

Diagnostyka sepsy z wykorzystaniem biomarkerów

prof. dr hab. n. med. Waleria Hryniewicz – Zakład Epidemiologii i Mikrobiologii Klinicznej, Narodowy Instytut Leków w Warszawie

prof. dr hab. n. med. Mirosław Czuczwar – Kierownik Oddziału Anestezjologii i Intensywnej Terapii z Pododdziałem Intensywnej Terapii dla Dzieci, Wielospecjalistyczny Szpital Wojewódzki w Gorzowie Wielkopolskim

prof. dr hab. n. med. Waldemar Goździk – Kierownik Katedry i Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

prof. dr hab. n. med. Wojciech Szczeklik – Kierownik Ośrodka Intensywnej Terapii i Medycyny Okołożabiegowej Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, Kierownik Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii w 5. Wojskowym Szpitalu Klinicznym z Polikliniką w Krakowie

dr hab. n. med. Barbara Adamik – prof. Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu – Katedra i Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii na Wydziale Lekarskim na Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu

Wstęp

Sepsa to stan zagrożenia życia, wynikający z nieprawidłowej odpowiedzi organizmu na zakażenie, niezależnie od jego etiologii, prowadzącej do dysfunkcji narządowej. W najcięższych przypadkach dochodzi do rozwoju wstrząsu septycznego i niewydolności wielonarządowej. Zgodnie z danymi epidemiologicznymi, co roku sepsa dotyka milionów pacjentów, a śmiertelność, zwłaszcza w przebiegu wstrząsu septycznego, sięga 50%. Różnorodność czynników etiologicznych, niespecyficzne objawy początkowe oraz trudności w jednoznacznym potwierdzeniu zakażenia sprawiają, że wczesne rozpoznanie sepsy pozostaje dużym wyzwaniem klinicznym. Opóźnienie w rozpoznaniu istotnie pogarsza rokowanie, ponieważ objawy sepsy postępują szybko, a każda godzina zwłoki w leczeniu zwiększa ryzyko rozwoju powikłań i wiąże się z dłuższą hospitalizacją oraz wyższą śmiertelnością. Niniejsze opracowanie przedstawia aktualne podejście do diagnostyki sepsy, uwzględniając obowiązujące rekomendacje, główne trudności kliniczne oraz perspektywy dalszych badań ukierunkowanych na poprawę skuteczności wczesnego rozpoznania i leczenia.

Czy potrzebujemy poprawy systemu wczesnej diagnostyki sepsy?

Międzynarodowe wytyczne *Surviving Sepsis Campaign* zalecają rutynowe przesiewowe badania w kierunku sepsy u pacjentów w ciężkim stanie klinicznym oraz obarczonych wysokim ryzykiem jej wystąpienia, a także wdrażanie standardowych procedur terapeutycznych w przypadku potwierdzenia rozpoznania¹. W 2017 roku Światowa Organizacja Zdrowia przyjęła rezolucję dotyczącą poprawy zapobiegania, diagnostyki i leczenia sepsy, w której zachęca państwa członkowskie do definiowania i wdrażania standardów opieki, uznanych wytycznych, rozwoju infrastruktury, zwiększenia możliwości diagnostyki

laboratoryjnej oraz opracowywania strategii i narzędzi służących identyfikacji sepsy oraz ograniczaniu jej częstości i związanej z nią śmiertelności². Pojawia się jednak pytanie, czy szpitale są przygotowane do realizacji tych celów. Wyniki najnowszego raportu oceniającego stan opieki nad pacjentami z sepsą w szpitalach europejskich wskazują, że w wielu placówkach nadal istnieje znaczna przestrzeń do poprawy, zwłaszcza w zakresie wczesnej identyfikacji, standaryzacji postępowania, dostępności wytycznych, infrastruktury diagnostyczno-terapeutycznej oraz wdrażania działań na rzecz poprawy jakości³. Autorzy raportu podkreślają konieczność dalszych, skoordynowanych działań w celu zapewnienia bardziej kompleksowej i adekwatnej opieki nad pacjentem z sepsą. Odpowiedź na postawione w tytule pytanie: „Czy potrzebujemy poprawy systemu wczesnej diagnostyki sepsy?” brzmi zatem jednoznacznie – TAK.

Czynniki ryzyka rozwoju sepsy

Na zwiększone ryzyko rozwoju sepsy wpływają czynniki związane zarówno z pacjentem, stosowanym leczeniem, jak i przebiegiem zakażenia. Zwiększają one podatność na infekcje lub osłabiają zdolność organizmu do prawidłowej odpowiedzi immunologicznej. Szczególnie narażone są osoby starsze, niemowlęta, pacjenci z chorobami przewlekłymi (m.in. choroby sercowo-naczyniowe, cukrzyca, niewydolność nerek, choroby układu oddechowego, nowotwory), z obniżoną odpornością lub wyniszczeniem organizmu. Wyższe ryzyko sepsy występuje u chorych hospitalizowanych, zwłaszcza po wcześniejszym epizodzie sepsy. Istotną rolę odgrywają również czynniki związane z interwencjami medycznymi w trakcie leczenia szpitalnego, stosowanie inwazyjnych procedur, obecność cewników naczyniowych czy antybiotykoterapia o szerokim spektrum, choć niezbędne, mogą zwiększać ryzyko rozwoju sepsy. Dodatkowo, ciężki przebieg infekcji, obecność patogenów wieloopornych oraz opóźnione rozpoznanie i leczenie zakażenia istotnie mogą wpływać na ryzyko rozwoju sepsy. Analiza czynników ryzyka ma kluczowe znaczenie dla wczesnej identyfikacji pacjentów zagrożonych sepsą i wdrożenia u nich odpowiedniego monitorowania.

