (17.95% vs 3.41%;  $p=0.0093$ ) – Rycina 14.

**Rycina 14.** Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w obu porównywanych grupach chorych, dla śmiertelności szpitalnej w trakcie tego samego pobytu w szpitalu, od momentu wypisania z OIT ( $p = 0.0017$ ).

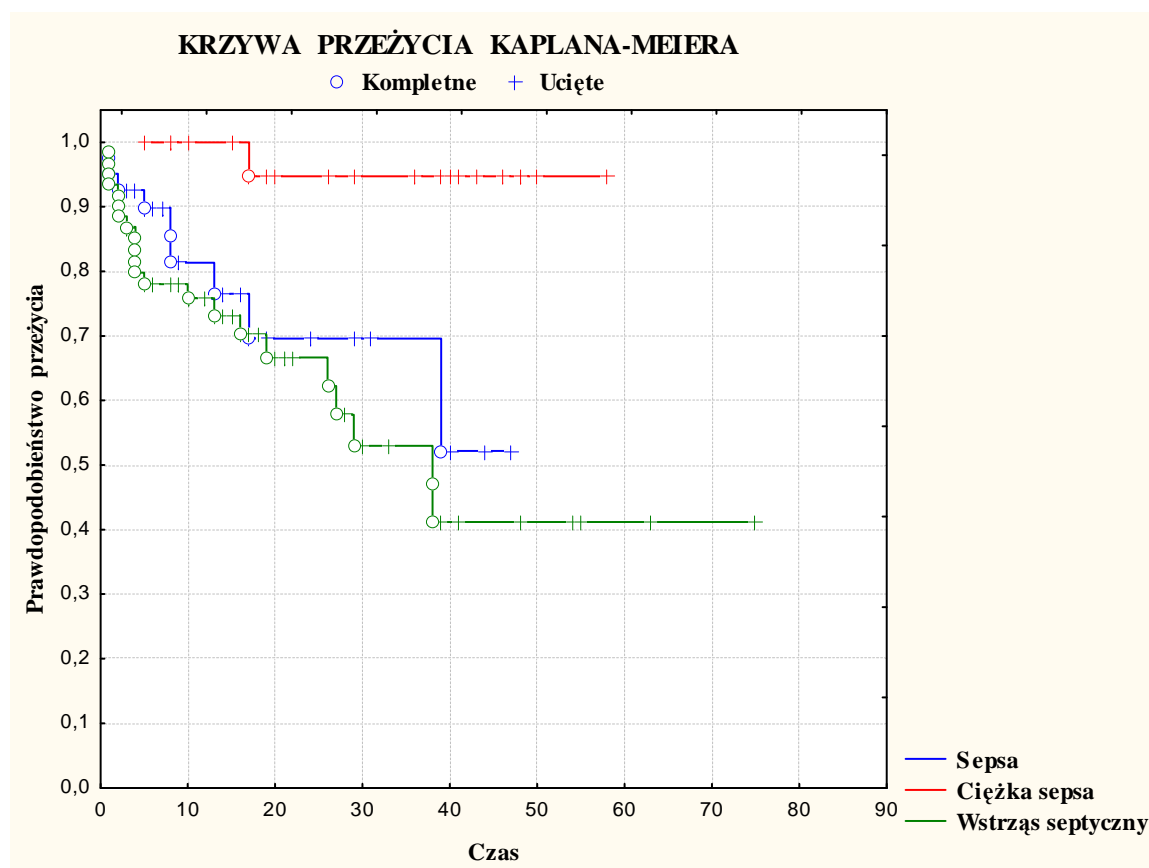


Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Na Rycinie 15. przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia pacjentów w oddziale, w zależności od postawionego rozpoznania sepsa, ciężka sepsa lub wstrząs septyczny ( $p=0.0030$ ). Największe ryzyko zgonu dotyczyło pacjentów ze wstrząsem septycznym (68.75%), następnie w kolejności - z sepsą (28.13%) i z ciężką sepsą (3.13%).

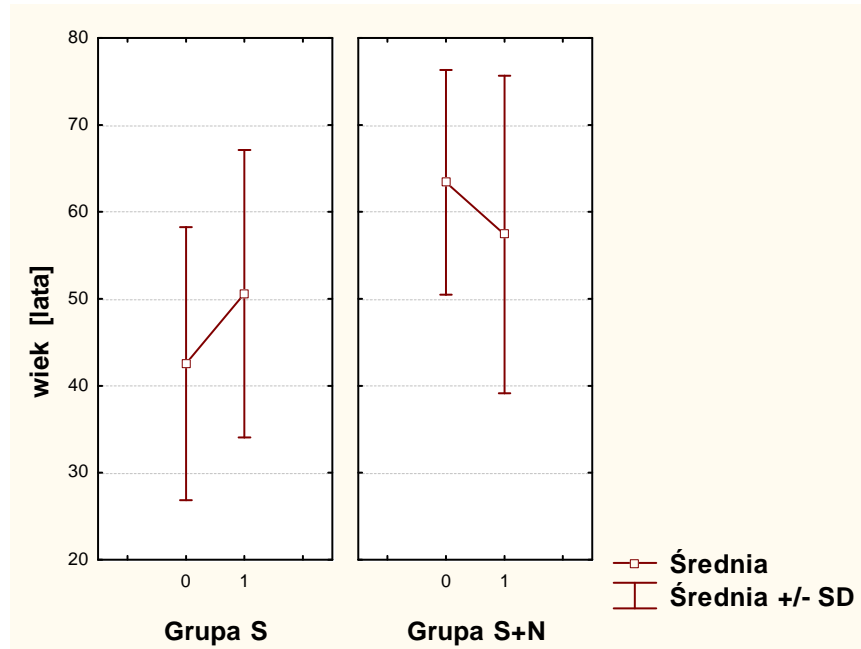
**Rycina 15.** Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera, porównująca prawdopodobieństwo przeżycia w całej analizowanej populacji, w zależności od postawionego rozpoznania: sepsa, ciężka sepsa lub wstrząs septyczny.



Źródło: opracowanie własne.

W całej analizowanej populacji wiek pacjentów nie stanowił istotnego czynnika ryzyka zgonu ( $p=0.2312$ ). W Grupie S+N większe ryzyko zgonu dotyczyło pacjentów młodszych (mediana wieku - przeżycie: 68.0 lat vs zgon: 60.0 lat;  $p = 0.4396$ ), a w Grupa S - starszych (mediana wieku – przeżycie: 40.5 lat vs zgon: 51.0 lat;  $p = 0.0503$ ). Również modele regresji logistycznej, oceniające wzrost ryzyka zgonu z wiekiem, nie wykazały istotnej zależności (OR 1.01 [95%CI 0.99-1.04];  $p=0.2868$ ). Na Rycinie 16. i 17. przedstawiono zależność przeżycia od wieku chorych w obu porównywanych grupach.

**Rycina 16.** Wykresy, porównujące wiek chorych w odpowiednich grupach, w chwili wystąpienia zgonu w oddziale (Grupa S+N:  $p=0.4396$ ; Grupa S:  $p=0.0503$ ).

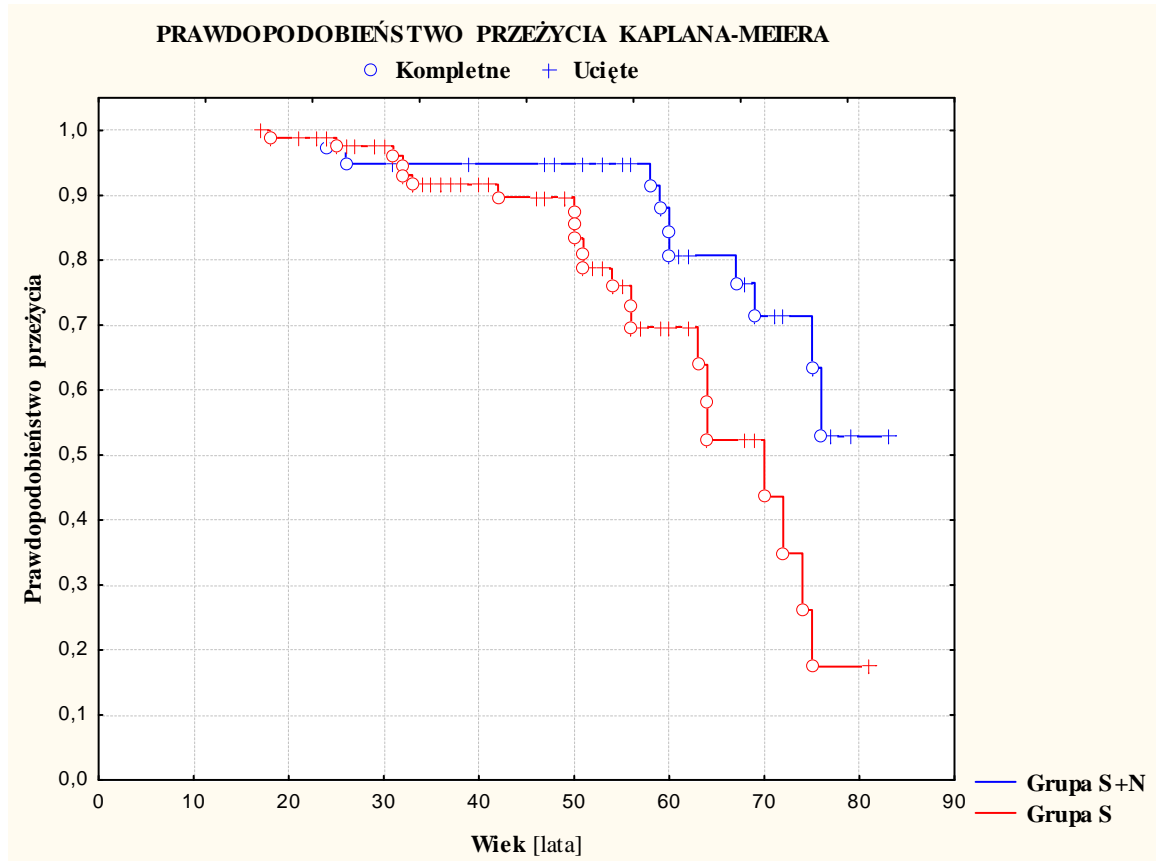


Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

0 – przeżycie, 1- zgon

**Rycina 17.** Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera dla wieku, w obu porównywanych grupach ( $p=0.0057$ ).



Źródło: opracowanie własne.

Grupa S + N - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową, Grupa S - chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej.

Ponowne przyjęcie do OIT dotyczyło 12 pacjentów (9.45%) w całej populacji - 5.13% (2 pacjentów) z Grupy S+N oraz 11.36% (10 pacjentów) z Grupy S ( $p=0.3413$ ).

## **7. DYSKUSJA**

### **7.1. PARAMETRY DEMOGRAFICZNE**

#### **7.1.1. PŁEĆ**

Analiza danych demograficznych, uzyskanych w trakcie badania, będącego przedmiotem niniejszej rozprawy, wskazuje, że w obu porównywanych grupach chorych większość hospitalizowanych z powodu sepsy pacjentów stanowili mężczyźni. Piśmiennictwo potwierdza zauważony w badaniu trend demograficzny, oceniając przewagę płci męskiej w grupie chorych z sepsą i współistniejącą chorobą nowotworową od 53.2% do 68.0% [6, 16, 35, 62, 65, 72], natomiast w grupie bez nowotworu – od 56.1% do 70% [2, 11, 54, 65]. W niniejszym badaniu mężczyźni stanowili 58.97% w Grupie S+N oraz 57.95% w Grupie S. Są to wartości zbliżone do danych literaturowych.

#### **7.1.2. WIEK**

Dalsza analiza parametrów antropometrycznych w niniejszym badaniu wykazała, że pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową byli istotnie starsi w porównaniu z chorymi bez nowotworu. Podobną zależność zauważył w swoim badaniu Dana i wsp. (62.8 vs 59.8 lat) [16]. Mediana wieku pacjentów w grupie S+N w populacji włączonej do niniejszej rozprawy wynosiła 62.0 lata, co pozostaje w zgodzie z danymi prezentowanymi w piśmiennictwie [6, 16, 32, 60, 72]. Znamienne wyższa mediana wieku pacjentów septycznych ze współistniejącym nowotworem w porównaniu do chorych bez nowotworu może być wytłumaczona faktem, że w materiale uzyskanym w trakcie własnych badań wraz ze zwiększaniem wieku o każdy rok, ryzyko zachorowania na nowotwór wzrastało 1.07 – krotnie, a choroba nowotworowa - zgodnie z danymi z publikacji - zwiększa ryzyko wystąpienia sepsy 3.96 – krotnie [72]. W piśmiennictwie podkreśla się, że sam wiek nie stanowi udowodnionego czynnika ryzyka zachorowania na ciężką sepsę wśród pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową [7, 43, 72].

