

*Critical Care Explorations*

DOI: 10.1097/CCE.0000000000000495

???????????????????? ???? — ?????????? ? ?????????? ?????, ??????? ?? ???????????  
???????? ? ??????????: ????????????????? ????????????????? ?????????????????

Перевод оригинальной статьи «***Postinjury Sepsis—Associations With Risk Factors, Impact on Clinical Course, and Mortality: A Retrospective Observational Study***»

Авторы: Jesper Eriksson, Ann-Charlotte Lindström, Elisabeth Hellgren, Ola Friman, Emma Larsson, Mikael Eriksson, Anders Oldner

*Perioperative Medicine and Intensive Care, University Hospital, Stockholm, Sweden. Section of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, Department of Physiology and Pharmacology, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden.*

**Key words:** *intensive care; risk factors; sepsis; trauma*

????????? ?????: ????????????????? ?????????, ????????? ?????, ??????, ??????

?????????

Улучшение оказания медицинской помощи пациентам с тяжелой травмой привело к лучшей выживаемости [1, 2]. Вместе с тем такое улучшение в выживаемости достигнуто в большей степени за счет менеджмента тяжелой кровопотери со снижением смертей от кровотечения в то время, как летальность, связанная с органной недостаточностью и сепсисом либо не изменилась, либо даже имеет тенденцию к увеличению [2, 3]. Чем больше пациентов с тяжелой травмой переживает начальную фазу повреждения, тем больше вызовов перед клиницистами ставит более поздняя фаза лечения в отделениях интенсивной терапии. В этом контексте посттравматический сепсис остается тяжелым осложнением, который вносит существенный вклад в заболеваемость и летальность. И если, в общем и целом, клинические исходы у пациентов с тяжелой травмой улучшаются, при развитии сепсиса в посттравматическом периоде летальность не изменилась [4, 5].

В этом одноцентровом исследовании, проведенном в городском травмацентре, мы намеревались подвергнуть анализу частоту посттравматического сепсиса, его влияние на исходы и факторы риска, лежащие в основе развития такого грозного осложнения, в соответствии с критериями определения сепсиса «Сепсис-3». Мы выдвинули гипотезу, что сепсис после травматического повреждения ассоциируется с летальностью и осложняет клиническое течение посттравматического периода. Целью нашего исследования стало - установление частоты развития посттравматического сепсиса у пациентов в ОИТ и связи между посттравматическим сепсисом, летальностью и осложнениями клинического течения заболевания у пациентов, которые проходят лечение в стране с высоким уровнем дохода и с хорошо развитой системой оказания медицинской помощи пациентам с травмой. Также, мы поставили себе целью оценить потенциальные факторы риска развития посттравматического сепсиса.

???????? ? ??????

?????

Это исследование получило одобрение от регионального этического комитета, расположенного в Стокгольме, Швеция (approval number 2008/249-31/3, amendment approval number 2009/862-32). Само исследование придерживалось требований руководящих принципов «the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology guidelines» [6].

????????

Это ретроспективное когортное исследование пациентов с тяжелой травмой было проведено в смешанном отделении интенсивной терапии мощностью 13 коек в травмацентра «the Karolinska University Hospital» Стокгольм, Швеция. Данный госпиталь является специализированным центром для оказания помощи пациентам с тяжелой травмой, который покрывает большой городской регион в Швеции, в котором проживает

более 2 миллионов жителей. Этот центр практически является травмацентром 1 уровня. Ежегодно в этот центр поступает около 1500 взрослых пациентов, среди которых около 80% имеют показания для полной активации травматологической команды и эти показания базируются на предустановленных физиологических переменных, на анатомии и механизме повреждения. Ежегодно около 300 пациентов на момент поступления имеют оценку по шкале тяжести повреждения (Injury Severity Score [ISS]) в пятнадцать и более баллов.

????????? ?????????????? ? ???? ???????

Популяция исследования состояла из пациентов с травмой, поступивших в ОИТ для последующей интенсивной терапии/реанимации и, при показаниях, этим пациентам проводились оперативные вмешательства. В исследование были включены пациенты 15 лет и старше с ожидаемым временем нахождения в ОИТ более 24 часов. Включение пациентов в исследование проходило в период с февраля 2007 года по ноябрь 2016 года. Все данные для начала вводились в базу данных с помощью обученных медицинских сестер. Далее ретроспективно все данные подвергались перекрестной проверке и валидации с медицинскими электронными историями болезни. При необходимости данные подвергались коррекции в соответствии с медицинскими записями. Данные, связанные с оценкой травмы, а именно индекс тяжести повреждения (ISS), механизм повреждения, артериальное давление на момент поступления и оценка по шкале ком Глазго были получены из госпитального регистра травмы. Данные о сопутствующей патологии (коморбидности) собирались из медицинских карт пациентов.

????????????? ???????

Данные о пациенте собирались в течение 30 дней в ОИТ до момента смерти или выписки из ОИТ, что случилось прежде. Первичным исходом служила 30-дневная летальность, включая анализ чувствительности каждого случая смерти. Вторичным исходом стала долгосрочная летальность, определяемая как летальность в течение одного года после травмы, и клиническое течение посттравматического периода.

??????????????

Сопутствующая (коморбидная) патология классифицировалась согласно индексу коморбидности Charlson, адаптированного Gabbe et al [7]. Тяжесть повреждения определялась по шкале ISS, используя the Abbreviated Injury Scale (AIS) версии 2005. Шок при поступлении определялся как показатель систолического артериального давления ниже 90 ммHg, а массивная трансфузия определялась как 10 или более доз пакетированных эритроцитов, введенных в течение первых 24 часов после поступления. Индуцированная травмой коагулопатия (англ. Traumainduced coagulopathy [TIC]) определялась как показатель международного нормализованное отношение или МНО

(international normalised ratio) свыше 1,2 на момент поступления. Хирургическим вмешательством считалось то вмешательство, которое потребовало наличия хирургической бригады и отсюда дренирование грудной клетки и/или ушивание мелких ран не считалось хирургическим вмешательством. Диагноз сепсиса ставился на основании новых определений «Сепсис-3» как увеличение количества баллов по шкале последовательной оценки органного повреждения (Sequential Organ Failure Assessment [SOFA]) на два и более по сравнению с предыдущим днем оценки. Инфекция определялась согласно классификации международного сепсис форума [9]. Сепсис с положительным посевом определялся как положительный посев, полученный на день клинических проявлений сепсиса. Если оценка по шкале SOFA возвращалась к исходным значениям или инфекция разрешалась, то пациент больше не рассматривался как пациент с сепсисом. Общий максимум оценки по шкале SOFA определялся как сумма наивысших оценок в каждом домене шкалы во все время пребывания пациента в ОИТ. Синдром полиорганной недостаточности (Multiple organ dysfunction syndrome [MODS]) определялся при оценке по шкале SOFA в шесть и более баллов.