Definicje

Definicje sepsy i wstrząsu septycznego ewoluowały wraz z postępowaniem badań naukowych i lepszym zrozumieniem patofizjologii sepsy. Zgodnie z obecnie obowiązującą definicją, **sepsa** to zagrażająca życiu dysfunkcja narządowa spowodowana nieprawidłową odpowiedzią organizmu na zakażenie⁴. Dysfunkcję narządową można rozpoznać, jako nagłą zmianę wyniku w skali SOFA o ≥ 2 punkty w następstwie zakażenia.

Zgodnie z obecnie obowiązującą definicją, **wstrząs septyczny** określa się, jako sepsę, w której zaburzenia krążenia i komórkowe/metaboliczne są tak duże, że znacząco zwiększają śmiertelność. Pacjentów we wstrząsie septycznym rozpoznaje się na podstawie wystąpienia klinicznych objawów sepsy z przetrwałą hipotensją wymagającą leczenia lekami obkurczającymi naczynia w celu podtrzymania średniego ciśnienia tętniczego ≥ 65 mmHg i stężeniem mleczanów w surowicy >2 mmol/L (>18 mg/dL), pomimo odpowiedniego leczenia płynami.

Diagnostyka sepsy

Diagnostyka sepsy opiera się przede wszystkim na ocenie objawów klinicznych (ze szczególnym uwzględnieniem objawów zakażenia) oraz zebraniu wywiadu od pacjenta, jego rodziny lub opiekuna. Uzupełnieniem są badania laboratoryjne, diagnostyka mikrobiologiczna oraz obrazowa.

1. Ocena kliniczna

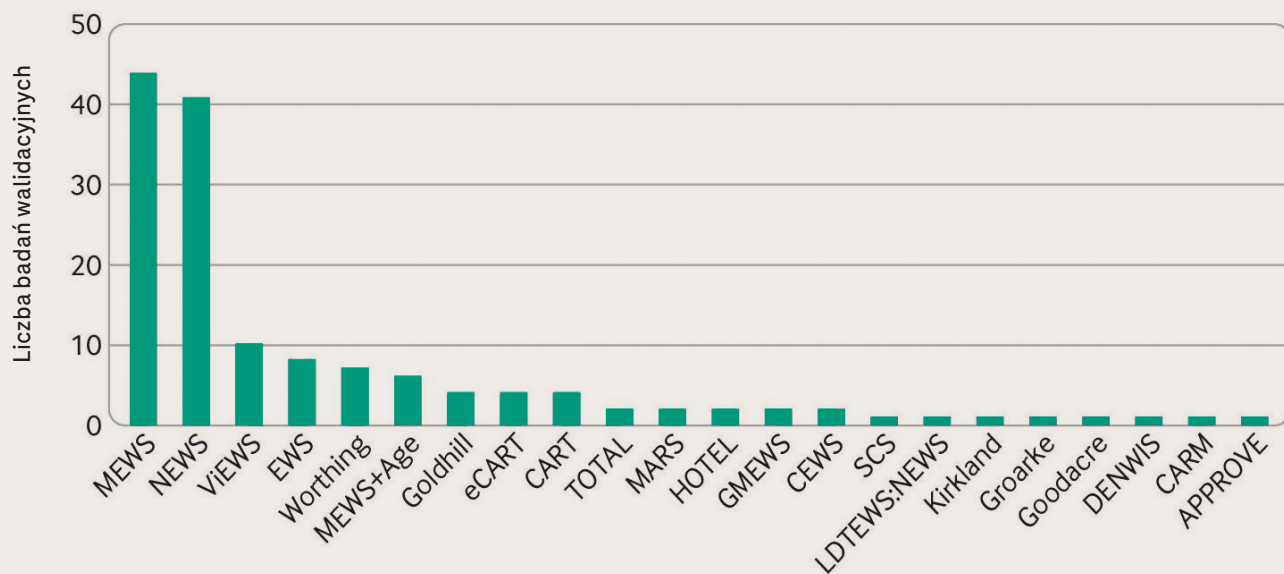
Zakres i intensywność diagnostyki powinny być każdorazowo dostosowane do stanu klinicznego pacjenta i opierać się na decyzji lekarza. Wstępna ocena kliniczna osoby dorosłej z podejrzeniem sepsy powinna obejmować pomiar temperatury ciała, częstości akcji serca, częstości oddechów, ciśnienia

tętniczego, stan świadomości oraz wysycenia krwi tlenem. Należy również zwrócić uwagę na obecność nieblednących pod wpływem ucisku zmian na skórze (np. marmurkowatość lub szare zabarwienie skóry, sinica skóry, warg lub języka, wybroczyny lub plamica), na naruszenie ciągłości powłok skórnych (np. skaleczenia, oparzenia, zakażenia) oraz wysypki mogące sugerować zakażenie. Podczas zbierania wywiadu istotne są informacje dotyczące częstości oddawania moczu w ciągu ostatniej doby, występowania gorączki lub dreszczy oraz ewentualnych wcześniejszych kontaktów z lekarzem z powodu objawów mogących wskazywać na sepsę. Uzupełnieniem wstępnej oceny klinicznej są badania laboratoryjne, mikrobiologiczne oraz, zależnie od podejrzenia klinicznego, odpowiednia diagnostyka obrazowa.