W analizowanej przez autorkę populacji, wiek nie stanowił istotnego czynnika ryzyka zgonu, co pozostaje w zgodzie z badaniami Da Silva i wsp. [18] oraz Azoulay i wsp. [6]. Williams i wsp. wykazał, że śmiertelność wśród pacjentów z nowotworem i ciężką sepsą wzrastała od 25% dla wieku 20-24 lata, do 40% dla wieku 40-44 lata,

w którym to punkcie stawała się niezależna od wieku. Odmienne dla chorych z ciężką sepsą bez współistniejącego nowotworu – ryzyko zgonu wzrastało stale od 9% w wieku 20-24 lat, do 34% dla wieku 85 lat i więcej [72]. Również w analizowanej przez autorkę populacji, w grupie chorych septycznych ze współistniejącym nowotworem istniała tendencja do wyższej śmiertelności wśród pacjentów młodszych w przeciwieństwie do grupy bez nowotworu, gdzie ryzyko zgonu wzrastało z wiekiem. Podobne spostrzeżenia, dotyczące wyższej śmiertelności młodszych, krytycznie chorych pacjentów z nowotworem, w porównaniu do pacjentów starszych, podkreślał w swoim badaniu Chalfin i wsp. [14]. Dla chorych ze współistniejącym nowotworem różnice te można częściowo wytłumaczyć faktem, że młodszy pacjenci otrzymują bardziej agresywną chemioterapię [72]. Niektóre publikacje wskazują nawet na niższą śmiertelność starszych krytycznie chorych pacjentów z nowotworem w porównaniu z pacjentami młodszymi [14].

### **7.1.3. CZAS HOSPITALIZACJI**

Mediana czasu hospitalizacji dla całej analizowanej w niniejszym badaniu populacji wynosiła 13.0 dni. Nie wykazano znamiennej statystycznie różnicy, dotyczących długości przebywania chorych w oddziale między porównywanymi grupami. Niemniej, pacjenci w Grupie S mieli nieco dłuższy czas hospitalizacji w porównaniu z Grupą S+N. W przeciwieństwie do wyżej przedstawionych danych pozostaje badanie Danai i wsp., w którym czas hospitalizacji pacjentów septycznych ze współistniejącym nowotworem był dłuższy w porównaniu do chorych bez nowotworu (16.4 vs. 13.8 dni) [16]. Danai podkreśla jednocześnie zauważony w swojej analizie trend w kierunku skracania czasu hospitalizacji krytycznie chorych pacjentów septycznych, bardziej nawet zaznaczony wśród pacjentów ze współistniejącym nowotworem. Różnicę w porównaniu z wynikami autorki niniejszej rozprawy tłumaczyć może fakt, że badanie Danai, choć opublikowane w 2006 roku, to jednak obejmowało analizę danych z lat 1979 – 2001.

Na uwagę zasługuje fakt, że w materiale uzyskanym w trakcie własnych badań mediana czasu hospitalizacji pacjentów, którzy zmarli w oddziale, była istotnie mniejsza, a z każdym kolejnym dniem hospitalizacji ryzyko zgonu malało 0.95-krotnie.

## 7.2. HEMODYNAMIKA, PŁYNOTERAPIA I UKŁAD MOCZOWY

Terapia sepsy, z jej najgroźniejszym powikłaniem - wstrząsem septycznym, pozostaje do dzisiaj jednym z największych wyzwań intensywnej terapii. Trudności w leczeniu stanów septycznych wynikają z ich nieprzewidywalności. Pewnym przełomem w leczeniu chorych septycznych było wydanie w 2004 roku *Survivng Sepsis Campaign (SSC) Guidelines*, czyli zaproponowanych przez 11 towarzystw naukowych wytycznych, mających na celu wskazanie kluczowych celów terapeutycznych postępowania w sepsie. Analiza piśmiennictwa za lata 2005 – 2008, dotycząca chorych septycznych, dostarcza danych o redukcji śmiertelności w sepsie o 5.4% w wyżej wspomnianym okresie czasu [56]. Biorąc pod uwagę fakt, że najistotniejszym elementem w eliminacji wpływu toksyn pozostaje czynnik czasu, obniżenie wskaźnika umieralności krytycznie chorych pacjentów septycznych tłumaczono wzrostem postępowania zgodnie z zaproponowanymi przez SSC 6-, 12- i 24-godzinnymi schematami terapeutycznymi, z 10.9% do 31.3% [56]. Aktualizację wyżej wspomnianych wytycznych opublikowano w roku 2008.

Jednym z podstawowych elementów pakietów terapeutycznych, wskazywanych przez *Survivng Sepsis Campaign*, jest stabilizacja układu krążenia przy użyciu płynów i środków presyjnych, optymalnie w czasie pierwszych 6 godzin ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego [19]. Zaburzenia w układzie krążenia są zjawiskiem dominującym w objawach klinicznych sepsy. We wczesnej fazie wstrząsu rzut minutowy serca podczas resuscytacji płynowej realizowany jest poprzez przyspieszenie częstości akcji serca, kompensując w ten sposób upośledzoną kurczliwość. W fazie tej dochodzi również do rozwoju hipotensji oraz tachypnoe [44].

Dane, dotyczące analizy parametrów określających funkcję układu krążenia podczas całego pobytu pacjentów w oddziale, uzyskane w trakcie niniejszego badania, nie wykazały istotnych różnic między porównywanymi grupami chorych. W materiale uzyskanym w trakcie badania, ostra niedomoga układu krążenia dotyczyła blisko 57% chorych ze skurczowym ciśnieniem tętniczym < 90 mmHg i blisko 87% pacjentów ze średnim ciśnieniem tętniczym < 70 mmHg. Wytyczne *Survivng Sepsis Campaign* za cele leczenia przeciwwstrząsowego pierwszego rzutu uważają między innymi osiągnięcie średniego ciśnienia tętniczego (MAP) na poziomie minimum 65 mmHg (uważa się, że ta wartość MAP zapewnia autoregulację przepływu w wielu narządach,



czyniąc go niezależnym od ciśnienia systemowego) oraz ośrodkowego ciśnienia żylnego (OCŻ) na poziomie 8-12 mmHg [19]. W materiale uzyskanym w trakcie własnych badań, średnie ciśnienie tętnicze w czasie całego pobytu chorych w oddziale było zbliżone w obu porównywanych grupach chorych, z medianą 89.64 mmHg dla Grupy S+N i 89.86 mmHg dla Grupy S. Nie odnotowano również znamienych różnic, dotyczących wartości ośrodkowego ciśnienia żylnego w obu grupach chorych, z medianą 10.07 mmHg dla Grupy S+N i 10.56 mmHg dla Grupy S. W piśmiennictwie podkreśla się, że OCŻ, jako pomiar oceniający obciążenie wstępne serca, nie odzwierciedla rzeczywistej jego wielkości [39, 56]. Dotyczy to szczególnie pacjentów wentylowanych mechanicznie (zaburzenia napływu krwi do prawej połowy serca podczas wentylacji mechanicznej mogą sięgać nawet 70%) i z rozwiniętym wstrząsem septycznym (z uwagi na zmienioną podatność ścian serca).

Na uwagę zasługuje fakt, że przedstawiony wyżej brak istotnych różnic, dotyczących wskaźników wydolności układu krążenia między porównywanymi grupami chorych, w niniejszym badaniu, osiągnięty został różnym nakładem środków. Pacjenci septyczni ze współistniejącą chorobą nowotworową wymagali bowiem podaży znamienne wyższych średnich dawek zarówno noradrenaliny, jak i koloidów w czasie całego pobytu w oddziale w porównaniu z chorymi bez nowotworu. Pacjenci w Grupie S+N wymagali ponadto istotnie dłuższego czasu podawania adrenaliny w porównaniu z pozostałą populacją, częściej również wymagali zastosowania terapii amidaronem. Przedstawione wyżej różnice wynikać mogą z istotnie częstszego współistnienia chorób dodatkowych, dotyczących układu krążenia, w grupie pacjentów septycznych ze współistniejącym nowotworem (61.54% vs. 27.27%), co z kolei tłumaczyć należy starszym wiekiem populacji S+N. Analiza modelu regresji logistycznej w niniejszym badaniu wykazała bowiem, że wraz ze zwiększaniem się wieku o każdy rok, ryzyko zachorowania na choroby dodatkowe układu krążenia wzrastało 1.07 - krotnie. Zastanawiający jest jednak fakt, że częstość występowania chorób układu krążenia w przeprowadzonej przez autorkę analizie, w grupie chorych ze współistniejącym nowotworem, nie zmieniała się istotnie wraz z wiekiem, w przeciwieństwie do grupy pacjentów bez nowotworu, gdzie ryzyko zachorowania na choroby dodatkowe ze strony układu krążenia wzrastała znamienne z wiekiem. Przyczyn tego zjawiska upatrywać można w dwojaki sposób. Po pierwsze, pacjenci z chorobą nowotworową byli ogólnie starsi w porównaniu z chorymi bez nowotworu, i w blisko 75 – procentach skupieni w grupie wiekowej 40–75 rok życia (Rycina 2.). W przeciwieństwie do Grupy S+N,

chorzy bez współistniejącego nowotworu charakteryzowali się większym rozrzutem przynależności do grup wiekowych (tylko 53.4% pacjentów w Grupie S było w wieku 40-75 lat, a 39.8% miało 20-40 lat, czyli pozostawało w grupie mniejszego ogólnego ryzyka chorób układu krążenia). Po drugie, nie bez znaczenia dla częstości występowania chorób serca i układu krążenia pozostaje samo współistnienie choroby nowotworowej (zajęcie układu krążenia przez chorobę nowotworową) oraz uszkodzenie układu krążenia przez leczenie onkologiczne i hematologiczne [61]. Niebakteryjne zakrzepowe zapalenie wsierdzia (wywołane prawdopodobnie przez wtórny do choroby nowotworowej stan nadkrzepliwości), „niemiażdżycowe” zawały serca (wywołane m.in. zatorami z fragmentów tkanek nowotworowych), niedokrwienie spowodowane przez ucisk z zewnątrz na naczynia wieńcowe, zakrzepica w krążeniu wieńcowym (spowodowana stanem nadkrzepliwości wywołanym guzami produkującymi mucynę), poważne zaburzenia rytmu serca (zwłaszcza w chorobach przebiegających z naciekaniami miokardium), kardiomiopatia restrykcyjna z obliteracją światła komory (np. w przebiegu raka jasnokomórkowego nerki, w pierwotnym raku wątroby, czy mięsaku gładkokomórkowym macicy), niewydolność aparatu zastawkowego serca (np. w naciekach białaczkowych) czy nawet pęknięcie mięśnia sercowego (np. w naciekach mieloblastycznych w przebiegu ostrej białaczki), to tylko niektóre przykłady zajęcia mięśnia sercowego w chorobie nowotworowej [61]. Wyżej opisane zjawiska mają jednak bardziej charakter rozważań, bowiem są one niezwykle trudne do różnicowania z niewydolnością mięśnia sercowego w przebiegu sepsy. Prawdopodobnym wydaje się współistnienie trzech zjawisk – schorzenia dodatkowe układu krążenia (ściśle powiązane z wiekiem chorych) i nakładająca się na nie niewydolność krążenia powiązana z samą chorobą nowotworową, pogłębiają dysfunkcję mięśnia sercowego pochodzenia septycznego. Dane uzyskane w trakcie badania, będącego przedmiotem niniejszej rozprawy, potwierdzają, że pacjenci ze współistniejącym nowotworem mieli istotnie większe ryzyko wystąpienia chorób układu krążenia (OR 4.5 [95%CI 2.00-10.11]; p=0.0001) w porównaniu do pacjentów bez nowotworu. Co więcej, w całej analizowanej populacji schorzenia dodatkowe ze strony układu krążenia stanowiły istotny czynnik ryzyka zgonu (z ilorazem szans OR 2.53). Mimo wyżej przedstawionych spostrzeżeń, w materiale uzyskanym w trakcie własnych badań, nie odnotowano wyższej śmiertelności oddziałowej wśród pacjentów z współistniejącą chorobą nowotworową. W odniesieniu do zaburzeń

hemodynamicznych, brak różnic w przeżyciu chorych wynikać może z dostosowania intensywności terapii do ciężkości dysfunkcji układu sercowo-naczyniowego.