??????????

Категориальные данные представлены в виде пропорций и процентов. Непрерывные данные представлены с медианой и межквартильным размахом. Сравнение пропорций проводилось с использованием критериев хи-квадрат. Сравнение непрерывных переменных проводилось с использованием U-критерия Манна-Уитни. Анализ потенциальных факторов риска сепсиса проводился с использованием одномерной логистической регрессии. Переменные в модели включали в себя возраст, пол, сопутствующие заболевания (коморбидность), тяжесть травмы в восьми категориях AIS, проникающую травму, шок при поступлении, креатинин при поступлении, уровень алкоголя в крови, количество доз пикетированных эритроцитов и хирургическое вмешательство в течение первых 24 часов. Переменные со значением  $p$  менее 0,2, а также половая принадлежность, были перенесены в многопараметрическую модель. Данные представлены в виде отношения шансов (OR) с соответствующими 95% доверительными интервалами (CIs).

Для 30-дневной выживаемости после травмы для септических и не-септических пациентов были построены кривые выживаемости Kaplan-Meier. Анализ 30-дневной летальности был выполнен с помощью одномерной логистической регрессии и представлен в виде OR с соответствующими 95% доверительными интервалами. Для учета конкурирующего риска ранних смертей, связанных с травмами, до риска сепсиса, был проведен временной анализ путем последовательной цензуры пациентов, умирающих в первый день и последующие дни. Анализ риска смерти проводился для каждого шага цензуры. Также был выполнен логистический регрессионный анализ риска посттравматического сепсиса в зависимости от количества доз пакетированных эритроцитов в течение первых 24 часов.

Все указанные значения  $p$  являются двусторонними, а значения  $p$  менее 0,05 считаются

статистически значимыми. Вся статистика выполнена с помощью программного обеспечения Stata/MP 14.2 (StataCorp, College Station, TX).

??????????

??????????

Популяция исследования составила 772 пациента с травмой, поступивших в ОИТ (блок-схему включенных в исследование пациентов см. на дополнительном рисунке 1. <http://links.lww.com/CCX/A727>).

??????? ?? ?????? ??????????????

Данные на момент поступления всех пациентов, как с сепсисом, так и без сепсиса, показаны в таблице 1. Пациенты с сепсисом, пациенты без сепсиса и пациенты, умершие в течение 24 часов после поступления отображены отдельно в дополнительной таблице 1 (<http://links.lww.com/CCX/A728>). Когорта поступивших пациентов с травмой характеризуется средним возрастом 41 год, доминирующее количество составляют мужчины (78%). Четверть пациентов, согласно индексу коморбидности, имели сопутствующую патологию. Доминирующим механизмом получения травмы стали дорожно-транспортные происшествия и падение с высоты. Медиана тяжести травмы пациентов, включенных в исследование, оцененная по шкале ISS, составила 26 баллов, а у 80% пациентов ISS была выше 15. Шестая часть пациентов на момент поступления находилась в шоке, 17% пациентов получили массивную трансфузию. Пропорция пациентов с пенетрирующей травмой составила 12%, а индуцированная травмой коагулопатия на момент поступления была выявлена у 16% пациентов. Около половины поступивших пациентов нуждалась в хирургическом вмешательстве в первые 24 часа.

?????????????????????? ???????

Во время нахождения в ОИТ сепсис был диагностирован у 178 (22%) пациентов. Распространенность сепсиса постоянно увеличивалась в течение первых пяти суток (Рис. 1А). Пациенты с сепсисом, как правило, были старше, с более тяжелым повреждением - у 90% таких пациентов оценка по шкале ISS была больше 15. Тяжелые травмы грудной клетки, живота, позвоночника и нижних конечностей чаще всего приводили к развитию шока и требовали массивной трансфузии. У пациентов, у которых позже развился сепсис, на момент поступления были высокие цифры креатинина и в два раза чаще выявлялась индуцированная травмой коагулопатия. На развитие сепсиса не оказывали влияния половая принадлежность, механизм получения травмы, интубация, тяжесть черепно-

мозговой травмы и хирургическое вмешательство в первые 24 часа (Таб. 1). Информация о локализации инфекции и идентификации бактерий отображена в дополнительной таблице 2 (<http://links.lww.com/CCX/A729>).

???????? ?????? ?????????? ?????????????????????????? ??????????

Одномерная регрессия показала, что с развитием посттравматического сепсиса ассоциировались: возраст, тяжесть травматического повреждения позвоночника, грудной клетки, живота и нижних конечностей, шок на момент поступления, уровень креатинина на момент поступления, трансфузия эритроцитов (Таб. 2). В многомерном анализе использовались все переменные, значение  $p$  которых было менее 0.2, а также половая принадлежность. Скорректированный анализ показал, что с развитием сепсиса ассоциировались: возраст, травма позвоночника или грудной клетки, шок при поступлении, алкоголь в крови при поступлении и трансфузия эритроцитов. Отмечена тенденция к снижению риска при проникающих повреждениях.

Обращает на себя внимание ассоциация между трансфузией и развитием сепсиса. Медиана количества доз пакетированных эритроцитов, перелитых в первые 24 часа, у пациентов с сепсисом была в четыре раза выше, а массивная трансфузия встречалась в три раза чаще (Таб. 1). В отдельном анализе риск развития сепсиса увеличивался дозозависимым способом и был связан с количеством перелитых доз пакетированных эритроцитов (Рис. 2).