2. Skale wczesnego ostrzegania

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi *Surviving Sepsis Campaign*, w szpitalach i systemach opieki zdrowotnej zaleca się wdrażanie programów poprawy jakości opieki nad pacjentami z sepsą¹. Programy te powinny obejmować m.in. przesiewowe badania w kierunku sepsy u pacjentów w ostrym stanie klinicznym oraz osób obarczonych wysokim ryzykiem jej rozwoju, a także stosowanie standardowych procedur terapeutycznych. Do oceny ryzyka wstępnego preferowane są skale wczesnego ostrzegania, które stanowią modele predykcji klinicznej oparte na monitorowaniu parametrów życiowych pacjenta w szpitalnym oddziale ratunkowym i podczas hospitalizacji. Służą one do identyfikacji ryzyka pogorszenia stanu zdrowia, najczęściej rozumianego jako zgon lub konieczność przeniesienia na oddział intensywnej terapii. W przypadku wystąpienia objawów pogarszającego się stanu zdrowia, skala generuje ostrzeżenie, które pozwala na szybsze podjęcie odpowiedniej interwencji medycznej. Obecnie coraz częściej tego typu skale są integrowane z elektroniczną dokumentacją medyczną. Należy jednak zaznaczyć, że wiele stosowanych w praktyce klinicznej skal wczesnego ostrzegania ma ograniczenia metodologiczne i niedostateczną walidację, a ich skuteczność może być niższa niż pierwotnie zakładano. Dlatego dalsze badania powinny koncentrować się na ocenie wpływu oraz bezpieczeństwa ich stosowania w codziennej praktyce klinicznej. Do skal najczęściej stosowanych i najlepiej walidowanych należą MEWS (modified early warning score) oraz NEWS (national early warning score) (Rycina 1)⁵.

Rycina 1. Częstość zewnętrznej walidacji modeli skali wczesnego ostrzegania.



(APPROVE = accurate prediction of prolonged ventilation; CARM = computer aided risk of mortality; CART = cardiac arrest risk triage; CEWS = centile early warning score; DENWIS = Dutch early nurse worry indicator score; eCART = electronic cardiac arrest risk triage; GMEWS = global modified early warning score; HOTEL = hypotension, oxygen saturation, temperature, ECG [electrocardiogram] abnormality, loss of independence; LDTEWS = laboratory decision tree early warning score; MARS = medical admissions risk system; MEWS = modified early warning score; NEWS = national early warning score; SCS = simple clinical score; TOTAL = tachypnoea, oxygen saturation, temperature, alert and loss of independence; ViEWS = VitalPAC early warning score.) [Rycina 1 w oparciu o Gerry, S. *et al.* Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. *BMJ* **369**, (2020).].

2.1. Skala NEWS2

Aktualne wytyczne NICE (National Institute for Health and Care Excellence) zalecają, aby u wszystkich pacjentów w wieku 16 lat i starszych (z wyjątkiem kobiet w ciąży lub niedawno po porodzie), znajdujących się w ostrym stanie klinicznym, w szpitalach, placówkach psychiatrycznych oraz zespołach ratownictwa medycznego, rutynowo stosować skalę NEWS2 w celu oceny ryzyka ciężkiego przebiegu choroby lub zgonu z powodu sepsy. Skala ta powinna być stosowana jako uzupełnienie wywiadu

oraz oceny klinicznej pacjenta, ze szczególnym uwzględnieniem objawów sugerujących zakażenie⁶. Tabela 1 przedstawia sześć parametrów fizjologicznych składających się na skalę NEWS2. Każdy parametr jest oceniany punktowo, a suma punktów pozwala przyporządkować pacjenta do jednej z czterech kategorii ryzyka. Kategorie te determinują częstotliwość monitorowania oraz wymagane działania kliniczne – im wyższa kategoria, tym pilniejsza interwencja jest wskazana.

Tabela 1.
Skala NEWS2 – tabela oceny parametrów fizjologicznych w przypadku podejrzenia sepsy.

Parametr	Punkty						
	3	2	1	0	1	2	3
Częstość oddechów (na minutę)	≤8		9-11	12-20	21-24		≥25
SpO ₂ skala 1 (%)	≤91	92-93	94-95	≥96			
SpO ₂ skala 2 (%)	≤83	84-85	86-87	≥93 (powietrze)	93-94 (tlen)	95-96 (tlen)	≥97 (tlen)
Powietrze czy tlen?			tlen	powietrze			
Ciśnienie skurczowe (mm Hg)	≤90	91-100	101-110	111-219			≥220
Tętno (na minutę)	≤40	41-50		51-90	91-110	111-130	≥131
Świadomość				Alert			CVPU
Temperatura (°C)	≤35,0	35,1-36,0		36,1-38,0	38,1-39,0		≥39,1

SpO₂ skala 2 dostosowuje docelowe wartości saturacji do poziomu 88-92% u pacjentów z hiperkapniczną niewydolnością oddechową. CVPU – ocena świadomości: Confusion (dezorientacja), Voice (reakcja na głos), Pain (reakcja na ból), Unresponsive (brak reakcji).

