

УДК 616-08-039.5-059; 616.94-022.7-02-001.891

DOI: 10.22141/2224-0586.7.78.2016.86091

МАЛЬЦЕВА Л.А., ЦАРЕВ А.В., ВОЛКОВ А.О., МОСЕНЦЕВ Н.Ф.

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр, Украина

## ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С СЕПСИСОМ НА ОСНОВЕ КЛИНИКО-СТАТИСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ PIRO

**Резюме.** Созданный вариант клинико-статистической модели PIRO имеет эвристическую, прогностическую и экспертную возможности; позволяет на ранних этапах септического процесса достоверно установить исход заболевания, используя основные параметры, которые влияют на тяжесть и исход болезни; установить, что у больных, которые перенесли септический эпизод, присутствует персистирующая органная дисфункция, усиливается тяжесть преморбидного состояния, снижается качество жизни, они требуют дальнейшего амбулаторного наблюдения для профилактики возникновения, предупреждения прогрессирования и лечения персистирующей органной дисфункции-недостаточности.

**Ключевые слова:** сепсис; полиорганная дисфункция-недостаточность; стратификация; модель PIRO; лечение

### Актуальность

Современная стратегия сепсиса, которая используется в клинической практике, стратифицирует пациентов с сепсисом в зависимости от тяжести клинических проявлений, риска неблагоприятного исхода болезни и предполагаемых терапевтических стратегий. Однако эта стратегия не позволяет точно определить стадию болезни и прогнозировать индивидуальную реакцию организма на инфекцию с учетом основных причин, которые влияют на течение септического процесса. По аналогии с разработанной Pierre Denoix в 1946 году стратификационной системой для онкологических больных TNM Международный комитет по проблемам сепсиса предложил стратификационную систему для пациентов с сепсисом под названием PIRO. Однако эта гипотетическая модель — для будущих исследований, и предполагается дальнейшее ее совершенствование. Возникает необходимость создания стратификационной системы для больных сепсисом, которая давала бы возможность вести учет больных, создать национальную статистику сепсиса, разрабатывать алгоритмы интенсивной терапии, направленные на конкретного

больного, была бы удобной для врачей, помогала в плане исследований при этих полиэтиологических состояниях [1–3].

**Цель исследования:** разработать собственный вариант клинико-статистической модели PIRO, провести его клиническую апробацию, оценить прогностическое значение и экспертные возможности PIRO.

### Результаты и обсуждение

Целью I фрагмента исследования является разработка вариантов доменов для параметров модели PIRO.

Взяв за основу аббревиатуру PIRO и ее смысловое значение (P — Predisposition (склонность), I — Insult infection (инфекция), R — Response (системный ответ организма на инфекцию), O — Organ dysfunction (органная дисфункция)), мы разработали вариант клинико-статистической модели PIRO для стратификации пациентов с сепсисом.

Для характеристики параметра P нами использован Charlson Comorbidity Index (1987) с балльной оценкой для коморбидных состояний. Данная шкала наиболее подходит для стратификации параметра P, поскольку в нее включены наиболее

распространенные заболевания. Кроме того, эти заболевания разбиты на подгруппы с присвоением определенного балла за наличие данного признака. «Цена» признака возрастает в зависимости от риска летальности при его наличии. При анализе установлено, что 14 из 19 возможных фоновых заболеваний (73,68 %), представленных в шкале Charlson Comorbidity Index, были в наличии у исследуемых пациентов. Наиболее частой преморбидной патологией была ВИЧ-инфекция/СПИД (10 и 11 %), второе место разделили опухоли, язвенная болезнь, ишемическая болезнь сердца (8,99; 8,99; 7,86 % соответственно). Относительно большое значение имели сахарный диабет с поражением органов-мишеней (4,49 %), компенсированные заболевания печени (3,37 %). 4 пациента с ИБС (4,99 %) в предыдущем году перенесли инфаркт миокарда. Наличие поражений органов-мишеней у всех пациентов с сахарным диабетом, участвующих в исследовании, подтверждает отягощающее влияние диабета на протекание септического процесса.