????????????????? ??????????

Развитие сепсиса было связано с заметной разницей в клиническом течении. У пациентов с сепсисом оценки по шкале SOFA были намного выше с яркими проявлениями полиорганной недостаточности (Таб. 3). Более того, в группе пациентов с сепсисом доля пациентов с полиорганной недостаточностью в течение 2 дней подряд была в два раза выше по сравнению с группой пациентов без сепсиса. В группе пациентов с сепсисом количество дней вазопрессорной терапии, механической вентиляции и продолженной почечно-заместительной терапии увеличивалось многократно. Медиана количества дней нахождения пациента с сепсисом в ОИТ составила 13 дней по сравнению с менее чем тремя днями у пациентов без сепсиса (Таб. 3).

?????????????????

Не было замечено разницы в краткосрочной летальности между пациентами с сепсисом и без него (см. Таб. 3 и Рис. 1B) даже при явной тенденции к более высокой летальности у пациентов с сепсисом. Однако, при рассмотрении конкурирующего риска ранней

смерти, связанной с травмой, с риском сепсиса, временной анализ с цензурой пациентов, которые умерли на ранней фазе лечения, показал, что сепсис связан со смертями, наступающими после второго дня пребывания пациента в госпитале (Рис. 3). Кроме того, у пациентов с сепсисом была выше годовая летальность (в течение одного года после травмы).

??????????

????????? ???????????

В этом ретроспективном обсервационном одноцентровом исследовании мы показали, что посттравматический сепсис является частым осложнением со своими, ярко выраженными эффектами на клиническое течение. Развитие сепсиса независимо связано с возрастом, травмой позвоночника и грудной клетки, шоком, трансфузией пакетированных эритроцитов и наличием алкоголя в крови. Риск сепсиса при проведении трансфузии растет дозо-зависимым способом с ростом количества доз пакетированных эритроцитов. Также, сепсис ассоциируется с 30-дневной летальностью, но после вторых суток нахождения пациента в госпитале, впрочем, как и годовая летальность. У пациентов с сепсисом клиническое течение существенно отличается от такового у пациентов без сепсиса, с ростом в несколько раз длительности нахождения пациента в госпитале, количества дней вазопрессорной терапии, механической вентиляции и почечно-заместительной терапии.

????? ?????????????? ?????????????? ? ?????????????? ?????????????????? ? ?? ???????????

Классический тримодальный паттерн смерти от травмы, когда септическая смерть наблюдается на позднем пике, была описана Trunkey [10] в 80-х годах прошлого столетия. У пациентов с травмой, которые поступают в ОИТ, описан четырехмодальный паттерн [11]. Последние данные позволяют предположить, что третий пик, который был описан Trunkey [10], в большинстве случаев сглажен благодаря развитию системы оказания помощи пациентам с травмой и успехами в развитии интенсивной терапии [12—15]. В тоже время совсем недавние данные позволяют предположить, что улучшение исходов за последнее десятилетие в большей степени достигнуто за счет снижения летальности, связанной с кровотечением при том, что поздняя летальность, в основе которой лежит сепсис, остается неизменной [2, 4, 5]. В некоторых исследованиях утверждается, что есть относительное увеличение летальности, что связано с органной недостаточностью и сепсисом [3]. Очевидно, что данные обстоятельства можно объяснить улучшением выживаемости пациентов с массивным кровотечением, что приводит к появлению выживших после кровотечения пациентов, которые в более поздней стадии становятся уязвимыми к инфекции и последующему развитию сепсиса

[16]. Эти аспекты в некоторой степени были отражены в данном исследовании, результаты которого показали, что сепсис осложнял течение болезни тех пациентов, которые при поступлении находились в шоке и подвергались массивным трансфузиям.

Сепсис - очень известное осложнение после тяжелой травмы. Помимо очевидных причин развития сепсиса, таких как перфорация кишки и контаминация тканей, есть еще несколько механизмов, в той или иной мере способствующие развитию сепсиса.

У трети пациентов в когорте исследования при поступлении в крови был обнаружен алкоголь и это оказалось одним из самых сильных факторов риска развития сепсиса. Этот результат находится в противоречии с результатами недавнего большого ретроспективного анализа пациентов с травмой, что был проведен в США, когда алкоголь в крови был связан развитием пневмонии, но не сепсиса [25]. Однако в это исследование были включены все пациенты с травмой, а не только пациенты ОИТ, а оценка тяжести травмы по ISS не превышала 13 баллов. Хроническое употребление алкоголя связано с риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и органной дисфункции, а в качестве потенциального механизма такой предрасположенности называется снижение уровней эндогенных «мусорщиков» (англ. scavengers) [26, 27]. В нашем исследовании нет масштабных данных о хроническом злоупотреблении алкоголем.

В текущем исследовании частота развития сепсиса составила 22%. Соотносить эту цифру с результатами других исследований следует с осторожностью, поскольку в исследованиях знаменатель значительно отличается, положим, различные оценки тяжести травмы и различия в определениях сепсиса. В литературе частота развития сепсиса варьируется от 2% до 30% [23, 28, 29]. Наша когорта состояла из пациентов с тяжелой травмой, а это автоматически делает наших пациентов более склонным к развитию сепсиса. С другой стороны, мы использовали новые критерии определения сепсиса «Sepsis-3», при которых более часто вываливаются пациенты с сепсисом по сравнению с определениями «Sepsis-2» [30]. Почти у трети пациентов на момент расцвета клинической картины сепсиса приходили положительные посевы крови, а наиболее частым патогеном здесь стал *Staphylococcus aureus*.

В отличие от других исследований, половая принадлежность при коррекции анализа не показала связей с развитием сепсиса. В нескольких исследованиях было показано, что принадлежность к мужскому полу ассоциировалась с более тяжелыми клиническими исходами при травме и служила фактором риска развития посттравматического сепсиса [4, 31]. В объяснение этого феномена приводилась гипотеза о защитной роли женских половых гормонов [31]. Но это все еще очень далеко от окончательных выводов, поскольку в других исследованиях не было выявлено существенного значения половой принадлежности при развитии сепсиса [32, 33]. В нашей же когорте доминирующее положение занимали особи мужского пола, так что их превалирование над женщинами при развитии посттравматического сепсиса для нас не стало большим сюрпризом.