Resuscytacja płynowa i użycie amin presyjnych, będące kluczowymi elementem 6 – godzinnych pakietów terapeutycznych, zaproponowanych w *Surviving Sepsis Campaign*, wymagają ścisłego monitorowania i dynamicznego dostosowywania (także rodzaju przetaczanych płynów [10, 40] ) do zmieniających się parametrów hemodynamicznych. Nadmierna podaż płynów może prowadzić bowiem do rozwoju nasilonego obrzęku, który utrudnia dostawę tlenu do tkanek i pogłębia dysfunkcję mikrokrażenia, charakterystyczną dla sepsy. W aktualnym piśmiennictwie pojawia się coraz więcej głosów krytyki wobec zaproponowanych przez SSC algorytmów postępowania, zakładających dążenie do ściśle wyznaczonych granic mierzalnych i wyliczalnych wskaźników funkcji układu sercowo-naczyniowego (OCŻ 8-12 mmHg, ScvO<sub>2</sub> > 70%) [39, 52]. Autorzy tych publikacji podkreślają, że wytyczne postępowania w sepsie i wstrząsie septycznym proponowane przez SSC nie są oparte na wystarczająco silnych dowodach w postaci medycyny bazującej na faktach, a polegają bardziej na opinii ekspertów, tworzących wyżej wspomniane protokoły postępowania [39]. Według niektórych badaczy, dążenie do zaproponowanych przez SSC wartości granicznych, może nawet przyczyniać się do zwiększenia umieralności [13], zwłaszcza w obliczu wielotorowego przebiegu stanów septycznych. Dlatego w piśmiennictwie pojawia się coraz więcej zmodyfikowanych algorytmów postępowania w ciężkiej sepsie, zgodnie z którymi terapia sepsy i ciężkiej sepsy, zwłaszcza w czasie pierwszych, krytycznych godzin, opiera się przede wszystkim na dynamicznej modyfikacji postępowania terapeutycznego w zależności od aktualnego stanu pacjenta, a nie na dążeniu do ściśle narzuconych wartości [39]. Głosy te są potwierdzeniem, jak złożonym i trudnym terapeutycznie zjawiskiem pozostaje dla współczesnej intensywnej terapii sepsa, i będący jej najcięższym powikłaniem – wstrząs septyczny.

### **7.3. UKŁAD ODDECHOWY I GAZOMETRIA KRWI TĘTNICZEJ**

Analiza wyników badań, będących przedmiotem niniejszej rozprawy, wskazuje, że wszyscy chorzy ze współistniejącym nowotworem wymagali zastosowania

inwazyjnej bądź nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (vs 94.32% pacjentów bez nowotworu). W piśmiennictwie podkreśla się protekcyjne znaczenie nieinwazyjnych metod wentylacji płuc w porównaniu z metodami klasycznymi. Wentylacja nieinwazyjna pozwala nie tylko zmniejszyć częstość występowania zapalenia płuc pochodzenia szpitalnego, ale wiąże się z redukcją śmiertelności, także wśród pacjentów z nowotworem [7, 27, 35]. Jednakże w warunkach rozwijającej się sepsy, nieinwazyjne metody wentylacji płuc znajdują zastosowanie tylko u nielicznej grupy pacjentów z łagodną do umiarkowanej hipoksemiczną niewydolnością oddechową – stabilnych hemodynamicznie, w dobrym kontakcie i z rokowaniem szybkiego wyzdrowienia [56]. Istotną ALI (*Acute Lung Injury*) i ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*) jest hipoksemia oporna na tlenoterapię. Wentylacja zastępcza w tym przypadku ma na celu poprawę utlenowania krwi. Współczesne metody inwazyjnej wentylacji płuc pozwalają na taki dobór parametrów, które nie tylko chronią płuca przed dodatkowym uszkodzeniem, ale także zapobiegają rozwojowi wtórnej reakcji zapalnej [33]. Mimo że wentylacja mechaniczna, zgodnie z aktualnymi danymi z literatury, nadal pozostaje uzupełniającym, rokowniczo niekorzystnym czynnikiem prognostycznym krytycznie chorych pacjentów septycznych [6, 7, 8, 12, 17, 18, 32, 35, 58, 60, 62], to jednak w ostatnich latach odnotowuje się polepszenie przeżycia wśród chorych z nowotworem, wymagających jej zastosowania [4, 5, 8].

W materiale uzyskanym w trakcie własnych badań nie wykazano znamienych różnic, dotyczących częstości występowania ostrego uszkodzenia płuc (ALI, *Acute Lung Injury*) oraz jego najcięższej postaci – zespołu ostrych zaburzeń oddechowych (ARDS, *Acute Respiratory Distress Syndrome*) między porównywanymi grupami chorych. Pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli jednak nieco niższy poziom wskaźnika oksygenacji ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) w czasie całego pobytu w oddziale w porównaniu do chorych bez nowotworu. Odsetek pacjentów ze wskaźnikiem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  mmHg w całej analizowanej przez autorkę populacji wynosił 69.29%, co jest zbliżone do danych literaturowych [59]. W stanie septycznym dochodzi do zaburzenia czynności śródbłonna w drogach oddechowych, a w konsekwencji do zapadania się pęcherzyków płucnych, przecieku nieutlenowanej krwi przez płuca, hipoksemii, pogorszenia podatności i zmniejszenia czynnościowej pojemności zalegającej oraz wzmożenia pracy oddychania.

Dane uzyskane w trakcie niniejszego badania wskazują ponadto, że chorzy w Grupie S+N charakteryzowali się istotnie niższym poziomem wysycenia hemoglobiny tlenem i nieco wyższym wskaźnikiem godziny wentylacji mechanicznej/dni pobytu w OIT, w porównaniu do pacjentów bez nowotworu. Zauważone różnice tłumaczyć może większa częstość zakażeń układu oddechowego, obserwowana wśród pacjentów z nowotworem (wyjściowe ognisko zakażenia z dróg oddechowych odnotowano u 29.73% chorych w Grupie S+N vs. 15.66% w Grupie S). Ponadto, u chorych z nowotworem częściej potwierdzano infekcje grzybicze w materiale z dróg oddechowych (większy odsetek pacjentów w Grupie S+N z wyhodowanymi w materiale z popłuczyn z drzewa tchawiczo-oskrzelowego grzybami). W piśmiennictwie podkreśla się, że poprawa przeżycia krytycznie chorych pacjentów z ostrą niewydolnością oddechową nastąpiła między innymi dzięki polepszeniu diagnostyki mikrobiologicznej, dającej możliwość szybkiego, celowanego i przyczynowego leczenia tych spośród pacjentów z ostrą niedomogą oddechową, u których diagnoza wskazuje na etiologię infekcyjną [8].

W materiale uzyskanym w trakcie własnych badań nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic, dotyczących parametrów określających stan równowagi kwasowo-zasadowej w obu porównywanych grupach chorych. Mimo że średnia wartość mleczanów w trakcie całego pobytu chorych w oddziale utrzymywał się na poziomie 2.46 mmol/l, to jednak u 27.56% pacjentów poziom mleczanów przekroczył 3.0 mmol/l. Piśmiennictwo podaje, że poziom kwasu mlekowego do 2.0 mmol/l wiąże się z 15% śmiertelnością szpitalną, jego wzrost od 2.1 do 3.9 mmol/l daje śmiertelność szpitalną rzędu 25%, a hiperlaktacidemia 4.0 mmol/l i więcej – 38% [56]. We wstrząsie septycznym podwyższony poziom kwasu mlekowego może wynikać zarówno ze spadku wielkości rzutu serca (zaburzenie perfuzji obwodowej), jak i z trudności w dostawie i wykorzystaniu tlenu do tkanek. Wyżej wymienione zjawiska, poprzez beztlenowy tor metaboliczny, prowadzą do powstawania mleczanów i hiperlaktidemii mierzonej we krwi. Ścisłe monitorowanie zmian poziomu kwasu mlekowego w czasie terapii wstrząsu septycznego jest użytecznym wskaźnikiem, służącym ocenie odpowiedzi ustrojowej na zastosowane leczenie.

W kryteriach rozpoznania ciężkiej sepsy i wstrząsu septycznego, określających zaburzenia metabolizmu, oprócz stężenia mleczanów we krwi, wymienia się również niedobór zasad BE (*base excess*) < - 5.0 mEq/l [19, 56]. Analiza wyników badań, będących przedmiotem niniejszej rozprawy, wykazała, że niedobór zasad < -5 mEq/l

dotyczył blisko 50% chorych w obu porównywanych grupach pacjentów. Noritomi i wsp. w badaniu na populacji chorych z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym wykazał, że większy niedobór zasad powiązany był ze znamienym wzrostem śmiertelności [51]. Pomiary trendów zmian w niedoborze lub nadmiarze zasad są cennym wskaźnikiem, ułatwiającym ocenę skuteczności korekcji komponenty metabolicznej zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwłaszcza w kwasicach mleczanowych, powikłanych upośledzoną korekcją nerkową [69].

#### **7.4. CZYNNOŚĆ WĄTROBY**

Dane uzyskane w trakcie niniejszego badania, określające ostrą niedomogę wątroby, definiowaną na podstawie wartości bilirubiny przekraczającej 4.0 mg/dl, nie wykazały znamienych różnic między porównywanymi grupami chorych. Dysfunkcja wątroby dotyczyła 14.96% pacjentów w całej badanej populacji. Niektórzy badacze podają, że dysfunkcja wątroby zdarza się w przebiegu sepsy równie często jak niewydolność płuc i nerek [59]. Zwiększone w sepsie zapotrzebowanie wątroby na tlen jest tylko częściowo pokrywane przez zwiększenie przepływu krwi w obszarze wątrobowo-trzewnym, jako wynik ogólnego zwiększenia minutowej pojemności serca. Do zaburzeń czynności wątroby dochodzi, gdy wątrobowy przepływ krwi nie pokrywa wzmożonego regionalnego zapotrzebowania tlenowego. Kress i wsp. w swojej analizie, dotyczącej krytycznie chorych pacjentów z nowotworem, podkreśla, że niewydolność wątroby stanowi istotny czynnik prognostyczny śmiertelności [32], a Snowden i wsp. podaje, że prawidłowa czynność wątroby, zanim dojdzie do sepsy, korzystnie wpływa na rokowanie [59].

W materiale uzyskanym w trakcie własnych badań, pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli istotnie niższy poziom zarówno białka całkowitego, jak i albumin, w porównaniu z chorymi bez nowotworu. Zmniejszony poziom albumin i białka całkowitego tłumaczyć można zwiększonym katabolizmem, jaki towarzyszy sepsie (w warunkach zaburzonego wykorzystywania glukozy zapotrzebowanie energetyczne jest pokrywane przez rozpad białek), niedożywieniem (chorzy w Grupie S+N odznaczali się również znamienne niższą masą ciała w porównaniu z Grupą S) oraz uszkodzeniem wątroby (niedostateczna biosynteza białek). Do hipalbuminemii

przyczynia się również sama choroba nowotworowa. Niski poziom albumin, w odniesieniu do ich roli dostarczania aminokwasów do syntezy białek, wpływać może na obniżenie poziomu białka całkowitego w niniejszej analizie.

Ostre choroby zagrażające życiu, a sepsa w szczególności, charakteryzuje stan diabetogeny, z nietolerancją glukozy poszerzającą spektrum zaburzeń metabolicznych. Jest to rezultat podwyższenia poziomu hormonów antyregulacyjnych. Jednakże w przebiegu sepsy wysokiemu stężeniu glukozy często towarzyszy wysoki poziom insuliny z indukcją czynnościowej oporności na insulinę, wskutek depresji kluczowych mitochondrialnych enzymów glikolitycznych lub też działania na same receptory insulinowe [59]. Mediana średniej wartości glukozy w okresie całego pobytu chorych w oddziale, w niniejszej analizie, dla całej badanej populacji wynosiła 121.99 mg/dl. Wyniki przeprowadzonych testów nie wykazały istotnych różnic, dotyczących poziomu glukozy między porównywanymi grupami. W piśmiennictwie podkreśla się potrzebę ścisłej kontroli glikemii co 1-2 godziny w początkowym etapie włączania insulinoterapii dożylniej, a następnie co 4 godziny [56], w celu uniknięcia pogarszającej przeżycie chorych hipoglikemii [9]. Ochronny mechanizm działania insuliny w sepsie nie jest dokładnie znany. Wiadomo, że hiperglikemia upośledza funkcje neutrofilii, zatem kontrola poziomu glukozy może doprowadzić do poprawy ich działania fagocytarnego. Ponadto, insulina zapobiega także apoptozie komórek, poprzez szlak tlenku azotu.

## **7.5. HEMOSTAZA I AKTYWOWANE BIAŁKO C**

Zasadniczym zaburzeniem napędzającym proces zapalenia w sepsie jest wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, któremu towarzyszy obniżenie liczby płytek krwi, wydłużenie czasów krzepnięcia i spadek poziomu fibrynogenu w osoczu. W konsekwencji rozwinąć się mogą powikłania krwotoczne i zakrzepowe oraz uszkodzenie wielonarządowe. Analiza wielkości określających hemostazę w niniejszej pracy nie wykazała istotnych różnic, dotyczących zarówno liczby płytek krwi, jak i parametrów zewnątrzpochodnego i wewnątrzpochodnego układu krzepnięcia między porównywanymi grupami chorych. Niemniej, w czasie całego pobytu

w oddziale, w obu grupach pacjentów odnotowano podwyższenie wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR), czasu kaolinowo – kefalinowego (APTT) oraz obniżenie wskaźnika Quicka. Mimo że średnia wartość płytek krwi w całej analizowanej populacji wynosiła 213.92 tys/ $\mu$ l w czasie całego pobytu chorych w oddziale, to jednak 47.24% chorych rozwinęło trombocytopenię (definiowaną jako liczba płytek krwi poniżej 100 tys/ $\mu$ l). Natomiast podwyższenie poziomu INR powyżej wartości 1.5 odnotowano u blisko 68% chorych.