Interpretacja wyniku w skali NEWS2 oraz ocena ryzyka ciężkiego przebiegu choroby lub zgonu z powodu sepsy opiera się na czterostopniowej skali:

- **0** – bardzo niskie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby lub zgonu z powodu sepsy
- **1–4** – niskie ryzyko
- **5–6** – umiarkowane ryzyko
- **≥7** – wysokie ryzyko

Wynik **3 punktów w pojedynczym parametrze** może wskazywać na istotne ryzyko dysfunkcji narządowej i pogarszającego się stanu klinicznego, dlatego poziom ryzyka należy wówczas traktować jako potencjalnie wyższy niż sugeruje wynik sumaryczny NEWS2. U pacjentów z wynikiem NEWS2 >5 rośnie ryzyko przyjęcia na oddział intensywnej terapii oraz zgonu. NEWS2 powinien być ponownie obliczany, a ryzyko sepsy okresowo oceniane w zależności od poziomu ryzyka ciężkiego przebiegu choroby lub zgonu z powodu sepsy:

- **w odstępach 30-minutowych** u pacjentów z wysokim ryzykiem
- **w odstępach godzinnych** u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem
- **w odstępach 4- do 6-godzinnych** u pacjentów z niskim ryzykiem
- **podczas rutynowych pomiarów parametrów życiowych**, zgodnie z lokalnym protokołem, u pacjentów z bardzo niskim ryzykiem

Należy podkreślić, że skala NEWS2 powinna być wykorzystywana jako narzędzie pomocnicze, uzupełniające pełną ocenę kliniczną pacjenta, w tym wywiad i objawy sugerujące zakażenie.

3. Wczesna identyfikacja zakażeń

Wczesne rozpoznanie zakażenia w przebiegu sepsy oraz szybkie wdrożenie odpowiedniego leczenia przeciwdrobnoustrojowego mają istotny wpływ dla rokowania pacjenta. W przypadku podejrzenia sepsy identyfikacja czynnika etiologicznego powinna zostać przeprowadzona możliwie jak najszybciej, najlepiej przed rozpoczęciem antybiotykoterapii. Współcześnie w diagnostyce zakażeń wykorzystuje się zarówno klasyczne metody mikrobiologiczne, immunochemiczne jak i techniki molekularne. Standardowe posiewy krwi oraz innych materiałów pobranych z potencjalnych ognisk zakażenia umożliwiają wykrycie obecności drobnoustrojów, ich identyfikację gatunkową oraz ocenę lekowrażliwości, co pozwala na optymalizację terapii przeciwdrobnoustrojowej w sepsie. Krew powinna być pobierana, o ile to możliwe, przed podaniem antybiotyku. Zaleca się pobranie krwi z dwóch niezależnych wkłuć, co pozwala odróżnić zakażenie od ewentualnej kontaminacji, przy czym odpowiednia objętość pobranej krwi (co najmniej 2 zestawy na tlenowce i beztlenowce: u pacjentów dorosłych 2 × 20 ml) znacząco zwiększa czułość badania. Poza krwią, materiał do badań mikrobiologicznych należy pobrać z potencjalnych ognisk zakażenia. Zależnie od obrazu klinicznego, mogą to być próbki moczu, płwociny / aspiratu tchawicznego / popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych, ropy / wydzieliny z ran / materiału z drenażu, płyny ustrojowe. Pobrane próbki należy bezzwłocznie przetransportować do laboratorium celem rozpoczęcia hodowli drobnoustrojów w odpowiednich warunkach.

Do identyfikacji patogenu po uzyskaniu wzrostu w hodowli rutynowo stosuje się spektrometrię mas MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight Mass Spectrometry). Metoda ta pozwala na szybką i dokładną identyfikację gatunkową bakterii i grzybów, a zakres drobnoustrojów możliwych do rozpoznania jest bardzo szeroki.

Oprócz tradycyjnych metod mikrobiologicznych coraz częściej stosuje się także techniki molekularne obejmujące diagnostykę zakażeń bakteryjnych, grzybiczych i wirusowych. Ich główną zaletą jest krótki czas oczekiwania na wynik, a niektóre systemy umożliwiają wykrycie patogenu bezpośrednio z próbki pobranej od pacjenta, bez konieczności wcześniejszego namnażania drobnoustroju. Część dostępnych technologii umożliwia ponadto identyfikację określonych genów oporności na antybiotyki.

Nowoczesnym podejściem do diagnostyki zakażeń jest tzw. testowanie syndromiczne, polegające na stosowaniu paneli badawczych obejmujących wiele potencjalnych patogenów odpowiedzialnych za podobne objawy kliniczne. Dzięki takim panelom syndromicznym możliwe jest równoczesne wykrycie bakterii, wirusów i grzybów z jednej próbki materiału biologicznego, a także identyfikacja genów determinujących oporność na antybiotyki.

W kontekście wczesnego wykrywania zakażeń, panele syndromiczne oferują kilka kluczowych korzyści: 1.) skrócenie czasu do uzyskania wyniku, co jest szczególnie istotne w diagnostyce sepsy, gdy szybka identyfikacja drobnoustroju oraz ewentualnych markerów oporności ma bezpośrednie przełożenie na rokowanie pacjenta, 2.) zwiększenie czułości diagnostycznej, co ma znaczenie zwłaszcza w przypadkach o nietypowym przebiegu klinicznym lub przy obecności zakażeń mieszanych, 3.) wykrywanie genów oporności na antybiotyki, umożliwiające wczesne przewidywanie potencjalnej nieskuteczności terapii, 4.) wsparcie decyzji terapeutycznych, gdy szybka identyfikacja czynnika etiologicznego oraz potencjalnych mechanizmów oporności umożliwia wcześniejsze włączenie skutecznej terapii przeciwdrobnoustrojowej i ograniczenie stosowania antybiotykoterapii empirycznej, 5.) kontrola zakażeń szpitalnych, gdy wykrycie patogenów o istotnym znaczeniu epidemiologicznym oraz szczepów wieloopornych umożliwia szybsze wdrożenie procedur izolacyjnych i ograniczenie transmisji w szpitalu.