Несмотря на тренд, показывающий увеличение частоты развития сепсиса при увеличении степени коморбидности, скорректированный анализ не показал, что коморбидность/степень коморбидности является фактором риска. Такой результат оказался неожиданным, поскольку сопутствующая патология (коморбидность) обычно связана с неблагоприятными исходами при травмах [29]. Но и это можно объяснить значительной летальностью на ранней стадии лечения в ОИТ, когда коморбидность вносит свой существенный вклад в ранние смерти на ранней стадии, не позволяя пациентам доживать до риска развития сепсиса. К примеру, тяжелая черепно-мозговая травма не является фактором риска развития сепсиса, но, возможно, связана с ранними смертями.

Паттерны травмы, ассоциированные с сепсисом, включают в себя травмы позвоночника и грудной клетки. Тяжелая травма позвоночника (спинальная травма) с переломами позвонков и повреждением спинного мозга, имеет довольно сильную ассоциацию с развитием посттравматического сепсиса. Сепсис - достаточно частое осложнение у пациентов с повреждением спинного мозга [34], однако мы не нашли каких-либо ранее опубликованных данных о риске развития сепсиса у пациентов со спинальной травмой в фазе лечения в ОИТ. В нашем исследовании свой вклад в развитие сепсиса у такой группы пациентов могли внести иммобилизация и длительная механическая вентиляция.

Хирургическое вмешательство в первые 24 часа не является фактором риска развития сепсиса. Это утверждение находится в небольшом противоречии с результатами ранее проведенных исследований, указывающих на то, что лапаротомия после травмы ассоциируется с развитием сепсиса [4]. В нашем исследовании мы не имели каких-либо данных о том, что лапаротомия несет в себе специфические риски развития сепсиса.

Сепсис оказывает заметное влияние на клиническое течение посттравматического периода с увеличением в несколько раз длительности нахождения пациента в ОИТ и частоты применения терапии, направленной на поддержание функции органов. И этот результат находится на одной линии с результатами предыдущих исследований, показывающих, что сепсис может увеличить длительность нахождения пациента в ОИТ более, чем на неделю [29, 35]. В нескольких исследованиях было показано, что сепсис увеличивает летальность [4, 29], но в нашем исследовании не было выявлено ассоциации между сепсисом и 30-дневной летальностью. В тоже время в нашей когорте пациентов с тяжелыми повреждениями была очень высокая летальность на начальном этапе, не давая возможности умершим на раннем этапе пациентам дожить до риска развития сепсиса. При проведении анализа с цензурой на ранние смерти, ассоциации сепсиса с летальностью начинали возрастать со второго дня посттравматического периода. К тому же летальность на протяжении первого года (одногодичная летальность) была выше в подгруппе сепсиса.

Осложнение в виде развития посттравматического сепсиса становится все более серьезной проблемой, оказывающей неблагоприятные эффекты на клинические исходы.

С улучшением систем оказания медицинской помощи при травмах и с увеличением начальной выживаемости пациентов с тяжелой травмой, мы можем в будущем ожидать роста случаев сепсиса. Для ранней идентификации сепсиса необходимо улучшение превентивных мер и внедрение в практику более продвинутых инструментов, что с большей эффективностью позволят решить назревающую проблему.

???????? ??????? ??????? ???????????????

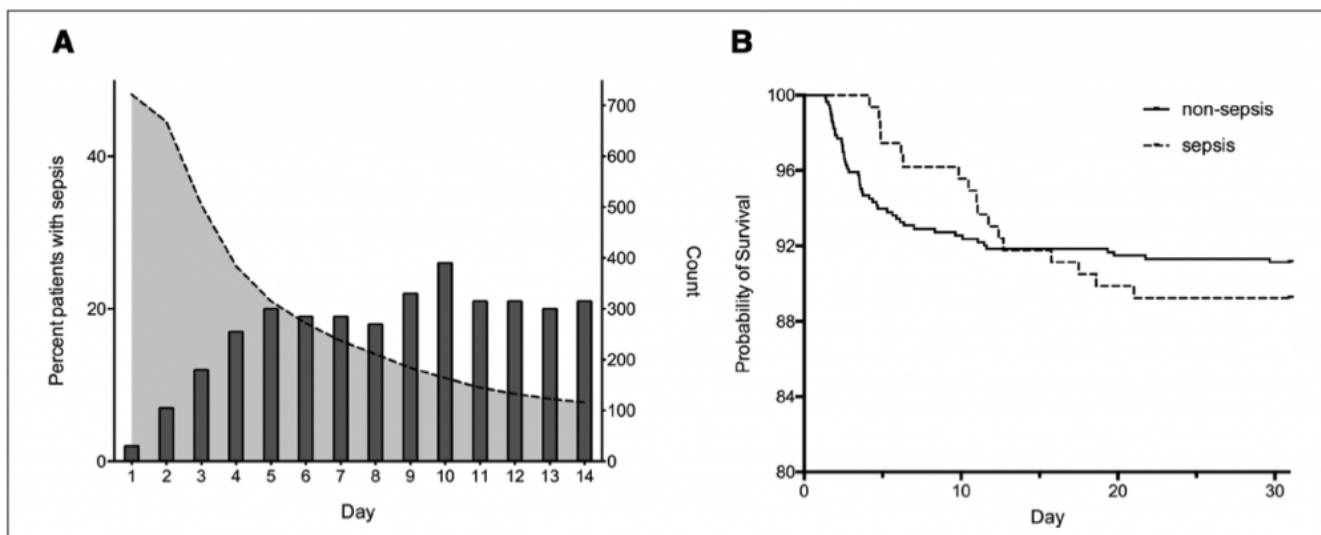
К сильным сторонам нашего исследования можно отнести извлечение данных из базы данных исследований травм в ОИТ высокого разрешения, а все данные ретроспективно были валидированы исследователями, а количество потерянных данных было минимальным и не влияло на качество переменных. В отношении конечных точек не было потерь данных при последующем наблюдении по причине проспективного сбора этих данных.