Indukowana sepsą rozległa zakrzepica drobnych naczyń, nasila i tak już wadliwą podaż i zużytkowanie tlenu w komórkach. Dochodzi do niej w mechanizmie obniżenia poziomu naturalnych inhibitorów krzepnięcia (między innymi endogennego aktywowanego białka C) oraz aktywacji zewnątrzpochodnych układów krzepnięcia. W obliczu tej wiedzy o patomechanizmie zaburzeń krzepnięcia w stanach septycznych, pewnym przełomem okazało się wprowadzenie do terapii rekombinowanej formy ludzkiego aktywowanego białka C (rhAPC, drotrekogina alfa aktywowana) [11, 19, 42, 54]. Bernard i wsp. wykazał, że dzięki zastosowaniu rhAPC u pacjentów z rozwiniętym stanem septycznym, relatywne ryzyko zgonu w ciągu 28 dni zmniejszyło się o 19.4%, a całkowite ryzyko o 6.1% [11]. Preparat ten moduluje zarówno procesy uogólnionej reakcji zapalnej, jak i zaburzenia w układzie krzepnięcia. Drotrekogina alfa aktywowana hamuje wytwarzanie trombinę poprzez inaktywację czynników Va i VIIIa. Prowadzi to do wyciszenia procesu zapalnego na drodze inhibicji aktywacji płytek krwi, rekrutacji neutrofilów i degranulacji komórek tłuszczowych. Rekombinowana forma ludzkiego aktywowanego białka C stymuluje także układ fibrynolityczny i chroni śródbłonek naczyń przed apoptozą. Dane uzyskane w trakcie niniejszego badania wykazały, że terapię białkiem C-aktywnym nieco częściej rozpoczynano w grupie pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową (12.82% vs 5.68%). Wynik jednak nie był istotny statystycznie. Różnicę w częstości zastosowania rhAPC tłumaczyć można obecnością dodatkowych czynników, zwiększających ryzyko powikłań zakrzepowo – zatorowych w Grupie S+N. W tej grupie pacjentów, na zaburzenia koagulologiczne powiązane z sepsą, nakładają się dodatkowo zaburzenia krzepnięcia, wynikające z samej choroby nowotworowej (zwłaszcza w raku jelita grubego, płuc i białaczce nieлимfoblastycznej) oraz z zastosowanego leczenia (zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, radioterapia) [21].



## **7.6. KORTYKOSTEROIDY**

W literaturze podkreśla się, że chorym w stanie septycznym towarzyszy względna niewydolność kory nadnerczy [41]. Stąd, w leczeniu wstrząsu septycznego zaproponowano terapię zastępczą niskimi dawkami kortykosteroidów (hydrokortyzon w dawkach 200-300 mg/dobę przez minimum 5 dni). Badania dostarczają danych, że takie postępowanie skraca czas trwania wstrząsu septycznego, zmniejsza ogólną odpowiedź zapalną oraz redukuje śmiertelność [2]. Fizjologiczne dawki steroidów zwiększają bowiem ekspresję i uwrażliwiają receptory adrenergiczne na działanie katecholamin oraz zmniejszają ekspresję prozapalnych genów przez hamowanie aktywności czynnika jądrowego NFκB. W materiale uzyskanym w trakcie własnych badań w grupie chorych z nowotworem nieco rzadziej włączano leczenie glikokortykosteroidami (48.72% vs 55.68%). Wynik jednak nie był istotny statystycznie.

## **7.7. NEUTROPENIA I RODZAJ NOWOTWORU**

Tradycyjne podejście zakładało, że chorzy z nowotworami układu krwiotwórczego mają gorszą prognozę dotyczącą przeżycia w porównaniu z chorymi z nowotworami litymi, głównie z powodu bardziej nasilonej i przedłużonej neutropenii [12]. Guiguet i wsp. w swoim badaniu z 1998 roku nad populacją pacjentów z nowotworem wskazywał na znamienne wyższy wskaźnik śmiertelności, wynoszący nawet 70-80%, wśród pacjentów ze współistniejącą neutropenią [25]. Jeszcze w 2002 roku Darmon i wsp. donosili o częstych odmowach przyjmowania krytycznie chorych pacjentów z nowotworem do oddziału intensywnej terapii, z powodu współistnienia neutropenii [17]. Mimo że już wtedy podważano wiarygodność klasycznych predyktorów śmiertelności wśród pacjentów z nowotworami (jak neutropenia), to jednak budowana przez lata polityka przyjmowania pacjentów do OIT, długo pozostawała nie zmieniona. Azoulay i wsp. podkreśla nawet, że neutropenia jest zwykle odwracalna w czasie pierwszych 9 dni leczenia w oddziale intensywnej terapii (badanie nad populacją krytycznie chorych pacjentów ze szpiczakiem mnogim) [7]. Jedną

z przyczyn odwracalności neutropenii u pacjentów z nowotworem (np. wyidukowanej chemioterapią) są szeroko praktykowane standardy postępowania, zakładające rutynową hospitalizację pacjentów z neutropenią (z wyjątkiem chorych z niskim ryzykiem rozwinięcia powikłań [57]) w celu podaży empirycznych szerokospektralnych antybiotyków parenteralnie, ze ścisłym monitorowaniem powikłań i odpowiedzi na terapię. Praktyka ta według Klasterky'ego i wsp. zaowocowała dramatycznym spadkiem śmiertelności wśród pacjentów z neutropenią [30]. Warto również dodać, że aktualne dane z literatury nie zalecają rutynowej terapii G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) u krytycznie chorych pacjentów z ciężką sepsą i wstrząsem septycznym [46].

Analiza wyników badań, będących przedmiotem niniejszej rozprawy, nie wykazała znamiennych różnic, dotyczących poziomu krwinek białych między porównywanymi grupami chorych w czasie całego okresu pobytu w oddziale. W badaniu Larché i wsp. nad pacjentami z nowotworem i wstrząsem septycznym podaje, że neutropenia (definiowana jako liczba białych krwinek  $< 1000/\text{mm}^3$ ) dotyczyła aż 53.4% chorych [35]. Niemniej, analiza ta obejmowała aż 90.9% chorych z nowotworami układu krwiotwórczego. Natomiast Azouley i wsp. w badaniach nad populacją pacjentów z nowotworami litymi wykazał, że neutropenia dotyczyła jedynie 11.6% chorych [6]. Da Silva i wsp. podkreśla z kolei, że dla prognozowania przeżycia pacjentów ważniejszy od wstępnej liczby granulocytów jest czas trwania granulocytopenii [18]. O ile starsze piśmiennictwo dostarczało sprzecznych informacji, o tyle aktualne dane z literatury potwierdzają zapoczątkowane blisko dekadę temu trendy w zmianie podejścia do wartości prognostycznej klasycznych predyktorów śmiertelności. Zarówno neutropenia, jak i autologiczny przeszczep szpiku kostnego, mają dziś mniejszą implikację prognostyczną dla krytycznie chorych pacjentów z nowotworem [8, 32].

W badaniu, będącym przedmiotem niniejszej dysertacji, na uwagę zasługuje istotnie niższy procent neutrocytów pałeczkowatych wśród pacjentów ze współistniejącym nowotworem w porównaniu z pozostałą populacją. Zmniejszony procent pałek w rozmazie w Grupie S+N może wynikać zarówno z supresji szpiku wywołanej nowotworem, jak i z toksycznego uszkodzenia szpiku przez leczenie cytostatykami, a także ze współistnienia zakażeń grzybiczych. Ostatnia przyczyna pozostaje w zgodzie z wynikami uzyskanymi w niniejszym badaniu, gdyż pacjenci

ze współistniejącym nowotworem mieli częściej diagnozowane, potwierdzone mikrobiologicznie zakażenia grzybicze w materiale z krwi, moczu i BAL-u.

Przez lata jednym z czynników, który wpływał na decyzję onkologów, hematologów i specjalistów intensywnej terapii o przyjmowaniu krytycznie chorych pacjentów z nowotworem do oddziału intensywnej terapii, była charakterystyka nowotworu. To klasyczne podejście traci dziś na znaczeniu. Jeszcze w 1991 roku Sculier i Markiewicz donosili, że pacjenci z nowotworami litymi mieli lepszą prognozę dotyczącą przeżycia w porównaniu z pacjentami z nowotworami hematologicznymi [63]. Już w 1993 roku Schapira i wsp. nie znalazł znaczących różnic, wynikających z charakterystyki samego nowotworu, w odniesieniu do wskaźników przeżycia [58]. Schapira podkreślał, że czynnikiem decydującym o przeżyciu krytycznie chorych pacjentów z nowotworem jest ostra niewydolność narządów, a nie sam rodzaj nowotworu. Podobne zdanie prezentował Massion i wsp. w swojej publikacji z 2002 roku, w której wykazał, że diagnoza nowotworu układu krwiotwórczego nie prognozuje przebiegu leczenia w warunkach intensywnej terapii, ale wpływa jedynie na przeżycie długoterminowe [43]. Przez lata badania, oceniające wpływ czynników powiązanych z samą charakterystyką nowotworu, dostarczały sprzecznych danych. Różnice między analizami wynikać mogły zarówno ze specyfiki oddziału intensywnej terapii, w którym prowadzone było badanie, jak i z ustalonych kryteriów przyjmowania pacjentów z nowotworem do OIT. Aktualne dane z literatury podkreślają, że charakterystyka leżącego u podstaw nowotworu rzadko wpływa na krótkoterminowe przeżycie [8, 45]. Niemniej, trzy grupy chorych z nowotworem mają niezmienny, niski wskaźnik przeżycia. Są to pacjenci z allogenicznym przeszczepem szpiku kostnego z ciężką chorobą przeszczep przeciw gospodarzowi (GVHD – *Graft Versus Host Disease*) nieodpowiadającym na terapię immunosupresyjną, chorzy z niewydolnością wielonarządową spowodowaną opóźnieniem przyjęcia do oddziału intensywnej terapii oraz pacjenci z nowotworami litymi, u których zaistniały szczególne okoliczności choroby (m.in. zapalenie naczyń chłonnych pochodzenia nowotworowego z zajęciem naczyń płucnych i ostrą niewydolnością oddechową oraz zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych pochodzenia nowotworowego ze śpiączką) [8]. Mimo niekorzystnych prognoz co do przeżycia wyżej wspomnianych grup chorych, decyzja o ich przyjęciu do oddziału intensywnej terapii powinna być podejmowana w sposób indywidualny.

Do analizy danych, będących przedmiotem niniejszej rozprawy, ze względu na małą liczebność pacjentów hematologicznych (4 osoby), nie włączono porównania przebiegu sepsy między chorymi z nowotworami litymi a nowotworami układu krwiotwórczego. Niemniej, celem pracy było porównanie przebiegu sepsy w warunkach niewyspecjalizowanych onkologicznie/ hematologicznie oddziałów intensywnej terapii. W piśmiennictwie podkreśla się, że pacjenci z nowotworami mają wielokrotnie większe ryzyko rozwinięcia ciężkiej sepsy w porównaniu z pacjentami bez współistniejącej choroby nowotworowej. Wśród nowotworów układu krwiotwórczego, powiązanych z najwyższym wskaźnikiem zapadalności na ciężką sepsę wymienia się białaczkę szpikową (nawet do przeszło 65 – krotnie wyższe ryzyko w porównaniu z chorymi bez nowotworu) [72]. Natomiast wśród pacjentów z nowotworami litymi największe ryzyko ciężkiej sepsy dotyczy nowotworów wywodzących się z oskrzeli i płuc (13.8 – krotnie wyższe ryzyko w odniesieniu do grupy bez nowotworu) [72]. W materiale uzyskanym w niniejszym badaniu nowotwory lite dotyczyły 89.74% chorych z Grupy S+N, a nowotwory układu krwiotwórczego – 10.26% pacjentów. Najczęstszym pierwotnym miejscem wyjścia nowotworu w analizowanej przez autorkę populacji były (wymienione według częstości występowania): nowotwory wywodzące się z układu pokarmowego (66.67%), następnie z układu oddechowego (15.39%) oraz układu krwiotwórczego (10.26%). Częstość występowania poszczególnych typów nowotworów różni się znacząco między badaniami, co może stwarzać wiele trudności w interpretacji prezentowanych w piśmiennictwie wyników. W badaniu Azouley i wsp. na populacji pacjentów z nowotworami litymi aż 27% pacjentów miało nowotwory płuc, 21.5% - nowotwory piersi, a jedynie 13.5% stanowili pacjenci z nowotworami wywodzącymi się z układu pokarmowego [6], co pozostaje w opozycji do wyników uzyskanych w niniejszym badaniu. Z kolei Staudinger i wsp. wśród wszystkich pacjentów ze współistniejącym nowotworem, przyjętych do oddziału intensywnej terapii, odnotował jedynie 42% nowotworów litych (z przewagą nowotworów wywodzących się z układu pokarmowego), 31% pacjentów z białaczką i 18% chorych z nowotworem wywodzącym się z układu chłonnego [62]. W analizowanej w niniejszej dysertacji populacji, u 84.62% chorych zdiagnozowano nowotwory pierwotne (vs 15.38% pacjentów z przerzutami). Są to wartości zbliżone do danych przedstawionych w badaniu Williamsa i wsp. (83.4% nowotworów litych i 12.3% nowotworów przerzutowych) [72], ale pozostające w opozycji do wyników analizy Azouley i wsp., u którego nowotwory przerzutowe dotyczyły 42.5% ogółu