Pomimo licznych zalet, metody molekularne mają też swoje ograniczenia. Najważniejsze z nich to brak możliwości odróżnienia zakażenia od kolonizacji, zawężony zakres wykrywanych drobnoustrojów, w niektórych systemach brak identyfikacji wszystkich patogenów w przypadku zakażeń mieszanych, ograniczone możliwości pełnej oceny lekowrażliwości oraz wysoki koszt badań. Z tego względu należy traktować je jako cenne uzupełnienie, które wspiera i przyspiesza podejmowanie decyzji klinicznych, lecz nie zastępuje standardowych metod mikrobiologicznych. Wraz z postępem technologicznym można jednak oczekiwać, że szybkie i precyzyjne molekularne testy diagnostyczne zakażeń staną się wkrótce rutynowym elementem praktyki klinicznej, przyczyniając się zarówno do poprawy wyników leczenia pacjentów, jak i do skuteczniejszego zarządzania antybiotykoterapią.

4. Diagnostyka laboratoryjna

Rozpoznanie sepsy opiera się na całościowej ocenie stanu klinicznego pacjenta i diagnostyka laboratoryjna pełni w tym procesie istotną rolę wspomagającą. Należy podkreślić, że brak jest pojedynczego, wysoce czułego i swoistego markera, który jednoznacznie potwierdzałby rozpoznanie sepsy. W związku z tym interpretacja wyników badań laboratoryjnych powinna zawsze odbywać się w kontekście obrazu klinicznego pacjenta. Najczęściej oceniane parametry laboratoryjne w podejrzeniu sepsy obejmują wskaźniki ogólnej odpowiedzi zapalnej oraz markery wskazujące na zaburzenia funkcji narządów. Wśród parametrów zapalnych najczęściej wykonuje się pomiary białka c-reaktywnego (CRP), prokalcytoniny (PCT), leukocytów wraz z rozmazem, interleukiny 6 (IL-6), przy czym żaden z tych parametrów nie jest swoisty dla sepsy.

Pomiary PCT, która zazwyczaj jest podwyższona w przebiegu zakażeń, mogą w pewnym stopniu wspierać decyzje kliniczne u pacjentów w stanie ciężkim. W odpowiedzi na zakażenie bakteryjne stężenie PCT rośnie, często już po 2-4 godzinach, osiągając szczyt po około 12-24 godzinach. Należy jednak pamiętać, że stężenie PCT może być również podwyższone w innych stanach związanych z aktywacją uogólnionej reakcji zapalnej, jak np. po rozległych operacjach i urazach, ostrym

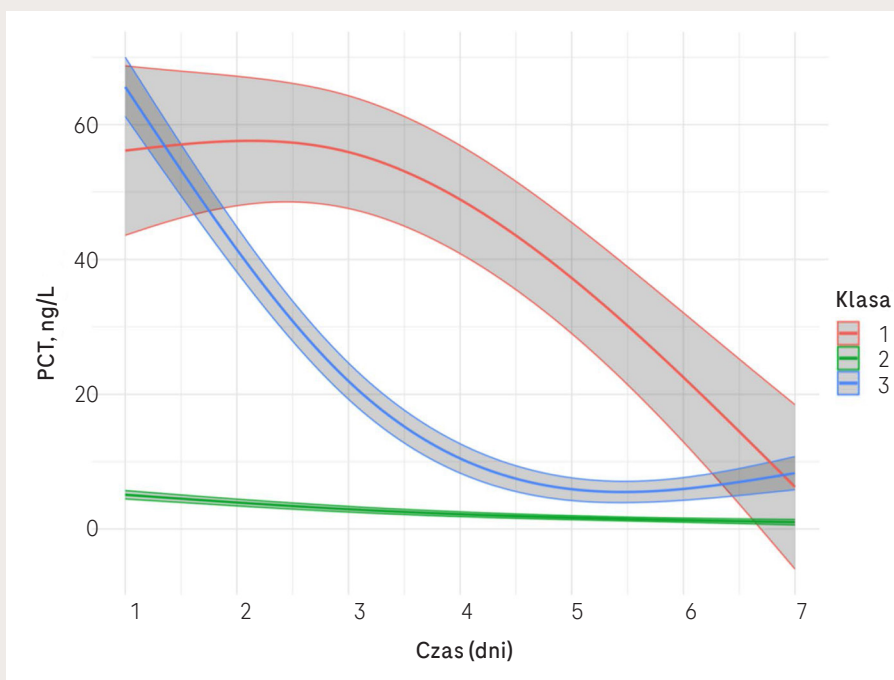
zapaleniu trzustki, wstrząsie kardiogenym oraz w niewydolności nerek. W praktyce klinicznej PCT jest zazwyczaj oznaczana wielokrotnie w trakcie hospitalizacji. Choć pojedynczy wynik może dostarczyć przydatnych informacji diagnostycznych, to dopiero analiza trendu stężenia PCT w kolejnych pomiarach pozwala na pełniejszą ocenę rokowania pacjenta. W pracy Wanga i wsp. przeanalizowano różne trajektorie zmian stężenia PCT u pacjentów z sepsą oraz związek ze śmiertelnością⁷. Za pomocą modelu zidentyfikowano trzy klasy pacjentów (Rycina 2). Klasa 1. charakteryzowała się początkowym wysokim stężeniem PCT, które pozostawało podwyższone przez pierwsze trzy dni leczenia, a następnie stopniowo się obniżało (śmiertelność 42%). Klasa 2. wykazywała niskie wartości PCT na początku, które pozostawały niskie przez cały okres 7 dni pobytu na OIT (śmiertelność 32%). Klasa 3. charakteryzowała się wysokimi początkowymi stężeniami PCT, które szybko ulegały obniżeniu w kolejnych dniach leczenia (śmiertelność 24%). Pomimo wyraźnych różnic wyjściowych między poszczególnymi klasami, trajektoria PCT w klasie 1. stanowiła niezależny czynnik ryzyka zwiększonej śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Obserwowana zależność pomiędzy trajektorią PCT a śmiertelnością wskazuje na możliwą korzyść z powtarzanego monitorowania stężenia PCT w praktyce klinicznej.