??????????????

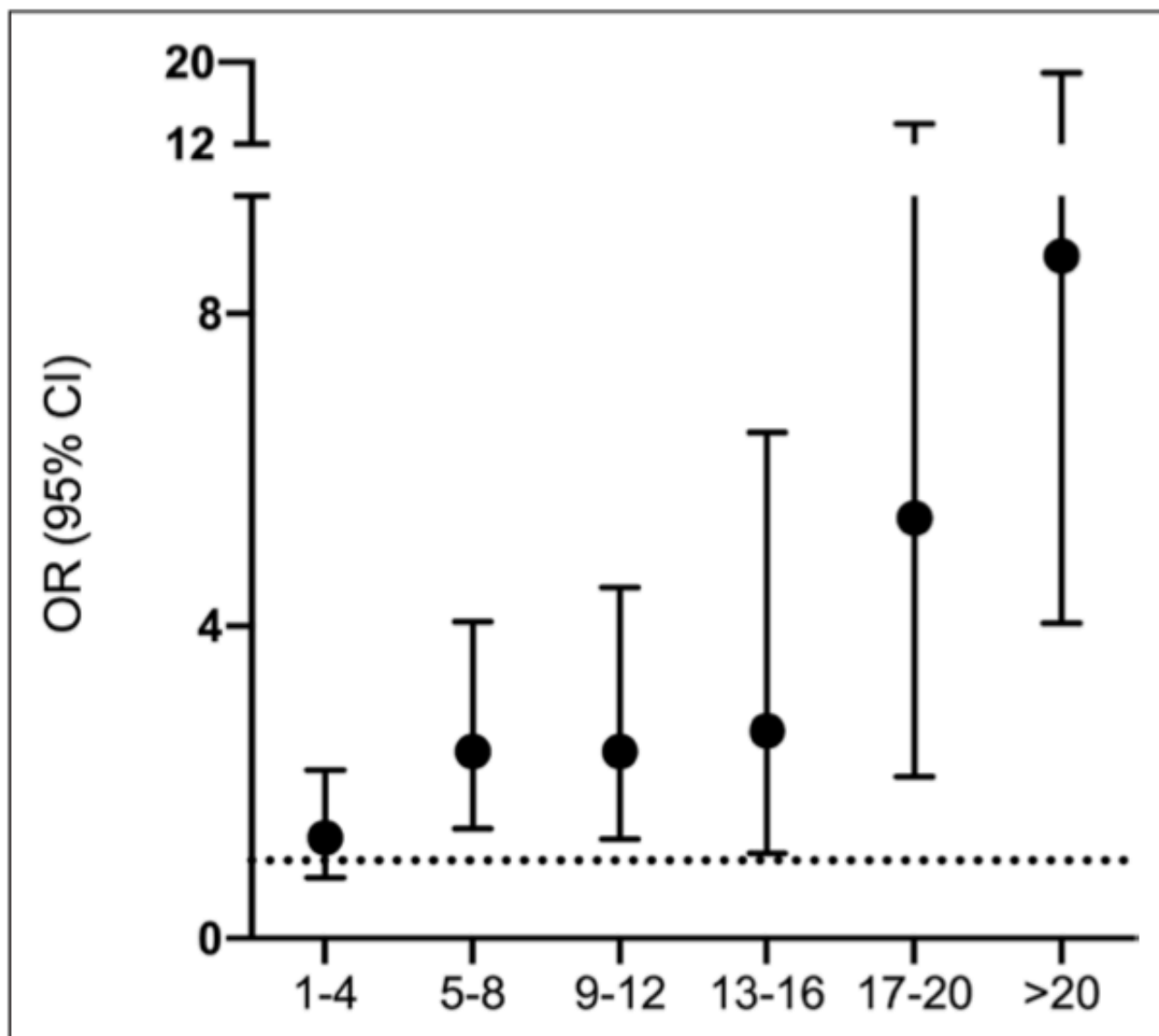
Во-первых, наше исследование было одноцентровым, проведенным в центре, специализирующемся на оказании помощи пациентам с травмой. Следовательно, нет возможности в обобщаемости (генерализации) наших данных. Во-вторых, не все пациенты, отвечающие критериям, были включены в исследование по причине ограниченного штата исследователей. И это не позволяет исключить потенциальную систематическую ошибку при отборе пациентов. Тем не менее, коэффициент включения был равномерно распределен по времени, что дает нам надежду, что риск систематической ошибки был низким. В-третьих, исследование проводилось в течение длительного периода времени, что делает невозможным исключить потенциальную погрешность по времени из-за неустановленных изменений в системе оказания помощи пациента с травмой. В-четвертых, наше исследование сообщает только о связи между сепсисом и летальностью без указаний на причинно-следственные связи, а сама связь была выявлена ретроспективно, основываясь на зарегистрированных данных. В-пятых, не может быть исключена потенциальная сложность получения таких переменных, как ISS и шкала ком Глазго. И последнее, но не менее важное - летальность, как клинический исход, лишь частично описывает бремя травмы без учета влияния травмы на пациентов и их родственников.

??????