Для определения инфекционного агента использована классификация инфекций R.A. Weinstein (2001). С целью создания доменов параметра I к классификации R.A. Weinstein добавлены характеристики инфекта с позиции его чувствительности к антибактериальным препаратам. Таким образом, для параметра I определены следующие домены:  $I_x$  — информация о возбудителе недоступна на этапах лечения больного;  $I_1$  — инфекции, которые приобретены в обществе, их возбудители чувствительны к большинству традиционных антибиотиков;  $I_2$  — инфекции, которые приобретены в стационаре, их возбудители чувствительны к определенным антибиотикам;  $I_3$  — инфекции, которые приобретены в отделениях интенсивной терапии, их возбудители устойчивы к большинству антибактериальных препаратов.

Исходя из современной концепции синдрома системного воспалительного ответа, которая учитывает клинические и биохимические звенья септического процесса, для характеристики параметра R мы использовали клинические признаки SIRS, разработанные в 1992 г. консенсусом ACCP/SCCM, и новые диагностические критерии сепсиса, разработанные в 2001 г. SCCM/ECCM/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Для параметра R обозначены следующие домены:  $R_0$  — отсутствие ответа < 2 признаков SIRS;  $R_1$  — имеется > 2 признаков SIRS;  $R_2$  — присутствуют признаки SIRS и биохимические маркеры диагностических критериев сепсиса. У 13,4 % больных констатировано два, у 19,5 % — три, у 43,9 % — более четырех классических критериев SIRS, что свидетельствует об умеренной, средней тяжести, тяжелой и крайне тяжелой степени SIRS соответственно риску прогрессирования болезни, развития СПОН, летального исхода болезни.

При дальнейшем анализе установлено, что подгруппы больных, составленные по количеству классических признаков SIRS, отличались и коли-

чеством новых дефиниций. В 1-й подгруппе (2 критерия SIRS) новые дефиниции составляли: 6 дефиниций — 45,5 %; 5 дефиниций — 36,4 %; 8–10 дефиниций — 9,05 %. У пациентов 2-й подгруппы (3 критерия SIRS): 5 дефиниций — 12,5 %; 6 дефиниций — 18,7 %; 7 дефиниций — 43,7 %; 8 и 9 дефиниций — по 12,5 %. В 3-й подгруппе (4 критерия SIRS): 6 дефиниций — 21 %; 7 дефиниций — 15,8 %, 8 дефиниций — 42,1 %; 9 дефиниций — 15,8 %; 11 дефиниций — 15,8 %. У пациентов 4-й подгруппы (> 4 критериев SIRS): 7 дефиниций — 13,9 %; 6 дефиниций — 11 %; 8 дефиниций — 27,8 %; 9 дефиниций — 30,6 %; 10 дефиниций — 5,6 %; 11 дефиниций — 2,8 %; 12 дефиниций — 8,3 %. Общая летальность — 32,58 % (n = 29). Летальность в 1-й подгруппе составила 2 %, во 2-й — 4 %, в 3-й — 8 % и в 4-й — 14 % от общего количества больных. Таким образом, проведенный анализ динамики классических критериев SIRS и новых дефиниций в диагностике сепсиса позволил выявить параллелизм в их изменениях при большей информативной значимости новых критериев в диагностике сепсиса.

Исходя из идеологии синдрома полиорганной недостаточности при сепсисе, домены для параметра O определены следующим образом:  $O_1$  — до 4,  $O_2$  — 5–8,  $O_3$  — 9–12,  $O_4$  — более 12 баллов SOFA. Наибольшее количество пациентов имели домен 2 — 41,57 %, домен 3 — 31,46 %, и, наконец, домены 1 и 4 были у 11,24 и 15,73 % соответственно. Установлено, что с увеличением домена параметра O и соответствующим увеличением баллов по шкале SOFA происходит увеличение продолжительности лечения и уровня летальности.

Целью II фрагмента настоящего исследования является проведение анализа клинической апробации разработанного нами варианта клинко-статистической модели PIRO с использованием методов описательной и вариационной статистики.