Rycina 2. Trzy trajektorie PCT zidentyfikowane za pomocą modelu.

Klasa 1. (linia czerwona) to pacjenci z wysokimi wartościami PCT przy przyjęciu i powolnym spadkiem w trakcie leczenia.

Klasa 2. (linia zielona) to pacjenci z niskimi wartościami PCT przy przyjęciu i w trakcie leczenia.

Klasa 3. (linia niebieska) to pacjenci z wysokimi wartościami PCT przy przyjęciu i szybkim spadkiem w trakcie leczenia.



[Rycina 2. w oparciu o Wang, X., Lin, S., Zhong, M. & Song, J. The procalcitonin trajectory as an effective tool for identifying sepsis patients at high risk of mortality. Crit. Care 28, 1–3 (2024)].

W ciężkich zakażeniach o etiologii wirusowej stężenie PCT zazwyczaj wykazuje jedynie niewielki wzrost, jednak brak jednoznacznych dowodów naukowych potwierdzających przydatność tego markera w diagnostyce różnicowej zakażeń.

Kolejnym markerem powszechnie wykorzystywanym do szybkiej diagnostyki u pacjentów z podejrzeniem sepsy jest **białko ostrej fazy CRP**. Przydatność jego oznaczeń jest jednak ograniczona ze względu na opóźnioną dynamikę wzrostu – stężenie CRP wzrasta zwykle po 12-24 godzinach od początku infekcji. Ponadto podwyższony poziom CRP może występować również w licznych stanach zapalnych niezwiązanych z zakażeniem, takich jak urazy, stany pooperacyjne, choroby autoimmunologiczne czy nowotwory. Zatem w diagnostyce sepsy markery zapalenia, takie jak CRP i PCT, znajdują zastosowanie w monitorowaniu przebiegu odpowiedzi zapalnej oraz ocenie skuteczności leczenia.

Wśród parametrów zapalnych dostępnych w szpitalnej diagnostyce laboratoryjnej znajduje się również **interleukina 6 (IL-6)** – prozapalna cytokina odgrywająca kluczową rolę w inicjowaniu odpowiedzi zapalnej. W kontekście diagnostyki sepsy IL-6 stanowi istotny wskaźnik rozwijającej się reakcji zapalnej, szczególnie w fazie wczesnej, kiedy poziomy PCT i CRP mogą jeszcze nie wykazywać istotnych zmian. Jednakże, przy interpretacji wyniku pomiaru IL-6 należy pamiętać, że podobnie jak inne wskaźniki zapalenia, IL-6 może być podwyższona nie tylko w sepsie, lecz również w wielu innych stanach zapalnych, takich jak choroby autoimmunologiczne, urazy, nowotwory czy oparzenia. Zwiększone stężenie IL-6 obserwuje się również u pacjentów po zabiegach operacyjnych. W niedawno opublikowanym, wieloośrodkowym badaniu oceniającym wartość diagnostyczną wybranych markerów zapalenia, najwyższe wartości dodatniej wartości predykcyjnej (PPV, positive predictive value) dla potwierdzenia zakażenia uzyskano dla CRP, IL-6 oraz PCT i wynosiły one odpowiednio: 93%, 92% i 91%⁸. Z kolei wartości ujemnej wartości predykcyjnej (NPV, negative predictive value) były niskie: 35,5% dla CRP, 38,3% dla IL-6 oraz 34,2% dla PCT, co wskazuje na ich mniejszą przydatność w wykluczaniu zakażenia. Warto podkreślić, że skuteczność poszczególnych markerów w przewidywaniu zakażenia zależała od czasu trwania objawów. Stężenia PCT i IL-6 osiągały najwyższe wartości już w momencie wystąpienia objawów, tj. w chwili przyjęcia pacjenta na oddział, natomiast poziom CRP zwykle osiągał wartość szczytową dopiero trzeciego dnia od pojawienia się objawów. Żaden z analizowanych biomarkerów nie okazał się jednak wystarczający, aby samodzielnie potwierdzić lub wykluczyć obecność zakażenia. Uzyskane wyniki podkreślają konieczność ostrożnej i wieloaspektowej interpretacji parametrów zapalnych w diagnostyce sepsy, zwłaszcza w warunkach szpitalnego oddziału ratunkowego.