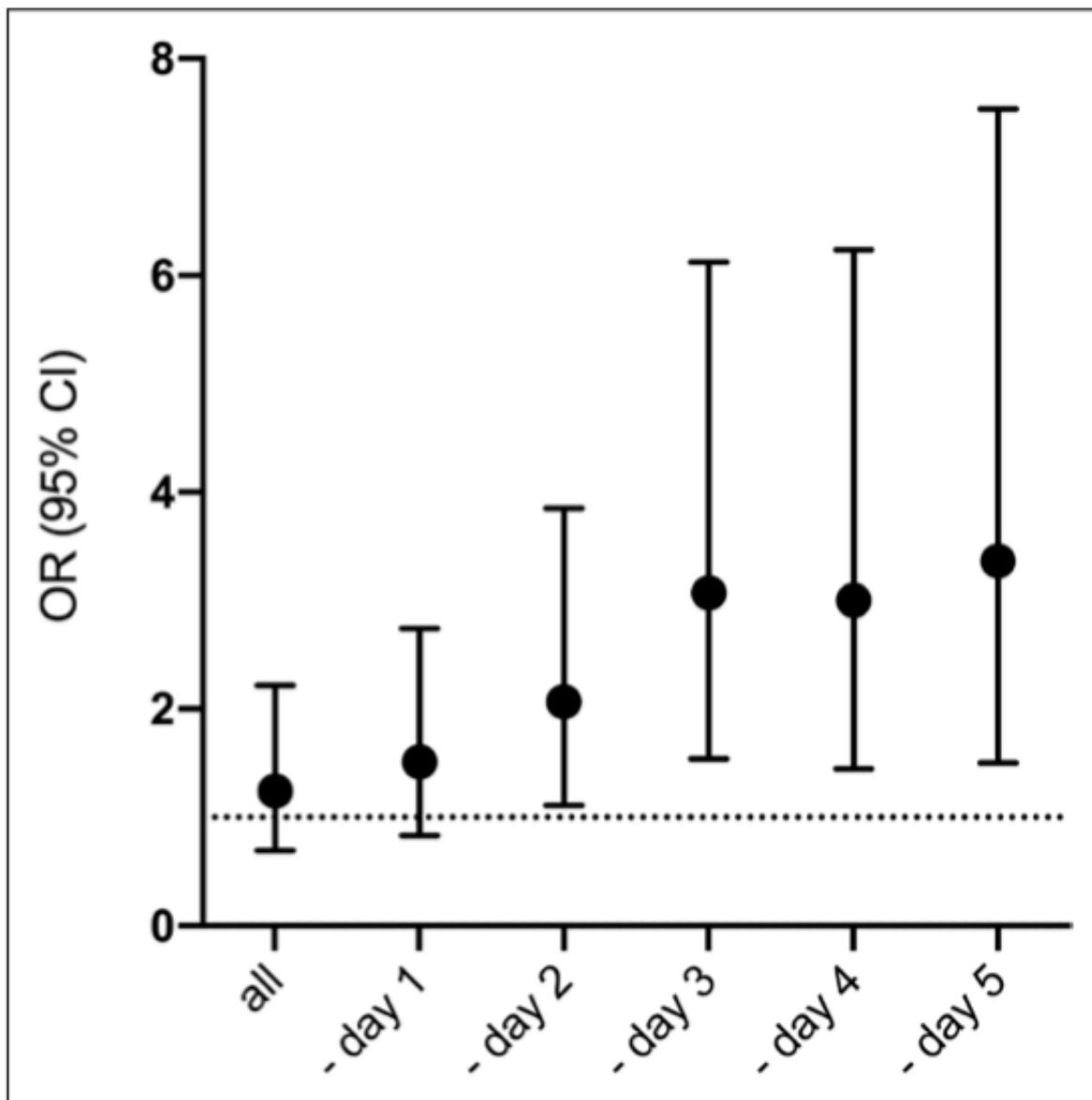
Посттравматический сепсис связан с осложненным клиническим течением посттравматического периода, увеличением летальности в течение 1-ого года и 30-дневной летальности (после исключения из анализа пациентов, умерших в течение первых двух суток).



**Figure 1. A**, Daily relative prevalence of sepsis. Relative daily prevalence of sepsis among ICU admitted patients (*bars, left y-axis*) and number of ICU admitted patients (*dotted line, right y-axis*). **B**, Thirty-day postinjury survival. Kaplan-Meier curves displaying 30-d postinjury survival for nonsepsis ( $n = 564$ , *solid line*) and sepsis patients ( $n = 158$ , *dotted line*).



**Figure 2.** Analyses of odds ratio for postinjury sepsis. Logistic regression analyses exploring odds ratio (OR) and 95% CIs for postinjury sepsis in relation to packed RBC (PRBC) unit transfusions. The x-axis depicts the number of PRBCs transfused during the first 24 hr of admission.



**Figure 3.** Analyses of odds ratio for 30-d mortality. Logistic regression analyses exploring 30-d mortality consecutively censoring patients dying at the early stages. Odds ratio (OR) and 95% CIs for 30-d mortality. The x-axis depicts all patients and subsequently censoring patients dying on day 1 and on, up until day 5.