chorych z nowotworami litymi [6]. Natomiast zabiegi chirurgiczne, w analizowanej przez autorkę rozprawy populacji, przeprowadzono u 79.49% pacjentów z Grupy S+N. Azouley i wsp. w swoim badaniu na pacjentach z nowotworami litymi odnotował niższą liczbę interwencji chirurgicznych (52.5%) [6]. W piśmiennictwie podkreśla się stosunkowo dobrą prognozę wśród pacjentów z nowotworem, poddawanych leczeniu chirurgicznemu [62]. Może to wynikać z faktu, że kwalifikacja do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego zwykle wymaga od pacjenta bycia w stosunkowo dobrym, stabilnym stanie ogólnym (wyłączając zabiegi ze wskazań życiowych). Niemniej, pacjenci, którzy przeszli duży zabieg chirurgiczny z powodu nowotworu, pozostają po operacji w grupie podwyższonego ryzyka rozwoju infekcji i w konsekwencji powikłań septycznych. Pooperacyjna infekcja może być powiązana z zaburzeniami równowagi w produkcji prozapalnych i przeciwzapalnych cytokin (CARs – *The Compensatory Antiinflammatory Response Syndrome*) i może odgrywać ważną rolę w patofizjologii sepsy i niewydolności narządów po dużym urazie chirurgicznym [29, 47]. Mokart i wsp., w swoim badaniu na populacji pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym z powodu nowotworu, wykazał, że istnieje ścisła zależność między pooperacyjnym wzrostem poziomu interleukiny 6 (IL-6) a rozwinięciem sepsy oraz między wzrostem poziomu antagonisty receptora interleukiny 1 (IL-1ra) a wstrząsem septycznym. Co więcej, Mokart podaje, że poziom cytokin prozapalnych w surowicy krwi pozostał nienaruszony tak przez sam zabieg operacyjny, jak i przez pojawienie septycznych komplikacji [47]. Pooperacyjna immunosupresja może być także powiązana z bezpośrednim wpływem środków anestetycznych na odpowiedź immunologiczną, ze zmianami hormonalnymi w odpowiedzi na stres czy z rozległością zabiegu i transfuzjami. Warto również dodać, że w badaniu autorki nie wykazano istotnych różnic, dotyczących częstości przyjęć chirurgicznych i niechirurgicznych, między pacjentami w Grupie S+N i S.

## **7.8. OSTRA NIEDOMOGA NARZĄDÓW**

Dane uzyskane w trakcie badania, będącego przedmiotem niniejszej rozprawy, nie wykazały znamiennych różnic, dotyczących rozkładu parametrów, określających ostrą niedomogę narządów między porównywanymi grupami chorych, w czasie całego pobytu pacjentów w oddziale. Zarówno w Grupie S+N, jak i w Grupie S, zaburzenia

najczęściej dotyczyły układu oddechowego – blisko 96% chorych w całej analizowanej populacji wymagało zastosowania wentylacji mechanicznej i porównywalny procent pacjentów miał wskaźnik oksygenacji ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) poniżej 300 mmHg.

W dalszej kolejności zaburzenia dotyczyły układu moczowego - blisko 54% pacjentów w całej populacji wymagało włączenia ciągłej terapii nerkozastępczej, a u 89% chorych diureza była niższa niż 0.5 ml/kg/h. Na uwagę zasługuje fakt, że wraz z włączeniem leczenia nerkozastępczego, istotnie wzrastało ryzyko zgonu – dla Grupy S+N 4.9 – krotnie, a dla Grupy S 13.6 – krotnie. Spostrzeżenie to pozostaje w zgodzie z aktualnymi danymi prezentowanymi w piśmiennictwie [8, 17, 35]. Blisko 29% chorych w całej analizowanej populacji miało poziom kreatyniny przekraczający 2.0 mg/dl. Pogorszenie perfuzji nerek w przebiegu sepsy wynika pierwotnie z rozszerzenia układowego łożyska naczyniowego i spowodowanego przez to stanu względnej hipowolemii. Na taki stan nakłada się wpływ endoteliny i tromboksanu A<sub>2</sub>, jak i dopływ substancji komórkowych, co wiedzie do pogorszenia funkcji nerek, aż do ich ostrej niewydolności [59]. Mimo że rozkład średnich wartości kreatyniny w obu porównywanych grupach chorych pozostawał w granicach normy, to jednak pacjenci z Grupy S+N mieli nieco niższy poziom kreatyniny w porównaniu z Grupą S podczas całego pobytu w oddziale. Różnicę tłumaczyć może wyniszczający wpływ choroby nowotworowej.

Kolejne, trzecie pod względem częstości występowania, objawy ostrej niedomogi narządów dotyczyły parametrów określających hemostazę (47.24% chorych rozwinęło trombocytopenię, definiowaną jako liczba płytek krwi poniżej 100 tys/ $\mu\text{l}$ ).

Analiza modelu regresji logistycznej w badanej przez autorkę populacji wykazała, że każdy dodatkowy narząd, objęty niedomogą, istotnie zwiększał ryzyko zgonu. Są to spostrzeżenia zgodne z prezentowanymi w piśmiennictwie. Większość bowiem publikacji podkreśla znaczenie liczby narządów w dysfunkcji dla przeżycia chorych w oddziale intensywnej terapii [6, 12, 16, 18, 25, 35, 43, 48, 49, 66, 67]. Kress i wsp. w swoim badaniu na populacji krytycznie chorych pacjentów z nowotworem wykazał, że jeśli żaden narząd nie był objęty niedomogą, śmiertelność pacjentów wynosiła 15%, dla jednego narządów w niedomodze liczba zgonów wzrosła do 39%, a dla wielu narządów w dysfunkcji – do 67% [32]. Analiza wyników badań, będących przedmiotem niniejszej dysertacji, wykazała, że z każdym dodatkowym narządem w dysfunkcji, ryzyko zgonu wzrastało 2.65 - krotnie dla pacjentów ze współistniejącym nowotworem oraz 1.59 - krotnie dla chorych bez nowotworu. Według Da Silva

i wsp. ryzyko to wzrastało nawet 7.4-krotnie dla pacjentów onko-hematologicznych [18]. Co więcej, Da Silva wskazuje liczbę narządów w dysfunkcji jako główną przyczynę późnych zgonów wśród krytycznie chorych pacjentów septycznych. W literaturze podkreśla się ponadto, że dla przewidywania śmiertelności pacjentów z sepsą większe znaczenie mają zmiany, jakie dokonują się w liczbie narządów objętych niedomogą, niż ich jednorazowy pomiar w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii [4, 35, 43]. Blot i wsp. wskazuje także, że spośród narządów w dysfunkcji największe znaczenie dla przewidywania śmiertelności ma niewydolność oddechowa i sercowo-naczyniowa [12].

Biorąc pod uwagę znamienny wpływ ostrej niedomogi narządów na przeżycie septycznie chorych pacjentów w OIT, odnotowany zarówno w analizowanym przez autorkę materiale, jak i szeroko opisywany w literaturze, podkreślić należy potrzebę wczesnego rozpoznawania i właściwego leczenia wyżej wymienionych pacjentów jeszcze przed rozwinięciem ostrej dysfunkcji wielonarządowej i nie opóźniania przyjmowania chorych nią zagrożonych do oddziałów intensywnej terapii [8, 17]. Brak istotnych różnic, dotyczących kluczowych parametrów określających ostrą niedomogę narządów między grupami, będącymi przedmiotem niniejszej analizy porównawczej, może tłumaczyć brak znamiennych różnic, dotyczących śmiertelności w oddziale w badanej populacji.

## **7.9. MIKROBIOLOGIA, ANTYBIOTYKOTERAPIA, ŹRÓDŁO SEPSY**

Bardziej agresywne podejście do terapii, rozwój nowych metod chirurgicznego leczenia nowotworów oraz trybów leczenia intensywną chemioterapią z użyciem nowych, bardziej celowanych leków terapeutycznych, przyczyniają się nie tylko do wzrostu wskaźnika wyleczalności nowotworów oraz wydłużenia czasu remisji, ale także do częstszego pojawiania się powikłań, między innymi powiązanej z lekami toksyczności narządów oraz zwiększonej podatności na infekcje [39].

Analiza wyników badań mikrobiologicznych, będących przedmiotem niniejszej dysertacji, nie wykazała istotnych różnic, dotyczących kluczowych wskaźników mikrobiologicznych między porównywanymi grupami chorych. W całej badanej

populacji dodatnie posiewy krwi uzyskano u 61.42% chorych. Na uwagę zasługuje fakt, że w obu porównywanych grupach chorych, wśród pacjentów z dodatnimi posiewami krwi, przeważały bakterie *Gram – dodatnie*. Aktualne piśmiennictwo potwierdza trend zaobserwowany w niniejszej analizie [23]. Danai i wsp. również wykazał przewagę bakterii G (+), zarówno w grupie pacjentów z sepsą i nowotworem, jak i bez nowotworu [16]. Co więcej, Danai zwrócił uwagę na istotne zmiany w częstości obserwowanych zakażeń bakteriami G (+) i G (-), które dokonały się między 1979 a 2001 rokiem. O ile w czasie pierwszych 5 lat badania, bakterie G (+) były przyczyną jedynie około 26% przypadków sepsy, o tyle w czasie ostatnich 5 lat analizy, bakterie G (+) diagnozowano już w blisko 53% rozpoznanej sepsy. Odwrotny, malejący trend dotyczył natomiast udziału bakterii G (-) w etiologii sepsy – z 65% w pierwszych 5 latach badania, do 43% w czasie ostatnich 5 lat analizy [16].

Warto również zwrócić uwagę, że w badaniu autorki rozprawy, pomimo braku istotności, u pacjentów ze współistniejącym nowotworem częściej diagnozowano sepsę mieszaną we krwi, co pozostaje w zgodzie z danymi z piśmiennictwa [16]. Ponadto, pacjenci z Grupy S+N mieli wyższe średnie stężenie prokalcytoniny (PCT) w porównaniu z chorymi z Grupy S. Wynik jednak nie był istotny statystycznie. Publikacje dostarczają podobnych danych, wskazując na brak znamienych różnic dotyczących poziomu PCT pomiędzy pacjentami z sepsą w stanie immunosupresji oraz immunokompetentnych [20]. Czułość prokalcytoniny jako markera uogólnionych zakażeń bakteryjnych ocenia się od 85% do 100%, a swoistość od 72% do 79% [38,73].

Wyniki niniejszej analizy wykazały, że u pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową częściej hodowano grzyby, zarówno we krwi, moczu, jak i popłuczynach z drzewa tchawiczo-oskrzelowego, w porównaniu z pacjentami bez nowotworu. Podobną zależność dostrzegł również w swoim badaniu Danai i wsp. [16]. Jako czynniki ryzyka wystąpienia grzybiczy wśród pacjentów z nowotworem wymienia się między innymi pobyt w OIT, wcześniejszą terapię glikokortykosteroidami oraz czas trwania neutropenii [54, 70]. Badania na populacji pacjentów z neutropenią wykazały, że nawet uprzednia infekcja grzybicza u chorych z nowotworami układu krwiotwórczego jest powiązana z gorszą prognozą. Zależność ta nie dotyczyła jednak pacjentów z nowotworami litymi [30]. Dane z literatury wskazują ponadto, że wystąpienie grzybiczy u chorych z nowotworem może zwiększać śmiertelność nawet o 26% [54]. Aktualne publikacje precyzują jednak, że o ile zakażenie grzybicze wśród pacjentów z nowotworem układu krwiotwórczego jest czynnikiem istotnie



zwiększającym ryzyko zgonu w szpitalu, o tyle nie wpływa ono znamienne na śmiertelność w oddziale intensywnej terapii [43]. Znajduje to potwierdzenie w badaniu autorki rozprawy. Śmiertelność szpitalna w grupie chorych ze współistniejącym nowotworem była większa w porównaniu z chorymi bez nowotworu, a infekcje grzybicze, będące konsekwencją immunosupresji pacjentów z nowotworem (wynikającej bądź z samej choroby podstawowej, bądź też ze stosowanej terapii) mogły stanowić jeden z czynników wpływających na zwiększoną śmiertelność w szpitalu w tej grupie chorych.