Влияние сопутствующих состояний на выживание больных до 36 суток болезни достоверно установлено для признаков  $P_0$ ,  $P_1$ ,  $P_2$  ( $p = 0,0001$ ,  $p = 0,0003$ ,  $p = 0,0014$  соответственно). Убедительные данные получены при оценке влияния инфекционного фактора на выживание больных сепсисом. Летальность при инфекциях, приобретенных в отделениях интенсивной терапии (81,8 %), в 3 раза выше, чем при инфекциях, приобретенных в обществе (27,3 %), и в 4,5 раза выше, чем при инфекциях, приобретенных в профильных отделениях стационара (18,2 %,  $p < 0,05$ ). Влияние общего воспалительного ответа на инфекцию неоднозначно: наибольшее количество больных (81,7 %) имело выраженный воспалительный ответ ( $R_2$ ) с последующим благоприятным исходом заболевания. Отсутствие системного ответа (3,6 %) или его умеренные проявления (14,6 %) существенного влияния на выживание больных не имели. В наибольшей степени влияли на выживание органы нарушения. При наличии 12 и более баллов по шкале SOFA летальность составляла 84,6 % ( $p < 0,001$ ); при сумме баллов от 9 до 12 она снижалась до

34,6 % ( $p < 0,01$ ), а в группах  $O_1$  и  $O_2$  летальность составляла 14,3 % ( $p < 0,0003$ ) и 11,1 % ( $p < 0,0001$ ) соответственно.

Для более детального анализа связей между параметрами, включенными в модель PIRO, нами использовались коэффициенты множественной корреляции. В зависимости от максимальных баллов по шкале APACHE II на этапах лечения пациенты были распределены на 4 подгруппы. При анализе данных 1-й подгруппы (количество баллов по APACHE II  $< 15$ ) установлены: обратная сильная связь между параметрами «склонность» и «исход заболевания» ( $p = 0,02$ ); прямая сильная связь между параметрами «ответ» и «исход заболевания» ( $p = 0,02$ ); «органный дисфункция» и «исход заболевания» ( $p = 0,01$ ). Параметр R оказывает сильное негативное влияние на системный ответ организма на инфекцию ( $p = 0,01$ ). Этот факт можно объяснить тем, что при тяжелом преморбидном состоянии в данной подгруппе пациентов исход заболевания определяется скорее коморбидным состоянием, чем инфекционным фактором и системным ответом организма.

При оценке влияния параметров P, I, R, O на исход заболевания во 2-й подгруппе (по APACHE II — 15–20 баллов) выявлена прямая средняя связь между параметрами I, O и исходом заболевания. Влияние параметра P имеет сходную картину с 1-й подгруппой пациентов. Тяжелая коморбидная патология достоверно отягощает состояние и может привести к неблагоприятному исходу заболевания ( $p < 0,05$ ).

При анализе данных 3-й подгруппы (по APACHE II — 20–25 баллов) выявлен подобный тип влияния параметра O на исход заболевания (средняя прямая связь,  $p < 0,05$ ). Установлено выраженное влияние инфекционного агента на органный дисфункцию-недостаточность (сильная прямая связь,  $p < 0,01$ ). Коморбидные факторы оказывают выраженное влияние на агрессивность инфекции и степень органный дисфункции-недостаточности (сильная и средняя прямая связь,  $p < 0,05$ ), при этом не оказывая существенного влияния на исход заболевания (слабая прямая связь,  $p > 0,05$ ).

В 4-й подгруппе пациентов (по APACHE II  $> 25$  баллов) выраженное влияние на исход заболевания, как и в предыдущих группах, оказывала степень органный дисфункции-недостаточности (сильная прямая связь). Выявлена значительная степень влияния инфекции на исход болезни и органный дисфункцию-недостаточность. Повышается влияние сопутствующих заболеваний на исход заболевания при незначительном влиянии на органный недостаточность. Установлено отсутствие влияния параметра R на агрессивность инфекции.