**TABLE 1.**  
**Admission Data**

Factor	Level	All	Missing (n)	Nonsepsis	Sepsis
<i>N, n (%)</i>		722		564 (78)	158 (22)
Age, median (interquartile range)		41 (28–58)	0	39 (27–56)	47 (31–63)
Sex, <i>n (%)</i>	Female	161 (22)	0	129 (23)	32 (20)
CCI > 0, <i>n (%)</i>		166 (23)	0	122 (22)	44 (28)
CCI, points, median (interquartile range)		0 (0–0)	0	0 (0–0)	0 (0–1)
Injury mechanisms, <i>n (%)</i>			0		
	Traffic	302 (42)	0	229 (41)	73 (46)
	Fall	123 (17)	0	96 (17)	27 (17)
	Self-inflicted	120 (17)	0	89 (16)	31 (20)
	Assault	86 (12)	0	75 (13)	11 (7)
	Others	91 (13)	0	75 (13)	16 (10)
Intubated at scene, <i>n (%)</i>		140 (19)	0	103 (18)	37 (23)
ISS, median (interquartile range)		26 (18–38)	2	24 (17–35)	34 (24–43)
ISS > 15, <i>n (%)</i>		605 (84)	2	460 (82)	145 (92)
AIS head > 2, <i>n (%)</i>		294 (41)	0	223 (40)	71 (45)
AIS face > 2, <i>n (%)</i>		20 (3)	0	14 (3)	6 (4)
AIS neck > 2, <i>n (%)</i>		42 (6)	0	32 (6)	10 (6)
AIS spine > 2, <i>n (%)</i>		175 (24)	0	115 (20)	60 (38)
AIS upper extremity > 2, <i>n (%)</i>		36 (5)	0	25 (4)	11 (7)
AIS thorax > 2, <i>n (%)</i>		421 (58)	0	311 (55)	110 (70)
AIS abdomen > 2, <i>n (%)</i>		178 (25)	0	125 (22)	53 (34)
AIS lower extremity > 2, <i>n (%)</i>		233 (32)	0	166 (29)	67 (42)
Penetrating trauma, <i>n (%)</i>		88 (12)	0	75 (13)	13 (8)
Shock on arrival, <i>n (%)</i>		115 (16)	9	67 (12)	48 (30)
Admission systolic arterial blood pressure, median (interquartile range)		122 (103–148)	9	126 (109–150)	110 (84–135)
Admission Glasgow Coma Scale, median (interquartile range)		13 (8–15)	59	14 (8–15)	11 (8–15)
blood alcohol concentration > 0 mM, <i>n (%)</i>		184 (27)	33	138 (26)	46 (31)
Admission creatinine, median (interquartile range)		92 (77–112)	34	91 (75–110)	99 (84–119)
Admission trauma-induced coagulopathy, <i>n (%)</i>		105 (16)	76	72 (14)	33 (23)
Massive transfusion, <i>n (%)</i>		125 (17)	0	76 (14)	49 (31)
Number of packed RBCs 24 hr		2 (0–7)	0	1 (0–5)	5 (0–11)
Total fluid load 24 hr, median (interquartile range)		5,550 (3,400–8,800)	0	5,086 (3,084–8,219)	7,810 (4,750–12,100)
Surgery first 24 hr, <i>n (%)</i>		378 (52)	0	286 (51)	92 (58)
Acute and Chronic Health Evaluation II, median (interquartile range)		15 (11–21)	0	14 (10–20)	18 (14–23)
Admission Sequential Organ Failure Assessment, median (interquartile range)		5 (3–7)	0	5 (3–7)	7 (5–9)

AIS = Abbreviated Injury Scale, CCI = Charlson Comorbidity Index, ISS = Injury Severity Score. Missing data depicted as (n). Admission refers to the admission to the trauma unit.

**TABLE 2.**  
**Univariate and Multivariable Analysis of Risk Factors for Postinjury Sepsis**

Factor	Univariate OR (95% CI)	<i>p</i>	Multivariable OR (95% CI)	<i>p</i>
Age (continuous)	1.01 (1.01–1.02)	0.002	1.02 (1.01–1.03)	0.002
Male sex	1.2 (0.8–1.8)	0.485	1.3 (0.7–2.1)	0.390
Charlson Comorbidity Index > 0	1.4 (0.9–2.1)	0.102	1.1 (0.7–1.8)	0.676
AIS head > 2	1.2 (0.9–1.8)	0.223		
AIS face > 2	1.6 (0.6–4.1)	0.377		
AIS neck > 2	1.1 (0.5–2.3)	0.756		
AIS spine > 2	2.4 (1.6–3.5)	< 0.001	2.0 (1.3–3.2)	0.002
AIS upper extremity > 2	1.6 (0.8–3.4)	0.200		
AIS chest > 2	1.9 (1.3–2.7)	0.001	1.6 (1.0–2.4)	0.047
AIS abdomen > 2	1.8 (1.2–2.6)	0.004	1.4 (0.9–2.3)	0.139
AIS lower extremity > 2	1.8 (1.2–2.5)	0.002	1.5 (0.9–2.3)	0.088
Penetrating trauma	0.6 (0.3–1.1)	0.088	0.5 (0.2–1.1)	0.087
Shock on arrival	3.2 (2.1–4.9)	< 0.001	2.0 (1.2–3.3)	0.011
Admission creatinine > 100 mM	1.8 (1.2–2.5)	0.003	1.4 (0.9–2.2)	0.109
Blood alcohol concentration > 0 mM	1.3 (0.9–2.0)	0.175	1.8 (1.2–2.9)	0.010
Packed RBC first 24 hr (continuous)	1.06 (1.04–1.08)	< 0.001	1.04 (1.01–1.06)	0.005
Surgery first 24 hr	1.4 (0.95–1.9)	0.095	1.0 (0.6–1.5)	0.924

AIS = Abbreviated Injury Scale, OR = odds ratio.

Admission refers to the admission to the trauma unit. Variables with a *p* < 0.2 in the univariate analysis and sex forwarded to the multivariable analysis.

**TABLE 3.**  
**Clinical Course and Outcomes**

Factor	Nonsepsis	Sepsis	<i>p</i> Nonsepsis vs Sepsis
<i>N</i>	564	158	
Sequential Organ Failure Assessment total maximum, median (interquartile range)	6 (4–9)	11 (9–14)	< 0.001
MODS days, median (interquartile range)	1 (0–3)	8 (4–13)	< 0.001
MODS ≥ consecutive 2 d, <i>n</i> (%)	248 (44)	138 (87)	< 0.001
ICU days on vasopressor, median (interquartile range)	1 (0–3)	7 (4–12)	< 0.001
ICU days on mechanical ventilation, median (interquartile range)	2 (0–4)	11 (7–19)	< 0.001
ICU days on continuous renal replacement therapy, median (interquartile range)	0 (0–0)	0 (0–1)	< 0.001
ICU LOS, median (interquartile range)	2.8 (1.8–4.9)	13 (8.0–20)	< 0.001
Hospital LOS, median (interquartile range)	14 (8–25)	28 (17–57)	< 0.001
ICU mortality, <i>n</i> (%)	38 (6.7)	12 (7.6)	0.71
Hospital mortality, <i>n</i> (%)	47 (8.3)	21 (13.3)	0.059
30-d mortality, <i>n</i> (%)	50 (8.9)	17 (10.8)	0.47
1-yr mortality, <i>n</i> (%)	62 (11.0)	28 (17.7)	0.025

LOS = length of stay, MODS = multiple organ dysfunction syndrome (≥ 6 Sequential Organ Failure Assessment points). One-yr follow-up was missing for one nonsepsis patient.

?????? ???????????