Zgodnie z wytycznymi *Survivng Sepsis Campaign*, jednym z kluczowych elementów postępowania leczniczego w sepsie, zaraz po wstępnym leczeniu przeciwwstrząsowym, jest wdrożenie szerokospektralnej antybiotykoterapii w ciągu godziny od rozpoznania ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego, jeśli chory przebywał w OIT, i 3 godzin, gdy leczenie rozpoczęte zostało poza OIT (charakter silnych rekomendacji, 1B, zgodnie z wytycznymi SSC z 2008 roku) [28, 37, 56]. Co więcej, w piśmiennictwie podkreśla się, że z każdą kolejną godziną opóźnienia włączenia właściwej antybiotykoterapii, odnotowuje się znamienne wzrost wskaźnika śmiertelności [34]. W literaturze podkreśla się, że we wszystkich badaniach dotyczących przebiegu sepsy, w których odnotowano wzrost wskaźnika przeżycia pacjentów, wykazano również znamienne skrócenie czasu do momentu włączenia antybiotykoterapii i zwiększenie częstości właściwie dobranych antybiotyków empirycznych [9, 37]. Wydaje się, że kluczową rolę w wyżej wspomnianym postępie odgrywać mogła zakrojona na szeroką skalę kampania edukacyjna, stale prowadzona przez autorów inicjatywy *Survivng Sepsis*. O ile aktualna literatura dostarcza wiele kontrowersyjnych doniesień, związanych z oceną pozostałych pakietów terapeutycznych proponowanych przez SSC (o czym wspomniano już wcześniej), o tyle szybkie wdrożenie antybiotyków o szerokim spektrum działania w wysokich, zindywidualizowanych dawkach, pozostaje jedynym elementem pakietów SSC, który w randomizowanych badaniach kontrolnych znamienne zwiększał przeżycie krytycznie chorych pacjentów septycznych [9]. Prowadzona w naszym ośrodku antybiotykoterapia w systemie deeskalacyjnym, wydaje się mieć swoje usprawiedliwienie w dynamice, z jaką przebiegają stany septyczne. Po rozpoczęciu terapii lekiem o szeroki spektrum działania, włączanym na podstawie zdolności penetracji do tkanek docelowych oraz z uwzględnieniem wcześniejszej antybiotykoterapii, następuje deeskalacja terapii i zawężenie spektrum działania w oparciu o weryfikację mikrobiologiczną.

Wyniki testów statystycznych, przeprowadzone w niniejszym badaniu, obejmujących porównanie zastosowanego leczenia przeciwbakteryjnego, przeciwgrzybiczego i przeciwwirusowego, wykazały, że pacjenci ze współistniejącym nowotworem znacznie częściej wymagali zastosowania antybiotyków polienowych w porównaniu z grupą bez nowotworu. Podobną tendencję obserwowano również dla częstości zastosowania leków azolowych i echinokandyn. Zależność tę tłumaczy fakt częstszego hodowania grzybów w materiale z BAL-u, moczu i krwi w populacji chorych z nowotworem.

Standardowo wykonywane badania mikrobiologiczne w warunkach oddziału intensywnej terapii, w którym przeprowadzono niniejsze badanie (wykonywane według aktualnych standardów diagnostyki mikrobiologicznej [31]), obejmowały wymazy z przedsionka nosa, odbytu, skóry, BAL, krew, mocz oraz treść z drenów, wraz z identyfikacją szczepów i określeniem lekowrażliwości. Zgodnie z piśmiennictwem, anatomiczne ustalenie lokalizacji ogniska zakażenia w sepsie, nastąpić powinno w ciągu 6 godzin od pierwszego kontaktu z chorym [19, 56]. W całej analizowanej populacji najczęstszym, potwierdzonym mikrobiologicznie ogniskiem zakażenia były drogi oddechowe (70.87% dodatnich posiewów w materiale z popłuczyn z drzewa tchawiczo-oskrzelowego w całej analizowanej populacji), a następnie w kolejności krew i materiał z jamy brzusznej. Podobne wyniki opublikował w swojej pracy Levy i wsp., analizując pacjentów z rozpoznaną ciężką sepsą (lata 2005-2008) [37], oraz Massion i wsp. w badaniu na populacji krytycznie chorych pacjentów z nowotworami układu krwiotwórczego w warunkach oddziału intensywnej terapii [43]. W badaniu Levy'ego zapalenie płuc stanowiło najczęstszą przyczynę zakażenia, a następnie w kolejności infekcja dróg moczowych i ognisko wewnątrzbrzuszne. Podobnie Massion jako najczęstsze źródło infekcji wskazuje drogi oddechowe, a następnie infekcje krwiopochodne i dootrzewnowe. W piśmiennictwie podkreśla się zmiany, jakie dokonały się w ciągu ostatnich 30 lat, w częstości występowania ognisk zakażenia u pacjentów septycznych. Jeszcze w latach sześćdziesiątych i siedemdziesiątych ubiegłego wieku za najczęstsze miejsca infekcji u pacjentów z sepsą uważane były jama brzuszna i drogi moczowe. W opozycji do wyżej przedstawionych danych pozostają współczesne analizy, które wykazują, że najczęstszym miejscem infekcji są dziś drogi oddechowe [18, 22]. Potwierdzają to wyniki analiz niniejszej dysertacji.

Na podstawie wyników badań mikrobiologicznych oraz obrazu klinicznego pacjenta i badań laboratoryjno-obrazowych, przeprowadzonych w naszym ośrodku, u 94.49% chorych ustalano etiologię sepsy. Zbliżone wyniki prezentowane są w piśmiennictwie. Larché i wsp. w swoim badaniu na populacji pacjentów z nowotworem i wstrząsem septycznym, sepsę niewiadomego pochodzenia odnotował u 14.7% pacjentów [35]. Najczęstszym miejscem wyjścia zakażenia w całej analizowanej przez autorkę rozprawy populacji była jama brzuszna (53.33%), następnie w kolejności drogi oddechowe (20.00%) i rana pooperacyjna (13.33%). Nie wykazano znamienych różnic dotyczących etiologii sepsy w obu porównywanych grupach chorych. Na podstawie materiału uzyskanego w trakcie własnych badań, wysunąć można wniosek, że źródło infekcji, powodujące sepsę, determinowane jest przez rodzaj nowotworu lub jego terapię - dla pacjentów z Grupy S+N oraz przez rozpoznanie choroby podstawowej i jej leczenie - dla pacjentów z Grupy S. Podobne spostrzeżenie opublikował Danai i wsp. [16]. Ze względu na specyfikę naszego szpitala, ognisko wewnątrzbrzuszne było najczęstszym miejscem wyjścia sepsy w niniejszej analizie.

## **7.10. ANALIZA PRZEŻYCIA**

Pomimo postępów w intensywnej terapii i ciągłej modyfikacji wytycznych, dotyczących leczenia sepsy (*Surviving Sepsis Campaign*), śmiertelność chorych z posocznicą pozostaje nadal wysoka. Na przestrzeni ostatnich dekad obserwuje się jednak stopniową poprawę przeżycia pacjentów z sepsą [26]. O ile doniesienia z 2001 roku wskazywały na 30% – 50% śmiertelność wśród pacjentów z ciężką sepsą [11], o tyle aktualne dane z 2011 roku szacują, że waha się ona między 20% a 30% [39]. Śmiertelność w oddziale dla całej analizowanej populacji w przeprowadzonym przez autorkę badaniu wynosiła 25.2%, co pozostaje w zgodzie z danymi z literatury. Szacuje się, że ciężka sepsa jest powiązana z 8.5% wszystkich zgonów wśród pacjentów z nowotworem [72]. Angus i wsp., dzieląc zdanie wielu badaczy, donosi, że współistnienie choroby nowotworowej u pacjentów z ciężką sepsą, zwiększa ryzyko zgonu o prawie 30% [72]. Jednakże analizy przeprowadzone w ostatnich latach odnotowują, że choć liczba pacjentów z nowo rozpoznanym nowotworem wzrasta każdego roku [15], to jednak wewnątrzszpitalny wskaźnik śmiertelności krytycznie

chorych pacjentów z nowotworem uległ obniżeniu i jest nawet porównywalny do krytycznie chorych z innymi chorobami współistniejącymi [8, 24, 35, 39, 68]. Podobne wnioski przynosi przeprowadzona przez autorkę analiza, która nie wykazała istotnych różnic, dotyczących przeżycia chorych w oddziale między porównywanymi grupami chorych. Etiologia zmniejszającej się śmiertelności wśród krytycznie chorych pacjentów, zarówno z sepsą, jak i z sepsą i współistniejącą chorobą nowotworową, jest wieloczynnikowa. Nie bez znaczenia są postępy dokonujące się w intensywnej terapii, które wynikają z lepszego zrozumienia mechanizmów patofizjologicznych, leżących u podstaw dysfunkcji narządów. Dotyczy to zarówno lekarzy intensywnej terapii, jak i lekarzy pracujących na innych oddziałach. Prowadzić to może do bardziej efektywnej współpracy, znacznie skracającej drogę pacjenta z zagrażającą niedomogą narządów do oddziału intensywnej terapii (OIT). Wcześniejsze z kolei przyjmowanie pacjentów do OIT pozwala nie tylko uniknąć opóźnienia optymalizacji terapii, ale także często prowadzi do zastosowania mniej inwazyjnych metod diagnostyki i leczenia (np. nieinwazyjna wentylacja mechaniczna). Aktualne dane z literatury podkreślają potrzebę modyfikacji kryteriów przyjmowania pacjentów do OIT, rekomendując wczesne przyjęcia chorych z zagrażającą dysfunkcją narządów, także wśród pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową [8]. Polityka przyjmowania pacjentów do OIT w naszym szpitalu podąża za aktualnymi trendami. Świadczyć może o tym mediana wartości punktowej skali Apache II chorych w chwili przyjęcia do oddziału (21 punktów) w przeprowadzonym badaniu, która uległa nawet zmniejszeniu w porównaniu z badaniami przeprowadzonymi w naszym oddziale w latach wcześniejszych (2007-2008 rok: średnia wartość punktowa w skali Apache II chorych przyjmowanych do naszego oddziału wynosiła 22.1 punktów) [65]. Barochia i wsp. podkreśla znaczne różnice dotyczące punktacji w skali Apache II między badaniami, analizującymi pacjentów septycznych (między 20 a 42 punkty) [9]. Stosunkowo niska wartość punktowej skali Apache II w populacji opisywanej przez autorkę niniejszej rozprawy, wynika ze specyfiki naszego oddziału, do którego chorzy przyjmowani są głównie z innych oddziałów szpitala, bądź z oddziałów intensywnej terapii innych szpitali. Chorzy wymagający przyjęcia do OIT mają względnie szybko wdrażane podstawowe, a mające największe znaczenie, pakiety resuscytacyjne już w warunkach sali operacyjnej lub na innych oddziałach, gdzie rozpoznano pogorszenie stanu ogólnego. Wpływa to na niższą punktację w skali Apache II w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Aktualne wytyczne postępowania w ciężkiej

sepsie i wstrząsie septycznym (*Surviving Sepsis Campaign Guidelines*, 2008) za najistotniejszy element leczenia przeciwwstrząsowego chorych z ciężką sepsą lub spowodowaną przez sepsę hipoperfuzją tkanek, uznają wczesną – w czasie pierwszych 6 godzin leczenia – stabilizację stanu chorego, której nie należy opóźniać w oczekiwaniu na przeniesienie pacjenta do oddziału intensywnej terapii [19, 65]. W ostatnim czasie – o czym wspomiano już wcześniej - pojawiło się w literaturze wiele krytycznych głosów, dotyczących zaproponowanych przez *Surviving Sepsis Campaign* wytycznych, zarzucając im między innymi brak wystarczających dowodów w postaci medycyny opartej na faktach, a bazowanie głównie na opinii ekspertów [39]. Autorzy tych doniesień są jednak zgodni, że dwa czynniki w leczeniu chorych z sepsą mają znaczenie kluczowe – wczesna resuscytacja hemodynamiczna oraz wczesna implementacja właściwej antybiotykoterapii [39]. Szybka resuscytacja terapeutyczna jest o tyle istotna, że większość wczesnych zgonów chorych septycznych następuje z powodu niestabilności hemodynamicznej lub opóźnionego przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, a zgony późne zależą przede wszystkim od liczby narządów w dysfunkcji (będących konsekwencją opóźnienia implementacji leczenia) [18]. Wczesne wdrażanie pakietów resuscytacyjnych i nie opóźnianie przyjmowania do OIT rekomendowane jest w równym stopniu dla krytycznie chorych pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową, co dla pacjentów bez nowotworu [39]. Część autorów sugeruje nawet, że wobec trudności w ocenie rokowania krytycznie chorych pacjentów z nowotworem jedynie na podstawie stanu ogólnego w chwili przyjęcia do oddziału intensywnej terapii, należy wprowadzić tzw. „golden hours or days”. Podczas tego czasu (autorzy sugerują okres 3 dni) pacjenci powinni otrzymywać pełne pakiety terapeutyczne. Po tym czasie możliwe jest podjęcie decyzji o nieeskalowaniu terapii. Autorzy podkreślają, że takie kryteria przyjmowania krytycznie chorych pacjentów z nowotworem do OIT mają charakter medycyny opartej na faktach [39]. Wydaje się zatem, że śledzenie zmian w punktowych skalach określających ciężkość stanu ogólnego, jakie dokonują się w czasie pierwszych kilku dni terapii w oddziale intensywnej terapii, jest bardziej wiarygodne dla przewidywania śmiertelności niż pojedyncze wartości tych skal w chwili przyjęcia do OIT [35, 62]. Podobnych wniosków dostarcza badanie autorki. Wprawdzie skala Apache II dobrze korelowała z ryzykiem wystąpienia zgonu (z każdym kolejnym punktem w skali Apache II ryzyko zgonu w całej populacji wzrastało 1.2-krotnie), to jednak śmiertelność rzeczywista miała tendencję do bycia niższą niż oczekiwana na podstawie procentowego

prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu, oszacowanego zgodnie z punktacją w skali Apache II w chwili przyjęcia do OIT. Na niewystarczającą wartość predykcyjną jednokrotnego pomiaru w skalach oceniających ciężkość stanu ogólnego może wskazywać również dysonans między tendencją do wyższej wartości punktowej skali Apache II wśród chorych ze współistniejącym nowotworem (w porównaniu do pacjentów bez nowotworu) a zbliżoną rzeczywistością śmiertelnością w oddziale w obu porównywanych grupach chorych.