Определены операционные характеристики для параметров модели PIRO. Они имели следующие показатели: параметры «склонность», «системный ответ на инфекцию», «органный дисфункция-недостаточность», достаточно высокую чувствительность — 60, 80, 76,6 % соответственно. Уровень

специфичности приближался к абсолютному для параметра «инфекция» (98,3 %) и имел высокие значения для параметров «склонность» и «органный дисфункция-недостаточность» (52,5 и 64,4 % соответственно).

Для установления вероятности летального исхода при заданных параметрах модели PIRO использовалась неоднородная последовательная статистическая процедура Вальда, основанная на применении теоремы Байеса (байесовский подход). После проведения этих тестов получены следующие результаты. Достоверность летального исхода заболевания при заданных значениях для параметров модели PIRO составила: для P — 0,391; для I — 0,892; для R — 0,332; для O — 0,523. Достоверность летального исхода заболевания при негативных результатах заданных значений параметров модели PIRO для P, I, R, O составила 0,279; 0,323; 0,361; 0,155 соответственно. При последовательной оценке вероятности, полученной при обсчитывании, установлено, что при негативном результате первого теста вероятность летального исхода заболевания снижается с 0,287 (априорная вероятность — комплексная оценка независимого эксперта) до 0,18; 0,4; 0,22; 0,256 для параметров P, I, R, O соответственно. После негативного результата второго теста для параметров P, I, R, O она снижается до 0,095; 0,212; 0,103; 0,131 соответственно.

Прогнозирование исхода заболевания в группах больных, которые выжили до 36-го дня заболевания и умерли на каком-то из этапов исследования из-за тяжести органных нарушений, совпадает с прогнозом независимого эксперта; в то же время для пациентов, которые продолжают болеть после 36-го дня, оба прогноза остаются неопределенными.

При проведении множественного регрессионного анализа обращает на себя внимание снижение влияния каждого из параметров P, I, R, O на исход заболевания по сравнению со связями, которые выявлены при корреляционном анализе. В то же время коэффициент корреляции составил 0,604, что свидетельствует о сильном прямом влиянии совокупности параметров P, I, R, O на исход заболевания при септическом эпизоде.

Для выявления причин, которые влияли на высокий уровень необъяснимой остаточной изменчивости, а также на расхождение реальных результатов с программами по шкале SOFA и оценкой независимого эксперта, проведен тщательный анализ каждого из таких случаев. Выявлено 11 дополнительных причин, которые влияют на исход заболевания и качество жизни больных с диагнозом «сепсис»:

- 1) неадекватная стартовая антибактериальная терапия;
- 2) исходная декомпенсированная сопутствующая патология;
- 3) несвоевременная или нерадикальная хирургическая санация;
- 4) несвоевременно выявленные вторичные очаги инфекции;
- 5) неадекватный выбор антибактериальных препаратов для деэскалации;

- 6) недоступность информации о возбудителе;
- 7) позднее поступление больного в специализированное отделение;
- 8) неудачная предварительная терапия основного заболевания;
- 9) позднее начало заместительной и поддерживающей интенсивной терапии;
- 10) персистирующая органная дисфункция;
- 11) недостижимое состояние компенсации сопутствующей патологии.

На основании данных, полученных при множественном регрессионном анализе, составлено уравнение регрессии:

$$E = 1,48 + 0,08 \times P + 0,05 \times I - 0,27 \times R + 0,45 \times O,$$

где E — достоверный исход заболевания; 1,48 — константа; P — параметр «склонность»; I — параметр «инфекция»; R — параметр «системный ответ на инфекцию»; O — параметр «органная дисфункция-недостаточность»; 0,08; 0,05; 0,27; 0,45 — угловые коэффициенты (B-коэффициенты).

Цели III фрагмента научного исследования:

- 1) демонстрация наличия у пациентов, которые перенесли септический эпизод, персистирующей органной дисфункции, степень ее выраженности, снижение качества жизни;

- 2) создание национальной статистики сепсиса (сепсис-реестра) на основе внедрения в практику отечественного здравоохранения клинико-статистической модели PIRO.