W ocenie odpowiedzi zapalnej organizmu na zakażenie często jest brany pod uwagę wynik pomiaru liczby leukocytów wraz z rozmazem. W przebiegu sepsy może wystąpić zarówno leukocytoza jak i leukopenia, a u niektórych pacjentów liczba leukocytów, szczególnie na początku sepsy, jest prawidłowa. Liczba leukocytów oraz obraz w rozmazie krwi zależą od wielu czynników, takich jak faza choroby, wiek pacjenta, choroby współistniejące czy stosowane leczenie. Podobnie jak inne wskaźniki zapalenia, liczba leukocytów może być poza normą nie tylko w sepsie, ale również w innych stanach zapalnych, takich

jak urazy, zabiegi operacyjne, choroby autoimmunologiczne czy nowotworowe.

Izolowane oznaczanie pojedynczych markerów zapalnych, takich jak CRP, PCT czy IL-6, może nie być wystarczająco wiarygodne w diagnostyce zakażeń. Szczególnie CRP charakteryzuje się niższą czułością w pierwszej dobie od pojawienia się objawów klinicznych, co ogranicza jego przydatność w diagnostyce zakażeń we wczesnej fazie choroby. Zrozumienie zależności między czasem wystąpienia objawów klinicznych a dynamiką zmian stężenia poszczególnych biomarkerów może istotnie wspomóc trafne rozpoznanie. Ponieważ różne markery osiągają największą wartość diagnostyczną na różnych etapach przebiegu zakażenia, ich równoczesne oznaczanie może zwiększyć czułość diagnostyczną i poprawić trafność rozpoznania.

W diagnostyce laboratoryjnej sepsy, oprócz biomarkerów zapalenia, istotne znaczenie mają parametry laboratoryjne świadczące o dysfunkcji narządowej. Ich ocena pozwala na rozpoznanie ciężkości stanu klinicznego oraz monitorowanie skuteczności leczenia. Oceniana jest czynność układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, parametry funkcji nerek, układu krzepnięcia i wątroby, a zakres diagnostyki i częstość powtarzania badań zależą od stanu klinicznego pacjenta.

Nowe podejścia i perspektywy na przyszłość w szybkiej diagnostyce sepsy

1. Modele łączące skale kliniczne i pomiary biomarkerów

W wielu pracach badawczych analizowane są modele służące wczesnemu rozpoznaniu sepsy, które łączą skale kliniczne z pomiarami wybranych biomarkerów. W takich modelach identyfikowane są wartości graniczne biomarkerów i skal, tzw. punkty odcięcia, stosowane do podejmowania decyzji diagnostycznych i terapeutycznych, w zależności od kontekstu klinicznego. W wieloośrodkowym badaniu Bolanaki i wsp. wykazano, że połączenie skali qSOFA z oznaczeniem PCT stanowi proste narzędzie przesiewowe, które może poprawić trafność rozpoznania sepsy już na etapie przyjęcia pacjenta do szpitalnego oddziału ratunkowego⁹. Przy punkcie odcięcia PCT wynoszącym 0,25 µg/L oraz wartości qSOFA ≥1, u 75% pacjentów rozpoznano sepsę, natomiast w 25% przypadków zastosowanie tego narzędzia przesiewowego było nieskuteczne. Przyczyną nieskuteczności modelu w 1/4 analizowanych przypadków może być zbyt wczesne oznaczenie, ponieważ PCT zaczyna rosnąć po około 6-12 godzinach od początku infekcji. Należy jednak podkreślić, że zarówno wartości podstawowych parametrów klinicznych wchodzących w skład skali qSOFA (częstość oddechów ≥22/min, zaburzenia świadomości, skurczowe ciśnienie krwi ≤100 mmHg), jak i stężenie PCT mogą być nieprawidłowe w wielu innych stanach klinicznych. Dlatego nie można oczekiwać 100% wiarygodności rozpoznania sepsy przy użyciu jakiegokolwiek narzędzia przesiewowego.

2. Zastosowanie algorytmów uczenia maszynowego we wczesnej diagnostyce sepsy

Skuteczność obecnie stosowanych skal klinicznych i metod diagnostycznych w rozpoznawaniu oraz prognozowaniu sepsy jest niewystarczająca, co opóźnia wdrożenie leczenia. W związku z tym rośnie zainteresowanie metodami uczenia maszynowego (ML), zwłaszcza modelami potrafiącymi przewidzieć rozwój sepsy na kilka godzin przed jej klinicznym rozpoznaniem. Badania wykazują, że modele ML, szczególnie sieci neuronowe i drzewa decyzyjne, przewyższają tradycyjne skale ryzyka sepsy pod względem skuteczności¹⁰. Istotny wpływ na dokładność predykcji mają zarówno typ modelu, jak i charakterystyka zbioru danych. Ponadto, skuteczność modeli ML spada wraz ze wzrostem długości okresu predykcji, są one bardziej precyzyjne w krótkoterminowym niż w długoterminowym przewidywaniu sepsy. Przykładem zastosowania ML w prognozowaniu sepsy jest algorytm Sepsis ImmunoScore¹¹. To kompleksowe narzędzie integruje dane demograficzne, parametry życiowe, wyniki badań laboratoryjnych oraz inne wskaźniki związane z sepsą w celu oceny ryzyka jej wystąpienia oraz przewidywania niekorzystnych skutków klinicznych w ciągu 24 godzin od momentu włączenia pacjenta do badania. Algorytm Sepsis ImmunoScore wykazał wysoką skuteczność zarówno w identyfikacji, jak i przewidywaniu rozwoju sepsy, wyodrębnił cztery poziomy ryzyka: niski, umiarkowany, wysoki i bardzo wysoki. Poszczególne kategorie ryzyka korelowały również z parametrami ciężkiego przebiegu choroby, takimi jak konieczność leczenia na OIT, zastosowanie wentylacji mechanicznej, stosowanie leków wazopresyjnych, długość hospitalizacji oraz śmiertelność wewnątrzszpitalna. Tym samym Sepsis ImmunoScore stanowi potencjalne narzędzie wspomagające podejmowanie decyzji klinicznych i poprawiające rokowanie pacjentów.