Mimo że w ostatnich latach nastąpiła poprawa krótkoterminowego przeżycia krytycznie chorych pacjentów z nowotworem przyjmowanych do oddziału intensywnej terapii [39], to jednak wciąż mało jest doniesień oceniających przeżycie długoterminowe, obejmujące między innymi jakość życia tych pacjentów po wypisaniu z OIT oraz długość przeżycia wolnego od choroby. W analizowanej przez autorkę populacji śmiertelność szpitalna po wypisaniu z oddziału intensywnej terapii była istotnie wyższa wśród pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową. Zatem sepsa *per se* nie była czynnikiem różnicującym przeżycie obu grup pacjentów (zbliżona śmiertelność w oddziale), na co wskazują również badania Darmon i wsp. [17]. Wpływ współistnienia choroby nowotworowej na przeżycie w analizowanej populacji ujawniał się dopiero na poziomie śmiertelności szpitalnej, już poza oddziałem intensywnej terapii, oddzielając niejako śmiertelność wynikającą z terapii stanów krytycznie chorych od śmiertelności wynikającej z choroby nowotworowej.

## 8. WNIOSKI

1. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano wyraźnie cięższego przebiegu sepsy przy współistniejącej chorobie nowotworowej.
2. Chorzy septyczni ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli bardziej nasilone zaburzenia hemodynamiczne i wymagali wyższych dawek noradrenaliny oraz podaży większej ilości koloidów.
3. Choroba nowotworowa usposabiała do częstszych zakażeń grzybiczych i częstszego użycia antybiotyków polienowych.
4. Nie wykazano znamienych różnic w śmiertelności między badanymi grupami chorych, w oddziale intensywnej terapii.
5. O śmiertelności w warunkach oddziału intensywnej terapii decydowała liczba niewydolnych narządów, a nie rozpoznanie choroby nowotworowej *per se*.
6. Różnice we wskaźnikach przeżycia ujawniały się na poziomie śmiertelności szpitalnej.
7. U chorych z rozpoznaną ciężką sepsą i współistniejącą chorobą nowotworową nie powinno się rezygnować z wdrażania pełnych standardów leczenia.

## 9. STRESZCZENIE

**Czy współistniejąca choroba nowotworowa zmienia ciężkość przebiegu sepsy w warunkach oddziału intensywnej terapii? – analiza porównawcza.**

### **Wprowadzenie**

Sepsa jest zespołem uogólnionej reakcji zapalnej organizmu (SIRS – *Systemic Inflammatory Response Syndrome*) z klinicznymi wykładnikami zakażenia [16, 36]. Mechanizm posocznicy jest skomplikowany, wielopłaszczyznowy, zachodzący na poziomie komórkowym i tkankowym. Rozwija się jako wynik złożonych interakcji między cząsteczkami sygnałowymi drobnoustrojów, leukocytami, czynnikami humoralnymi oraz śródbłonkiem naczyń. Wraz z zaawansowaniem choroby dochodzi również do zmian na poziomie narządowym, w wyniku których rozwija się ich niewydolność.

Sepsa stanowi poważny problem epidemiologiczno-terapeutyczny, zwłaszcza w oddziałach intensywnej terapii (OIT). Występuje u 1-2% wszystkich hospitalizowanych pacjentów i u 25% pacjentów wymagających intensywnych zabiegów medycznych. W krajach Unii Europejskiej na ciężką sepsę umiera rocznie 146 000 pacjentów [64].

Angus i wsp. dostarcza danych, że u jednego na sześciu pacjentów z ciężką sepsą, współistnieje choroba nowotworowa [1]. Co więcej, pacjenci z nowotworem mają od 3- do 5- krotnie wyższe ryzyko zachorowania na ciężką sepsą w porównaniu z populacją bez nowotworu [72]. Istnieje wiele, dobrze znanych w praktyce klinicznej, czynników, które łączą chorobę nowotworową ze stanem septycznym. Oba procesy są częste, mają dynamiczny przebieg kliniczny, angażują wiele narządów i powiązane są z wysokim wskaźnikiem umieralności. Wzrastająca liczba chorych z nowotworem, przyjmowanych do oddziałów intensywnej terapii z powodu rozpoznania sepsy, stała się przyczyną zainteresowania badaczy tematem wpływu współistniejącego nowotworu na przebieg sepsy.



## Cel

Celem pracy było porównanie wyznaczników ciężkości przebiegu choroby i wyników leczenia ciężkiej sepsy lub wstrząsu septycznego u chorych ze zmianami nowotworowymi i u chorych bez takiego rozpoznania.

## Materiał i metody

Badania zostały przeprowadzone w Oddziale Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Leczenia Bólu Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. Na przeprowadzenie analizy uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu. Materiał do badań stanowiła retrospektywnie analizowana dokumentacja medyczna kolejnych chorych, u których od 1.01.2005 roku do 31.12.2009 roku rozpoznano sepsę, ciężką sepsą lub wstrząs septyczny. Analizowana populacja obejmowała 127 chorych. Pacjentów podzielono na dwie grupy badawcze, zgodnie z postawionym rozpoznaniem:

- **Grupa I (S + N)** – chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym wraz ze współistniejącą chorobą nowotworową: **n = 39 osób (30.7%)**
- **Grupa II (S)** – chorzy z sepsą, ciężką sepsą lub wstrząsem septycznym bez współistniejącej choroby nowotworowej: **n = 88 osób (69.3%)**

Analizą objęto wybrane parametry kliniczne, laboratoryjne i mikrobiologiczne oraz śmiertelność.

## Wyniki

Chorzy w grupie ze współistniejącą chorobą nowotworową byli istotnie starsi w porównaniu z pozostałą populacją (mediana wieku: Grupa S+N: 62.0 lata vs Grupa S: 49.0 lat;  $p < 0.0001$ ). Pacjenci w Grupie S + N odznaczali się istotnie niższym poziomem neurocytów pałeczkowatych w rozmazie krwi obwodowej w porównaniu z Grupą S (12.9% vs 19.0%;  $p=0.0188$ ). Wyniki przeprowadzonych testów statystycznych wykazały ponadto, że pacjenci z nowotworem wymagali podaży wyższej średniej dawki noradrenaliny (NA) oraz dłuższej terapii adrenaliną (A) (mediana: NA 0.16 vs 0.12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ;  $p=0.0029$  oraz A 46.5 vs 29.0 h;  $p=0.0281$ ). Chorzy w Grupie S + N istotnie częściej wymagali zastosowania antybiotyków

polienowych w porównaniu z grupą bez nowotworu (28.21% vs 10.23%;  $p=0.0213$ ). Średnia wartość punktowa w skali APACHE II w chwili przyjęcia do oddziału dla pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową wynosiła 22.0 pkt (vs 17.5 pkt dla pacjentów bez nowotworu). Śmiertelność w oddziale dla całej analizowanej populacji wynosiła 25.2% (Grupa S+N: 25,6%, Grupy S 25%;  $p=0,8848$ ). Śmiertelność szpitalna po wypisaniu pacjentów z OIT w trakcie tego samego pobytu w szpitalu była istotnie wyższa wśród pacjentów ze współistniejącą chorobą nowotworową (17.95% vs 3.41%;  $p=0.0093$ ).

## **Wnioski**

Otrzymane wyniki po analizie statystycznej pozwoliły na wyciągnięcie następujących wniosków:

1. Na podstawie przeprowadzonej analizy nie wykazano wyraźnie cięższego przebiegu sepsy przy współistniejącej chorobie nowotworowej.
2. Chorzy septyczni ze współistniejącą chorobą nowotworową mieli bardziej nasilone zaburzenia hemodynamiczne i wymagali wyższych dawek noradrenaliny oraz podaży większej ilości koloidów.
3. Choroba nowotworowa predysponowała do częstszych infekcji grzybiczych i częstszego użycia antybiotyków polienowych.
4. Nie wykazano znamiennych różnic w śmiertelności między badanymi grupami chorych, w oddziale intensywnej terapii.
5. O śmiertelności w warunkach oddziału intensywnej terapii decydowała liczba niewydolnych narządów, a nie rozpoznanie choroby nowotworowej *per se*.
6. Różnice we wskaźnikach przeżycia ujawniały się na poziomie śmiertelności szpitalnej.

7. U chorych z rozpoznaną ciężką sepsą i współistniejącą chorobą nowotworową nie powinno się rezygnować z wdrażania pełnych standardów leczenia.

**Słowa kluczowe:** sepsa, choroba nowotworowa, śmiertelność

## **10. ABSTRACT**

**Does the coexistence of cancer change the course of sepsis in the intensive care unit? – comparative analysis.**

### **Background**

Sepsis is defined as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) with the clinical signs of infection [16, 36]. The mechanism of sepsis is complicated, multiplanar and occurs at a level of a cell and tissue. Sepsis develops as a result of the complex interactions among the signal molecules of the microorganisms, leucocytes, humoral factors and the endothelium of the vessels. The changes at the level of the organs occur with the progression of the disease, leading to the organs' dysfunction.

Sepsis is a serious epidemiological and therapeutic problem, especially in the intensive care units (ICU). It appears in 1-2% of the all hospitalized patients and in 25% requiring the intensive medical procedures. The severe sepsis is responsible for 146 000 deaths per year in the countries of the European Union [64].

Angus et al stays for the opinion that one for six patients with severe sepsis has the coexisting cancer disease [1]. What is more, the patients with cancer have 3- to 5- times higher risk for developing severe sepsis with comparison to the population without cancer [72]. There are many, well known in the clinical practice, factors shared by cancer and the septic condition. Both of the mentioned are common, have the dynamic clinical course, involve many organs and are connected to the high mortality rate. The growing number of the patients with the coexisting cancer disease, admitting to the intensive care units because of the diagnosis of sepsis, arouses the interest of the investigators in the subject of the influence of cancer on the course of sepsis.

### **Aim**

The aim of this study was to compare the determinants of a severity of a course and the results of the therapy for severe sepsis or septic shock between the patients with and without cancer.

## Material and methods

The study was conducted in the Department of Anesthesiology, Intensive Therapy and Pain Treatment of the Clinical Hospital of H. Świącicki, Poznan University of Medical Science. This analysis was approved by the Bioethical Commission of the University of Medical Science of K. Marcinkowski in Poznan. The medical records of the consecutive patients diagnosed with sepsis, severe sepsis and septic shock from January 1. 2005 to December 12. 2009 were reviewed retrospectively. 127 patients were involved in the study. The patients were divided into two research groups, according to the diagnosis:

- **Group I (S + N)** – the patients with sepsis, severe sepsis or septic shock with the coexistence of cancer: **n = 39 people (30.7%)**
- **Group II (S)** - the patients with sepsis, severe sepsis or septic shock without cancer: **n = 88 people (69.3%)**

The chosen clinical, laboratory and microbiological parameters and the mortality were analyzed.