Исходя из вероятности персистирования органной дисфункции-недостаточности, мы изучили состояние части пациентов (n = 18) через 2 месяца от начала заболевания. Больные отбирались компьютером по методу выбора случайных чисел (их порядковые номера в списке) и были разделены на подгруппы в зависимости от уровня параметра O: O<sub>1</sub> — количество баллов по шкале SOFA во время септического эпизода — до 5; O<sub>2</sub> — количество баллов по шкале SOFA во время септического эпизода — 5–8; O<sub>3</sub> — количество баллов по шкале SOFA во время септического эпизода — 9–12. Больные с доменом O<sub>4</sub> не исследовались, поскольку до 2-го месяца все они имели летальный исход заболевания.

Больные, которые участвовали в исследовании на этапе «2 месяца от начала заболевания», имели следующие характеристики. Количество пациентов во всех трех подгруппах было одинаковым (n = 6), по возрасту и полу они исходно не отличались. Средние баллы по шкале SOFA во время лечения составляли 2,83 ± 0,40; 6,83 ± 0,48; 10,83 ± 0,48 для подгрупп O<sub>1</sub>, O<sub>2</sub>, O<sub>3</sub> соответственно. Количество пациентов с преморбидными состояниями составило соответственно 33,2 для указанных подгрупп. В подгруппе O<sub>1</sub> преобладали пациенты с инфекцией кожи и подкожной клетчатки (n = 3), в подгруппе O<sub>2</sub> — больные с абдоминальным сепсисом (n = 4) и в подгруппе O<sub>3</sub> — также пациенты с инфекцией кожи и подкожной клетчатки (n = 3).

У пациентов, которые перенесли септический эпизод, оценивалось функциональное состояние

органов и систем, качество жизни по рекомендациям M. Wehler et al. «Качество жизни после выздоровления — HRQOL». Скрининг проводили по таким ключевым позициям, как физиологические функции, боль, самочувствие, активность, социальный статус, работоспособность, сфера эмоций, психическое здоровье, по сравнению с состоянием до септического эпизода, субъективно по пятибалльной шкале. Сравнение такого рода обусловлено тем, что нарушение качества жизни могло иметь место до септического эпизода вследствие преморбидного состояния.

У 66,7 % пациентов (n = 12) диагностированы признаки персистирующей органной дисфункции. У 50 % пациентов определялись признаки органной дисфункции двух систем, у 33,3 % — одной, у 8,3 % — трех, и у 8,3 % диагностировано нарушение пяти систем организма. Наибольшее количество пациентов, у которых определена органная дисфункция, было в подгруппе O<sub>2</sub> и составляло 41,7 % (n = 5), а выраженность признаков была наибольшей у пациентов в подгруппе O<sub>3</sub>.

Снижение уровня качества жизни имело место у 94,4 % пациентов (n = 17). Наибольшая выраженность определялась в подгруппе O<sub>3</sub>, где в среднем уровень качества жизни составил 3,10 ± 0,59 балла. Второе место по уровню снижения качества жизни заняла подгруппа O<sub>1</sub> (3,60 ± 0,26 балла). У пациентов подгруппы O<sub>2</sub> уровень жизни составил 4,35 ± 0,18 балла. У пациентов подгруппы O<sub>3</sub> больше, чем у других, проявилось снижение физиологических качеств (3,33 ± 0,56 балла), отмечались наихудшее самочувствие (3,33 ± 0,61 балла), низкая активность (3,00 ± 0,73 балла), наихудший социальный статус (3,00 ± 0,73 балла), были наиболее выражены расстройства психического здоровья и сферы эмоций (3,50 ± 0,62 и 3,67 ± 0,49 балла соответственно). Самая низкая работоспособность зарегистрирована у пациентов подгрупп O<sub>2</sub> и O<sub>3</sub> (2,67 ± 0,56 и 2,67 ± 0,71 балла соответственно). Наилучшие показатели уровня жизни были у пациентов подгруппы O<sub>1</sub>.