Mimo obiecujących wyników, pełen potencjał tego typu rozwiązań nie został jeszcze w pełni wykorzystany, głównie z powodu heterogeniczności dostępnych badań oraz niespójności w definicjach sepsy. Dlatego konieczne jest opracowanie i wdrożenie ustandaryzowanych schematów raportowania sepsy, które zapewnią niezawodność oraz możliwość szerokiego zastosowania narzędzi ML w diagnostyce i prognozowaniu.

3. Platformy edukacyjne dotyczące sepsy

Cennym źródłem wiedzy na temat sepsy są platformy edukacyjne, które udostępniają najnowsze materiały przygotowane z myślą o wspieraniu działań związanych z leczeniem sepsy i opieką nad pacjentami:

<https://sepsistrust.org/healthcare-professionals/>

brytyjski portal edukacyjny zawierający materiały edukacyjne dla pracowników ochrony zdrowia oraz zasoby wspierające pacjentów i ich rodziny. Portal zawiera narzędzia „Amber Flags” i „Sepsis Six”. „Amber Flags” to zestaw kryteriów klinicznych wskazujących na umiarkowane ryzyko wystąpienia sepsy. Ich obecność stanowi sygnał do rozważenia wdrożenia protokołu „Sepsis Six” – standaryzowanego schematu szybkiego postępowania obejmującego sześć kluczowych interwencji (tlenoterapię, pobranie posiewów krwi, podanie antybiotyku, podanie płynów dożylnie, pomiar stężenia mleczanów, monitorowanie diurezy), którego celem jest poprawa rokowania u pacjentów z podejrzeniem sepsy.

<https://intensywna.pl>

polski portal edukacyjny poświęcony intensywnej terapii, zawierający liczne artykuły, rekomendacje i materiały szkoleniowe dotyczące m.in. postępowania w sepsie.

<https://www.sccm.org/survivingsepsiscampaign>

portal edukacyjny pod patronatem Society of Critical Care Medicine, zawierający wytyczne, narzędzia kliniczne i szkolenia z zakresu leczenia sepsy.

<https://www.worldsepsisday.org/>

globalna platforma edukacyjna oferująca materiały na temat sepsy dla profesjonalistów medycznych i ogółu społeczeństwa.

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>

dane Światowej Organizacji Zdrowia na temat sepsy, obejmujące epidemiologię, czynniki ryzyka oraz zalecenia dotyczące prewencji i opieki.

<https://www.pokonacsepsse.com/>

polski portal edukacyjny skierowany do pracowników ochrony zdrowia oraz do pacjentów i ich rodzin, mający na celu zwiększenie świadomości na temat sepsy, jej objawów i znaczenia wczesnego rozpoznania.

Piśmiennictwo

1. Evans, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med.* **47**, 1181–1247 (2021).
2. Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. <https://iris.who.int/handle/10665/275646>.
3. Scheer, C. S. *et al.* Status of Sepsis Care in European Hospitals: Results from an International Cross-Sectional Survey. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **211**, 587–599 (2025).
4. Singer, M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA – J. Am. Med. Assoc.* **315**, 801–810 (2016).
5. Gerry, S. *et al.* Early warning scores for detecting deterioration in adult hospital patients: systematic review and critical appraisal of methodology. *BMJ* **369**, (2020).
6. Gildea, A., Mulvihill, C., McFarlane, E., Gray, A. & Singer, M. Recognition, diagnosis, and early management of suspected sepsis: summary of updated NICE guidance. *BMJ* **385**, (2024).
7. Wang, X., Lin, S., Zhong, M. & Song, J. The procalcitonin trajectory as an effective tool for identifying sepsis patients at high risk of mortality. *Crit. Care* **28**, 1–3 (2024).
8. Bruhn, R. *et al.* Biomarker profiling for infection diagnosis in emergency departments: A diagnostic study evaluating C-reactive protein, procalcitonin, Club Cell Protein 16, interleukin-6, chitinase-like protein, and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor. *Clin. Biochem.* **138**, (2025).
9. Bolanaki, M. *et al.* Biomarkers Improve Diagnostics of Sepsis in Adult Patients With Suspected Organ Dysfunction Based on the Quick Sepsis-Related Organ Failure Assessment (qSOFA) Score in the Emergency Department. *Crit. Care Med.* **52**, 887–899 (2024).
10. Yadgarov, M. Y. *et al.* Early detection of sepsis using machine learning algorithms: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Med.* **11**, (2024).
11. FDA-Authorized AI/ML Tool for Sepsis Prediction: Development and Validation | Enhanced Reader.

© 2025 Roche Diagnostics Polska

Opublikowano przez:
Roche Diagnostics Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 28
02-672 Warszawa
22 481 55 55

www.roche.pl

Materiał przeznaczony dla profesjonalistów