## Results

The patients with the coexistence of cancer were significantly older than the remaining population (the median of the age: Group S+N: 62.0 years vs Group S: 49.0 years;  $p < 0.0001$ ). Furthermore, S + N Group was characterized by the significantly lower level of the band neutrophils in the circular blood smear in the comparison to S Group (12.9% vs 19.0%;  $p=0.0188$ ). Moreover, the results of the conducted statistic tests revealed that the patients with cancer required larger infusion of mean noradrenaline (NA) doses and longer therapy with adrenaline (A) (median: NA 0.16 vs 0.12  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ;  $p=0.0029$  and A 46.5 vs 29.0 h;  $p=0.0281$ ). The therapy with the polyenic antibiotic was required significantly more frequent in S+ N Group in comparison to the patients without cancer (28.21% vs 10.23%;  $p=0.0213$ ). The mean APACHE II score value at the day of admission for the patients with sepsis and cancer was 22.0 points (vs 17.5 points for the patients without cancer). The departmental mortality rate for the whole population was 25.2% (S+N Group: 25.6%, S Group: 25%;  $p=0,8848$ ). The hospital mortality, after the discharge from

the intensive care unit during the same hospital stay, was significantly higher in the patients with cancer (17.95% vs 3.41%;  $p=0.0093$ ).

## **Conclusions**

The statistic analysis for the obtained results leads to the following conclusions:

1. The conducted analysis did not indicate evidently higher risk of more severe sepsis's course in the cancer sepsis patients.
2. Nevertheless, the septic patients with the coexistence of cancer had more severe haemodynamic disturbance and required larger infusion of mean noradrenaline and colloid doses.
3. Cancer disease predispose to the fungal infections and was connected with the more frequent use of the polyenic antibiotics.
4. The study did not indicate the significant difference concerning the departmental mortality rate.
5. The mortality in the intensive care unit was determined by the number of the organs in the dysfunction rather than the cancer diagnosis *per se*.
6. The difference among the death rates revealed at the level of the hospital mortality.
7. The patients with severe sepsis and the coexisting cancer disease should not be abandoned to the full therapeutic standards.

**Key word:** sepsis, cancer, mortality

## 11. PIŚMIENICTWO

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Epidemiology of sever sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.
2. Annane D, Sébille V, Charpentier C i wsp., Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288(7): 862-871.
3. Antonelli M, Azoulay E, Bonten M i wsp., Year in review in Intensive Care Medicine, 2007. II. Haemodynamics, pneumonia, infections and sepsis, invasive and non-invasive mechanical ventilation, acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2008; 34(3): 405-422.
4. Azouley E, Afessa B, The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med* 2006; 32: 3-5.
5. Azouley E, Alberti C, Bornstain C i wsp., Improved survival in cancer patients requiring mechanical ventilatory support: Impact of noninvasive mechanical ventilatory support. *Crit Care Med* 2001; 29(3): 519-525.
6. Azoulay E, Moreau D, Alberti C i wsp., Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1817-1823.
7. Azoulay E, Recher C, Alberti C i wsp., Changing use of intensive care for hematological patients: the example of multiple myeloma. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1395-1401.
8. Azoulay E, Soares M, Darmon M i wsp., Intensive care of the cancer patient: recent achievements and remaining challenges. *Ann Intensive Care* 2011; 1:5.
9. Barochia AV, Cui X, Vitberg D i wsp., Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38(2): 668-678.
10. Bellomo R, Fluid Resuscitation: Colloids vs. crystalloids. *Blood Purif* 2002; 20: 239-242.
11. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF i wsp., Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344: 699-709.

- 12.** Blot F, Guiguet M, Nitenberg G i wsp., Prognostic factors for neutropenic patients in an Intensive Care Unit: retrospective roles of underlying malignancies and acute organ failures. *Eur J Cancer* 1997; 33(7): 1031-1037.
- 13.** Boyd JH, Forbes J, Nakada T i wsp., Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure increase mortality. *Crit Care Med* 2011; 39: 259-265.
- 14.** Chalfin DB, Carlon GC, Age and utilization of intensive care unit resources of critically ill cancer patients. *Crit Care Med* 1990; 18(7): 694-698.
- 15.** Chang L, Horng ChF, Huang YCT i wsp., Prognostic accuracy of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II Scores in critically ill cancer patients. *Am J Crit Care* 2006; 15: 47-53.
- 16.** Danai PA, Moss M, Mannino DM i wsp., The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129: 1432-1440.
- 17.** Darmon M, Azoulay E, Alberti C i wsp., Impact of neutropenia duration on short-term mortality in neutropenic critically cancer patients. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1775-1780.
- 18.** Da Silva ED, Nogueira PCK, Zamataro TMR i wsp., Risk factors for death in children and adolescents with cancer and sepsis/septic shock. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30(7): 513-518.
- 19.** Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM i wsp., Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008; 36(1): 296-327.
- 20.** Dornbusch HJ, Strenger V, Sovinz P i wsp., Non-infectious causes of elevated procalcitonin and C-reactive protein serum levels in patients with hematologic and oncologic disorders. *Support Care Cancer* 2008; 16(9): 1035-1040.
- 21.** Dyczka J, Markery nowotworowe i wybrane wskaźniki laboratoryjne w onkologii. (w) *Onkologia. Podręcznik dla studentów i lekarzy*. Kordek R (red.). Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk, 2007: 71-76.
- 22.** Esper AM, Moss M, Lewis ChA i wsp., The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Clinical investigations. Crit Care Med* 2006; 34(10): 2576-2582.
- 23.** Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI i wsp., Outcomes of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: Observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 247-59.



24. Groeger JS, Lemeshow S, Price K i wsp., Multicenter outcome study of cancer patients admitted to the intensive care unit: a probability of mortality model. *J Clin Oncol* 1998; 16: 761-770.
25. Guiguet M, Blot F, Escudier B i wsp., Severity-of-illness scores for neutropenic cancer patients in an intensive care unit: Which is the best predictor? Do multiple assessment times improve the predictive value. *Crit Care Med* 1998; 26(3): 488-493.
26. Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM, The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996-2004: secondary analysis of high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care* 2006; 10: R42doi: 10.1186/cc4854.
27. Hilbert G, Gruson D, Vargas F i wsp., Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 344(7): 481-487.
28. Hosein S, Udy AA, Lipman J, Physiological changes in the critically ill patient with sepsis. *Curr Pharm Biotechnol.* 2011; PMID: 21554219.
29. Hotchkiss RS, Karl LE, The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348: 138-150.
30. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i wsp., The multinational association for supportive care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18(16): 3038-3051.
31. Kowalska – Krochmal B, Diagnostyka mikrobiologiczna – skuteczne i proste narzędzie w rozpoznawaniu i leczeniu miejscowych i ogólnych zakażeń w chirurgii. *Sepsis* 2010; 3(1): 15-17.
32. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS i wsp., Outcomes of critically ill cancer patients in a University Hospital Setting. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1957-1961.
33. Kübler A, Durek G, Gaszyński W i wsp., Wytyczne zastosowanie wentylacji mechanicznej w ciężkiej sepsie i wstrząsie septycznym. *Sepsis* 2010; 3(1): 1-2.
34. Kumar A, Roberts D, Wood K i wsp., Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34: 1589-1596.
35. Larché J, Azoulay E, Fieux F i wsp., Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1688-1695.

36. Leibovici L, Drucker M, Samra Z i wsp., Prognostic significance of neutrophil count in immunocompetent patients with bacteraemia. *QJM* 1995; 88: 181–189.
37. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR i wsp., The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38(2): 367-374.
38. Llwelin M, Cohen J, Diagnosis of infection in sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27: 10-32.
39. Marik PE, Surviving sepsis: going beyond the guidelines. *Ann Intensive Care* 2011; 1:17.
40. Marik PE, Monnet X, Teboul JL, Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1.
41. Marik PE, Pastores SM, Annane D i wsp., Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2008; 36(6): 1937-1949.
42. Marszałek A, Hryckiewicz K, Juszczak J, Posocznica. Ważny problem kliniczny (na podstawie doświadczeń własnych). *Nowiny Lek* 2004; 73(5): 354-360.
43. Massion PB, Dive AM, Doyen C i wsp., Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2002; 30(10): 2260-2270.
44. Mayer J, Hajek R, Vorlicek J i wsp., Sepsis and septic shock; Definitions and pathophysiology. *Support Care Cancer* 1995; 3: 106-110.
45. McGrath S, Chatterjee F, Whiteley C i wsp., ICU and 6-month outcome of oncology patients in the intensive care unit. *QJM* 2010; 103: 397-403.
46. Mohammad RA, Use of granulocyte colony-stimulating factor in patients with severe sepsis or septic shock. *Am J Health Syst Pharm* 2010; 67(15): 1238-45.
47. Mokart D, Capo C, Blache JL i wsp., Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1450-1456.
48. Moreno Rui P, Metnitz B, Adler L i wsp., Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008; 34(3): 496-504.
49. Ńamendys-Silva SA, Gonzáles-Herrera MO, Texcocano-Becerra J i wsp., Clinical characteristics and outcomes of critically ill cancer patients with septic shock. *QJM* 2011; PMID 21258055; DOI: 10.1093/qjmed/hcq260.

- 50.** Nguyen YL, Angus DC, Boumendil A i wsp., The challenge of admitting the very elderly to intensive care. *Ann Intensive Care* 2011; 1:29.
- 51.** Noritomi DT, Soriano FG, Kellum JA i wsp., Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: A longitudinal quantitative study. *Crit Care Med* 2009; 37(10): 2733-2739.
- 52.** Perel A, Bench-to-bedside review: the initial hemodynamic resuscitation of the septic patient according to Surviving Sepsis Campaign guidelines-does one size fit all? *Crit Care* 2008; 12: 223, doi: 10.1186/cc6979.
- 53.** Pieniążek B, Rachwał S, Ciężka sepsa w chorobach nowotworowych - problem terapii. *Med Intens Rat* 2007; 10(3): 135-139.
- 54.** Polska Grupa Robocza ds. Sepsy przy Polskim Towarzystwie Anestezjologii i Intensywnej Terapii: [www.sepsa.pl](http://www.sepsa.pl)
- 55.** Rivers E, Nguyen B, Havstad S i wsp., Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345(19): 1368-1377.
- 56.** Rybicki Z, Sepsa, wstrząs septyczny. (w) *Intensywna Terapia Dorosłych*. Rybicki Z (red.). Wydawnictwo Makmed, Lublin, 2010: 351-378.
- 57.** Santolaya ME, Alvarez AM, Becker A i wsp., Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia, and fever. *J Clin Oncol* 2001; 19(14): 3415-3421.
- 58.** Schapira DV, Studnicki J, Bradham DD i wsp., Intensive care, survival, and expense of treating critically ill cancer patients. *JAMA* 1993; 269(6): 783-6.
- 59.** Snowden Ch, Kirhman E, The pathophysiology of sepsis. *Br J Anaesth CEPD Reviews* 2002; 2: 11-14.
- 60.** Soares M, Caruso P, Silva E i wsp., Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38(1): 9-15.
- 61.** Sobański P, Zajęcie układu krążenia w chorobach nowotworowych. *Polska Medycyna Paliatywna* 2003; 2(2): 99-103.
- 62.** Staudinger T, Stoiser B, Müllner M i wsp., Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2000; 28(5): 1322-1328.
- 63.** Sculier JP, Markiewicz E, Medical cancer patients and intensive care. *Anticancer Res* 1991; 11: 2171-2174.

- 64.** Szczeklik A: Choroby wewnętrzne. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Kraków, 2005: t. II, 2063-2068.
- 65.** Tarczyńska A, Smuszkiewicz P, Trojanowska I, Czy współistniejąca choroba nowotworowa wpływa na ciężkość przebiegu sepsy? – analiza kliniczna i laboratoryjna. *Pol Merk Lek* 2009; 26(156): 591-599.
- 66.** Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL i wsp., Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care* 2009; 13: R15.
- 67.** The National Committee for the Evaluation of Centoxin. *Arch Intern Med* 1994; 154(21): 2484-2491.
- 68.** Thiéry G, Azouley E, Darmon M i wsp., Outcome of cancer patients considered for intensive care unit admission: A hospital-wide prospective study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4406-4413.
- 69.** Tomaszewski JJ, Równowaga kwasowo-zasadowa. (w) *Diagnostyka laboratoryjna*. Tomaszewski JJ (red.). Wydawnictwo PZWL, Warszawa, 2001: 180-195.
- 70.** Uzun O, Asciglu S, Anaissie EJ i wsp., Risk Factors and Predictors of outcome in patients with cancer and breakthrough candidemia. *Clin Infect Dis* 2000; 32(12): 1713-1717.
- 71.** Vandijck DM, Benoit DD, Depuydt PO i wsp., Impact of recent intravenous chemotherapy on outcome in severe sepsis and septic shock patients with hematological malignancies. *Intensive Care Med* 2008; 34: 847-855.
- 72.** Williams MD, Braun LA, Cooper LM i wsp., Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8: R291-R298.
- 73.** Wrodycki W, Przydatność oznaczania stężenia prokalcytoniny (PCT) w surowicy krwi u chorych diagnozowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych. *Przegl Epidemiol* 2003; 57: 211-9.