## Выводы

Ввиду того, что сепсис повышает риск смерти на протяжении 5 лет, а персистирующая органная дисфункция может протекать латентно или маскироваться под симптомы других заболеваний, больные могут обращаться в постсептическом периоде к разным специалистам. Учитывая отсутствие настойчивости клиницистов относительно персистирующей органной дисфункции после перенесенного септического эпизода, отсутствие в структуре диагноза при выписке данных о сепсисе, в большинстве случаев клиницистами диагностируются и лечатся ведущие симптомы и симптомокомплексы, которые манифестируют. Необходимо создание медицинских учреждений, которые будут вести учет пациентов, перенесших септический эпизод, мониторировать развитие органной дисфункции, а также осуществлять ее профилактику.



По аналогии с онкологией рекомендуется наблюдение пациентов на протяжении 5 лет с последующей оценкой пятилетнего выживания. Рекомендуются следующие этапы наблюдения: 2 месяца — общепринятый срок для дифференциации острого процесса от подострого и хронического; 6 месяцев — срок, рекомендованный авторами HRQOL; 12 месяцев, 2, 3, 4, 5 лет — общепринятый срок для наблюдения при хронических заболеваниях. При обследовании пациентов на указанных этапах необходимо осуществлять оценку их качества жизни и использовать скрининговые методики для выявления персистирующей полиорганной дисфункции-недостаточности.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

## Список литературы

1. Levy M.M., Fink M.P., Marshall J.C. et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference // *Critical Care Medicine*. — 2003. — Vol. 31(4). — P. 1250-1256. doi: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B
2. Wehler M., Geise A., Hadzionicerovic D. et al. Health-related quality of life of patients with multiple organ dysfunction: Individual changes and comparison with normative population // *Critical Care Medicine*. — 2003. — Vol. 31(4). — P. 1094-1101. doi: 10.1097/01.CCM.0000059642.97686.8B
3. Howell M.D., Talmor D., Schuetz P. et al. Proof of principle: The predisposition, infection, response, organ failure sepsis staging system // *Critical Care Medicine*. — 2011. — Vol. 39(2). — P. 322-327. doi: 10.1097/CCM.0b013e3182037a8e

Получено 25.09.2016 ■

Мальцева Л.О., Царьов О.В., Волков О.О., Мосенцев М.Ф.  
ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро, Україна

### ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАТЕГІЙ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА СЕПСИС НА ОСНОВІ КЛІНІКО-СТАТИСТИЧНОЇ МОДЕЛІ PIRO

**Резюме.** Створений варіант клініко-статистичної моделі PIRO має евристичну, прогностичну і експертну можливість; дозволяє на ранніх етапах септичного процесу вірогідно визначити результат захворювання, використовуючи основні параметри, що впливають на тяжкість перебігу і результат хвороби; встановити, що у хворих, які перенесли септичний епізод, наявна персистуюча органна

дисфункція, підсилюється тяжкість преморбидного стану, знижується якість життя, вони потребують подальшого амбулаторного нагляду для профілактики виникнення, запобігання прогресуванню і лікування персистуючої органної дисфункції-недостатності.

**Ключові слова:** сепсис; поліорганна дисфункція-недостатність; стратифікація; модель PIRO; лікування

Maltseva L.A., Tsarev A.V., Volkov O.O., Mosensev N.F.  
State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Ukraine», Dnipro, Ukraine

### OPTIMIZATION OF THE INTENSIVE CARE STRATEGIES IN PATIENTS WITH SEPSIS BASED ON CLINICAL AND STATISTICAL PIRO MODEL

**Abstract.** The variant of the clinical and statistical PIRO model created by us has heuristic, prognostic and expert capabilities; allows on the early stages of septic process to define the outcome of the disease accurately, using basic parameters influencing the severity of the course and outcome of the disease; to establish that patients, who suffered a septic episode, had persistence organ dysfunction, the

severity of proemorbid state increases, quality of life goes down, these patients require the subsequent ambulatory supervision for the prevention of the emergence, prevention of progression and treatment of persistent organ dysfunction/failure.

**Keywords:** sepsis; multiple organ dysfunction/failure; stratification; PIRO model; treatment