1. DiMaggio C, Ayoung-Chee P, Shinseki M, et al: Traumatic injury in the United States: Inpatient epidemiology 2000-2011. *Injury* 2016; 47:1393–1403
2. Oyeniyi BT, Fox EE, Scerbo M, et al: Trends in 1029 trauma deaths at a level 1 trauma center: Impact of a bleeding control bundle of care. *Injury* 2017; 48:5–12
3. Di Saverio S, Gambale G, Coccolini F, et al: Changes in the outcomes of severe trauma patients from 15-year experience in a Western European trauma ICU of Emilia Romagna region (1996-2010). A population cross-sectional survey study. *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399:109–126
4. Wafaisade A, Lefering R, Bouillon B, et al; Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery: Epidemiology and risk factors of sepsis after multiple trauma: An analysis of



---

29,829 patients from the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery. Crit Care Med 2011; 39:621–628

5. Eguia E, Bunn C, Kulshrestha S, et al: Trends, cost, and mortality from sepsis after trauma in the United States: An evaluation of the national inpatient sample of hospitalizations, 2012-2016. Crit Care Med 2020; 48:1296–1303

6. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al; STROBE Initiative: The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. Lancet 2007; 370:1453–1457

7. Gabbe BJ, Magtengaard K, Hannaford AP, et al: Is the Charlson comorbidity index useful for predicting trauma outcomes? Acad Emerg Med 2005; 12:318–321

8. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al: The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 2016; 315:801–810

9. Calandra T, Cohen J; International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICU Consensus Conference: The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. Crit Care Med 2005; 33:1538–1548

10. Trunkey DD: Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. Among the prescribed remedies are improved preventive efforts, speedier surgery and further research. Sci Am 1983; 249:28–35

11. Gomes E, Araújo R, Carneiro A, et al: Mortality distribution in a trauma system: From data to health policy recommendations. Eur J Trauma Emerg Surg 2008; 34:561–569

12. Sobrino J, Shafi S: Timing and causes of death after injuries. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2013; 26:120–123

13. Lansink KW, Gunning AC, Leenen LP: Cause of death and time of death distribution of trauma patients in a level I trauma centre in the Netherlands. Eur J Trauma Emerg Surg 2013; 39:375–383

14. Gunst M, Ghaemmaghani V, Gruszecki A, et al: Changing epidemiology of trauma deaths

leads to a bimodal distribution. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2010; 23:349–354

15. Bardes JM, Inaba K, Schellenberg M, et al: The contemporary timing of trauma deaths. J Trauma Acute Care Surg 2018; 84:893–899

16. Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al: The systemic immune response to trauma: An overview of pathophysiology and treatment. Lancet 2014; 384:1455–1465

17. Vourc'h M, Roquilly A, Asehnoune K: Trauma-induced damage-associated molecular patterns-mediated remote organ injury and immunosuppression in the acutely ill patient. Front Immunol 2018; 9:1330

18. Sharma SK, Naidu G: The role of danger-associated molecular patterns (DAMPs) in trauma and infections. J Thorac Dis 2016; 8:1406–1409

19. Timmermans K, Kox M, Vaneker M, et al: Plasma levels of danger-associated molecular patterns are associated with immune suppression in trauma patients. Intensive Care Med 2016; 42:551–561

20. Simmons JD, Lee YL, Mulekar S, et al: Elevated levels of plasma mitochondrial DNA DAMPs are linked to clinical outcome in severely injured human subjects. Ann Surg 2013; 258:591–596

21. Harrington JS, Huh JW, Schenck EJ, et al: Circulating mitochondrial DNA as predictor of mortality in critically ill patients: A systematic review of clinical studies. Chest 2019; 156:1120–1136

22. Fröhlich M, Lefering R, Probst C, et al; Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS: Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: An analysis of 31,154 patients from the TraumaRegister DGU. J Trauma Acute Care Surg 2014; 76:921–927

23. Brattström O, Granath F, Rossi P, et al: Early predictors of morbidity and mortality in trauma patients treated in the intensive care unit. Acta Anaesthesiol Scand 2010; 54:1007–1017

24. Nederpelt CJ, El Hechi M, Parks J, et al: The dose-dependent relationship between blood transfusions and infections after trauma: A population-based study. *J Trauma Acute Care Surg* 2020; 89:51–57
  
25. Ahmed N, Greenberg P: Examining the influence of blood alcohol level on the incidence of pneumonia & sepsis complications following traumatic injury. *Alcohol* 2019; 76:111–115
  
26. Moss M, Burnham EL: Chronic alcohol abuse, acute respiratory distress syndrome, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 2003; 31:S207–S212
  
27. von Heymann C, Langenkamp J, Dubisz N, et al: Posttraumatic immune modulation in chronic alcoholics is associated with multiple organ dysfunction syndrome. *J Trauma* 2002; 52:95–103
  
28. Shalhub S, Junker CE, Imahara SD, et al: Variation in the TLR4 gene influences the risk of organ failure and shock posttrauma: A cohort study. *J Trauma* 2009; 66:115–122
  
29. Osborn TM, Tracy JK, Dunne JR, et al: Epidemiology of sepsis in patients with traumatic injury. *Crit Care Med* 2004; 32:2234–2240
  
30. Eriksson J, Eriksson M, Brattström O, et al: Comparison of the sepsis-2 and sepsis-3 definitions in severely injured trauma patients. *J Crit Care* 2019; 54:125–129
  
31. Trentzsch H, Nienaber U, Behnke M, et al: Female sex protects from organ failure and sepsis after major trauma haemorrhage. *Injury* 2014; 45 Suppl 3:S20–S28
  
32. Magnotti LJ, Fischer PE, Zarzaur BL, et al: Impact of gender on outcomes after blunt injury: A definitive analysis of more than 36,000 trauma patients. *J Am Coll Surg* 2008; 206:984–991
  
33. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, et al: Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: Results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007; 24:259–269
  
34. Jaja BNR, Jiang F, Badhiwala JH, et al: Association of pneumonia, wound infection, and sepsis with clinical outcomes after acute traumatic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2019;

36:3044–3050

35. Böhmer AB, Just KS, Lefering R, et al: Factors influencing lengths of stay in the intensive care unit for surviving trauma patients: A retrospective analysis of 30,157 cases. Crit Care 2014; 18:R143